

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ DOPAC DỊCH NÃO TỦY VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ TRIỆU CHỨNG Ở BỆNH NHÂN PARKINSON

Trịnh Văn Quỳnh^{1,*}, Nguyễn Đức Thuận^{1,**}, Phạm Ngọc Thảo¹, Nguyễn Việt Nam², Nguyễn Trọng Nghĩa²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nồng độ DOPAC dịch não tủy và mối liên quan với một số triệu chứng ở bệnh nhân Parkinson. **Phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang, trên 59 bệnh nhân Parkinson. **Kết quả:** Nhóm bệnh có 91,5% từ 50 tuổi trở lên, trong đó có 40,7% từ 60-69 tuổi. Tuổi trung bình nhóm bệnh ($63,4 \pm 9,4$ tuổi), tỷ lệ mắc bệnh của nam thấp hơn nữ (nam/nữ: 0,51) Nồng độ trung bình DOPAC dịch não tủy xu hướng giảm dần theo mức độ bệnh và giai đoạn bệnh, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa các mức độ cũng như giữa các giai đoạn bệnh. Nồng độ DOPAC dịch não tủy trung bình có mối tương quan nghịch hệ số tương quan $r = -0,814$ với điểm UPDRS. **Kết luận:** Nghiên cứu chỉ ra bằng chứng về sự biến đổi nồng độ DOPAC dịch não tủy theo một số triệu chứng trên bệnh nhân Parkinson.

Từ khóa: Parkinson; DOPAC.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson là bệnh thường gặp thuộc nhóm bệnh thoái hóa tiến triển mạn tính của hệ ngoại tháp, thường gặp ở người cao tuổi tỷ lệ 1-2% người trên 65 tuổi [1]. Đặc trưng của bệnh là mất các tế bào thần kinh thuộc hệ dopaminergic. Các nghiên cứu hiện nay đã tập trung rất nhiều vào các chất chuyển hóa, các dấu ấn sinh học của quá trình thoái hóa thần kinh. Việc xác định các chất đó có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, theo dõi điều trị cũng như dự phòng bệnh Parkinson. Ở Việt Nam hiện nay đã có một số nghiên cứu tập trung vào dopamin, tuy nhiên 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), một chất chuyển hóa của dopamin chưa được nghiên cứu. Vì vậy, chúng tôi tiến hành

thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: nghiên cứu nồng độ DOPAC dịch não tủy và mối liên quan với một số triệu chứng ở bệnh nhân Parkinson.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

59 bệnh nhân bị bệnh Parkinson, được khám và điều trị tại Khoa Nội Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 9/2018 đến tháng 10/2019.

*** Tiêu chuẩn lựa chọn:** Nhóm bệnh được chẩn đoán bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn của Hội Ngăn hàng Não và Parkinson Vương quốc Anh [2]. Được chẩn đoán qua 3 bước:

- Bước 1: Chẩn đoán hội chứng Parkinson (Run, cứng đơ, giảm động và bất ổn tư thế).

- Bước 2: Chẩn đoán loại trừ bệnh Parkinson (Hội chứng thóp, hội chứng tiểu não, chấn thương sọ não, viêm não...).

- Bước 3: Chẩn đoán quyết định sau khi qua bước 1,2 (Khởi phát một bên, run khi nghỉ, đáp ứng tốt với L-dopa...)

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

¹ Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

² Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108

* Tác giả thực hiện chính

Trịnh Văn Quỳnh

** Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Nguyễn Đức Thuận

Email: thuanneuro82@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 30/11/2020

Ngày phản biện: 2/12/2020

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

* **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không hoàn thành được các test kiểm tra như không biết chữ hoặc rối loạn chức năng ngôn ngữ như đọc, nghe hoặc mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ DOPAC dịch não tủy.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

- Phương pháp: Lựa chọn đối tượng theo tiêu chuẩn nghiên cứu.

+ Đánh giá mức độ rối loạn vận động theo thang điểm thống nhất đánh giá bệnh Parkinson phần III của Fahn [11]: Thang gồm 14 mục, mỗi mục cho điểm từ 0 tới 4 điểm. Bình thường (0 điểm); mức độ nhẹ (1 - 14 điểm); mức độ vừa (15 - 28 điểm); mức độ nặng (29 - 42 điểm); mức độ rất nặng (43 - 56 điểm).

+ Đánh giá giai đoạn bệnh theo Hoehn và Yahr [12], gồm 5 giai đoạn: Giai đoạn 1 - Các dấu hiệu ở một bên cơ thể, triệu chứng ở mức độ nhẹ; Giai đoạn 2 - Dấu hiệu ở hai bên cơ thể, có ảnh hưởng tư thế đáng kể; Giai đoạn 3 - Dấu hiệu hai bên cơ thể, mất thăng bằng khi đứng và đi; Giai đoạn 4 - Triệu chứng nặng, cần sự trợ giúp một phần người xung quanh; Giai đoạn 5 - Giai đoạn suy mòn, tàn phế, đòi hỏi có sự trợ giúp nhân viên y tế.

+ Thu thập mẫu: Trước khi lấy mẫu cho bệnh nhân dùng thuốc điều trị Parkinson hoặc các thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ DOPAC ít nhất 8-12 giờ.

+ Định lượng nồng độ DOPAC dịch não tủy bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao thực hiện tại trung tâm nghiên cứu ứng dụng Sinh Y Dược học- Học Viện Quân Y.

2.3. Phân tích số liệu

Sử dụng chương trình xử lý số liệu thống kê SPSS 22.0 và phần mềm Excel

để tính các thông số thực nghiệm: Số trung bình, phương sai, độ lệch chuẩn.

Các trị số được trình bày dưới dạng số trung bình, độ lệch chuẩn (SD), kiểm định sự khác biệt thống kê bằng test Student (T-test) với độ tin cậy 95%.

Tương quan Pearson giữa các trị số và được biểu thị bằng hệ số tương quan (r).

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Bệnh nhân tham tự nguyện gia nghiên cứu, phương pháp thu thập số liệu không ảnh hưởng đến sức khỏe, bệnh nhân không phải trả bất kì chi phí nào cho nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng

Tuổi của bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu phân bố ở lứa tuổi từ 50 trở lên chiếm 91,5% trong đó lứa tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất là 40,7%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $63,4 \pm 9,4$ tuổi (Bảng 1); Theo tác giả Nguyễn Thanh Bình tuổi trung bình của nhóm bệnh là $66,63 \pm 8,27$ tuổi [3], theo Wang và cộng sự (2015) tuổi mắc bệnh trung bình là $62,8 \pm 7,89$ tuổi [4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả.

Cả nam và nữ đều mắc bệnh Parkinson, trong đó theo đa số các tác giả tỷ lệ mắc bệnh của nam cao hơn nữ. Tác giả Barone và cộng sự cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 1,52 [5], Matei và cộng sự trong 30 bệnh nhân nghiên cứu thì có 18 nam và 12 nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,5 [6]. Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mắc bệnh của nam thấp hơn nữ, cụ thể tỷ lệ nam/nữ là 0,51. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu khác có thể do nhóm bệnh có cỡ mẫu nhỏ, thời gian thu nhận mẫu ngắn nên chưa đủ để thể hiện đặc điểm về phân bố giới tính của bệnh.

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới

Nhóm tuổi (tuổi)	Giới		Tổng	Tỷ lệ
	Nam	Nữ		
< 40	1	0	1	1,7
40 – 49	0	4	4	6,8
50 – 59	4	10	14	23,7
60 – 69	9	15	24	40,7
≥ 70	6	10	16	27,1
Cộng	20	39	59	100
Tuổi trung bình	64,5 ± 10,5 62,9 ± 8,8			
	63,4 ± 9,4			

3.2. Mối liên quan giữa nồng độ DOPAC dịch não tủy và một số triệu chứng ở bệnh nhân Parkinson

** Mối liên quan giữa nồng độ DOPAC dịch não tủy với mức độ và giai đoạn bệnh*

Trong hệ thần kinh trung ương, dopamin là một chất có vai trò quan trọng, ngoài tham gia vào các hoạt động điều chỉnh vận động, còn tham gia vào các hoạt động nhận thức, trí nhớ, cảm xúc và các hoạt động tâm thần khác, là chất chuyển hóa đóng vai trò quan trọng trong cơ chế của bệnh Parkinson. Trong cơ thể dopamin được vận chuyển qua dopaminsulphate có thể qua hàng rào máu não, tuy nhiên bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn uống cho nên việc đánh giá hoạt động dopamin trung ương không chính xác. Do đó, DOPAC là một chất chuyển hóa chính của dopamin, chỉ số quan trọng đánh giá hoạt động của dopamin trung ương.

Có một số quan điểm nghiên cứu về DOPAC cho rằng nồng độ dopamin càng giảm khi không được điều trị bệnh Parkinson và càng giảm khi điểm mức độ bệnh Parkinson càng tăng và khi phân tích nồng độ DOPAC trong dịch não tủy của bệnh nhân bị bệnh Parkinson điều trị bằng L-Dopa, thấy rằng L-Dopa làm tăng nồng độ dopamin và DOPAC trong dịch não tủy, điều đó chứng tỏ rằng ở bệnh nhân

Parkinson nồng độ DOPAC xu hướng giảm.

Một số nghiên cứu về DOPAC ở bệnh nhân Parkinson: Tác giả Goldstein thấy nồng độ DOPAC trong dịch não tủy ở bệnh nhân Parkinson ($0,94 \pm 0,09$ pmol/ml) thấp hơn đáng kể với nhóm chứng ($1,60 \pm 0,12$ pmol/ml). Sự suy giảm dopamin ở bệnh nhân Parkinson do tổn thương tế bào thần kinh hệ dopaminergic ở thể vân và liềm đen, DOPAC là chất chuyển hóa chính của dopamin [7], do đó có thể giải thích sự giảm nồng độ DOPAC ở bệnh nhân Parkinson [8]. Nghiên cứu của Anderson và cộng sự (2017) cho rằng DOPAC dịch não tủy có thể chẩn đoán phân biệt PD với nhóm chứng với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 89% với bệnh nhân PD mới được chẩn đoán, và tốt hơn so với HAV dịch não tủy, chứng tỏ rằng DOPAC là đại diện và đặc hiệu hơn cho PD [9].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ trung bình DOPAC ở mức độ bệnh nhẹ là $22,3 \pm 7,4$ pmol/ml, giảm dần theo mức độ nặng của bệnh, ở mức độ bệnh rất nặng là thấp nhất $6,56 \pm 0,001$ pmol/ml, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa các mức độ với $p > 0,05$ (Bảng 2).

Nồng độ trung bình DOPAC giai đoạn 1 là $24,9 \pm 8,1$ pmol/ml, giai đoạn 5 là $6,6 \pm 0,06$ pmol/ml, điều đó cho thấy nồng độ DOPAC tỷ lệ nghịch với giai đoạn bệnh, giai đoạn bệnh càng cao thì nồng độ

DOPAC càng thấp, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa các giai đoạn với $p > 0,05$ (Bảng 3). DOPAC có thể bắt nguồn từ hệ norepinergic hoặc hệ dopaminergic của hệ thần kinh trung ương, vì DOPAC không qua được hàng rào máu não nên nồng độ DOPAC dịch não tủy thường thấp hơn so với huyết tương. Nghiên cứu Endrup và cộng sự chỉ ra rằng nồng độ DOPAC dịch não tủy thấp hơn ở bệnh nhân Parkinson và có tương quan nghịch với điểm mức độ bệnh Parkinson [10].

Mức độ bệnh và giai đoạn bệnh được đánh giá dựa trên mức độ nặng của triệu chứng rối loạn vận động trong bệnh Parkinson. Mà sự sụt giảm DOPAC là một trong những nguyên nhân gây ra các triệu chứng rối loạn vận động. Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ DOPAC với mức độ rối loạn vận động và giai đoạn bệnh chúng tôi nhận thấy rằng mức độ bệnh càng nặng và giai đoạn bệnh càng cao thì nồng độ DOPAC càng giảm.

Bảng 2. Liên quan giữa nồng độ DOPAC và mức độ bệnh

Mức độ bệnh	Số lượng	Nồng độ DOPAC (pmol/ml)	P
Nhẹ	27	$22,3 \pm 7,4$	$p > 0,05$
Vừa	16	$9,0 \pm 2,7$	
Nặng	14	$6,6 \pm 0,03$	
Rất nặng	2	$6,56 \pm 0,001$	
Tổng	59	$14,4 \pm 9,0$	

Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ DOPAC và giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	Số lượng	Nồng độ DOPAC (pmol/ml)	P
Giai đoạn 1	17	$24,9 \pm 8,1$	$p > 0,05$
Giai đoạn 2	20	$13,6 \pm 5,3$	
Giai đoạn 3	17	$7,3 \pm 1,9$	
Giai đoạn 4	2	$6,6 \pm 0,05$	
Giai đoạn 5	3	$6,6 \pm 0,06$	
Tổng	59	$14,4 \pm 9,0$	

*** Mối liên quan giữa nồng độ DOPAC dịch não tủy và điểm UPDRS**

Phương trình tương quan: $y = -0,627x + 26,54$ (y: nồng độ DOPAC dịch não tủy, x: Điểm UPDRS). Giữa điểm UPDRS và nồng độ DOPAC dịch não tủy có mối tương quan nghịch mức độ chặt chẽ với hệ số tương quan $r = -0,814$ ($p < 0,05$). Từ đó ta thấy điểm UPDRS càng cao thì nồng độ DOPAC dịch não tủy càng giảm.

Bệnh Parkinson xảy ra chủ yếu sau 60 tuổi. Ở những người già được coi là bình thường, các hội chứng vận động cũng có

nhiều điểm giống các triệu chứng Parkinson: đi ngày càng khó khăn, đi bước nhỏ, tư thế của thân có khuynh hướng gập. Có nhiều bằng chứng cho thấy có thể có rối loạn chức năng của hệ thống dopamin ở những người này [13], [14]: Lượng dopamin ở thể vân giảm rõ ở người già; Càng già, số lượng các tận cùng synap dopamin lên thể vân càng giảm; Cứ sau 10 năm, số lượng neuro dopaminergic ở liềm đen lại giảm đi 5%.

Như vậy, có thể bệnh Parkinson có liên quan đến quá trình lão hóa sinh lý. Điểm

UPDRS đặc trưng cho mức độ bệnh, càng giai đoạn sau mức độ bệnh càng nặng, điểm UPDRS càng cao, vì DOPAC là một chất chuyển hóa của dopamin nên điểm UPDRS càng cao thì nồng độ DOPAC càng giảm.

4. KẾT LUẬN

- Tuổi của bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu phân bố ở lứa tuổi từ 50 trở lên chiếm 91,5% trong đó lứa tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất là 40,7%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là 63,4±9,4 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh của nam thấp hơn nữ (nam/nữ:0,51)

- Nồng độ DOPAC xu hướng giảm dần với mức độ và giai đoạn bệnh, không có sự khác biệt giữa các mức độ và giai đoạn với $p > 0,05$.

- Giữa nồng độ DOPAC dịch não tủy và điểm UPDRS có mối tương quan nghịch mức độ chặt chẽ với hệ số tương quan là - 0,814.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Bộ môn thần kinh (Bệnh viện Quân y 103) và Viện Y Dược học Quân sự (Học viện Quân y) đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arista C, Alvarez-Avellon FT, Menendez-Gonzalez M (2019)**, Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of Life: A Community-Based Study in Spain, *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1-7
2. **Sveinbjornsdottir S (2016)**, The clinical symptoms of Parkinson's disease, *J Neurochem*, 139 Suppl 1:318-324.
3. **Nguyễn Thanh Bình (2017)**, Ảnh hưởng của các triệu chứng vận động đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân Parkinson tại bệnh viện Lão khoa trung ương, *Tạp chí y học thực hành*, tr. 77-80.
4. **Wang QY, Tang SB, Yan XX et al (2015)**, A neurophysiological profile in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia in China, *J Clin Neurosci*, 22(6):981-985.
5. **Barone P, Antonini A, Colosimo C et al (2009)**, The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease, *Mov Disord*, 24(11):1641-1649.
6. **Matei D, Luca C, Andritoi D et al (2019)**, Autonomic dysfunction and peripheral nerve involvement in patients with Parkinson's disease, *Balneo Research Journal*, 10(1):55-61.
7. **Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS (2004)**, Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*, 56(3):331-349.
8. **Goldstein DS et al (2016)**, Elevated cerebrospinal fluid ratios of cysteinyl-dopamine/3,4-dihydroxyphenylacetic acid in parkinsonian synucleinopathies, *Parkinsonism Relat Disord*, 31:79-86.
9. **Andersen AD et al (2017)**, Cerebrospinal fluid levels of catecholamines and its metabolites in Parkinson's disease: effect of L-DOPA treatment and changes in levodopa-induced dyskinesia, *J Neurochem*, 141(4):614-625.
10. **Eldrup E et al (1995)**, CSF and plasma concentrations of free norepinephrine, dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA), and epinephrine in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 92(2): 116-121.

11. Fahn S (1987), Unified Parkinson's disease rating scale, Resent Developments in Parkinson's disease, 2:293-305.
12. Hoehn MM, Yahr MD (1998), Parkinsonism: onset, progression, and mortality. Neurology, 50(2): 318-318.
13. Scatton B, Rouquier L, Javoy-Agid F et al (1982), Dopamine deficiency in the cerebral cortex in Parkinson disease, Neurology, 32(9): 1039-1039.
14. Matt SM, Gaskill PJ (2019), Where is dopamine and how do immune cells see it?: dopamine-mediated immune cell function in health and disease, Journal of Neuroimmune Pharmacology, 1-51.

SUMMARY

INVESTIGATION LEVELS OF DOPAC IN THE CEREBROSPINAL FLUID AND ASSOCIATIONS WITH SOME SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE

Trinh Van Quynh¹, Nguyen Duc Thuan¹, Pham Ngoc Thao¹, Nguyen Viet Nam²,
Nguyen Trong Nghia²

¹Military Hospital 103, Vietnam Military Medical University

²108 Military Central Hospital

Objective: Investigating the level of DOPAC in the cerebrospinal fluid and the associations with some symptoms in patients with Parkinson's disease. **Methods:** Cross-sectional and prospective studies were carried out on 59 patients with Parkinson's disease. **Results:** 91.6% of total subjects showed their age more than 50 years old with the subjects from 60 to 69 years old occupied 40.7%. The average age (SD) was 63.4 (9.4) years olds, the rate of males was lower than females (male/female: 0.51). The average concentration of DOPAC in the cerebrospinal fluid was gradually decreased following the levels and stages of Parkinson's disease, but there was no significant difference among the levels and stages of Parkinson's disease. There was a negative correlation between the concentration of DOPAC and the scores of UPDRS with correlated coefficients -0.814. **Conclusion:** These findings indicated the change of DOPAC levels in the cerebrospinal fluid associated with some symptoms in the patients with Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson; DOPAC.