LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ SEROTONIN HUYẾT TƯƠNG VÀ MỘT SỐ TRIỆU CHỨNG NGOÀI VẬN ĐỘNG Ở BỆNH NHÂN PARKINSON

Trịnh Văn Quỳnh[1,*], Nguyễn Đức Thuận[1,], Nguyễn Thị Hiền[2]**

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Xác định mối tương quan của nồng độ serotonin huyết tương với một số triệu chứng ngoài vận động trên bệnh nhân Parkinson.* ***Phương pháp:*** *Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang, trên 45 bệnh nhân Parkinson (nhóm bệnh) cùng 40 người khỏe mạnh (nhóm chứng).* ***Kết quả:*** *Nhóm bệnh có 91,1% từ 50 tuổi trở lên, trong đó có 42,2% từ 60-69 tuổi. Tuổi trung bình nhóm bệnh (63,98 ± 9,84 tuổi) và nhóm chứng (61,77 ± 9,53 tuổi) khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Có sự giảm đáng kể nồng độ serotonin huyết tương ở bệnh nhân có trầm cảm (*148,37±18,66 ng/ml*); có suy giảm nhận thức (*145,74±20,68 ng/ml*) lần lượt so với nhóm không có trầm cảm (*163,81±1,49 ng/ml*); không có suy giảm nhận thức (*158,87±11,60 ng/ml*). Nồng độ serotonin huyết tương trung bình có mối tương quan nghịch hệ số tương quan r = -0,665 với điểm trầm cảm và tương quan thuận hệ số tương quan r = 0,559 với điểm suy giảm nhận thức.* ***Kết luận:*** *Có mối liên quan giữa nồng độ serotonin huyết tương và một số triệu chứng ngoài vận động trên bệnh nhân Parkinson.*

Từ khóa: *Parkinson; serotonin; triệu chứng ngoài vận động.*

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 bởi các triệu chứng lâm sàng như run, cứng đơ, giảm động, bất ổn tư thế. Các triệu chứng ngoài vận động như trầm cảm, rối loạn nhận thức, rối loạn thần kinh thực vật thường ít nổi bật hơn triệu chứng vận động, nhưng có thể xuất hiện sớm và có thể ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Đặc điểm bệnh lý quan trọng của bệnh Parkinson là mất các tế bào thần kinh thuộc hệ dopaminergic trong liềm đen. Tuy nhiên, hiện nay bệnh sinh của Parkinson còn có vai trò của hệ ngoài dopaminergic như: Serotonin, GABA, glutamat, catecholamin... [5]. Trong đó serotonin là một chất có vai trò quan trọng đối với bệnh sinh của Parkinson, sự rối loạn chức năng của hệ serotogernic có thể là dấu hiệu sớm để chẩn đoán Parkinson. Ngoài ra, serotonin cũng có vai trò quan trọng trong bệnh sinh của triệu chứng rối loạn tâm thần. Vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *xác định mối liên quan nồng độ serotonin huyết tương và một số triệu chứng ngoài vận động ở bệnh nhân Parkinson.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

85 bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: Nhóm bệnh (45 bệnh nhân bị bệnh Parkinson, được khám và điều trị tại Khoa Nội Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103) và nhóm chứng (40 người khỏe mạnh tương đồng về tuổi, giới với nhóm bệnh).

**** Tiêu chuẩn lựa chọn:*** Nhóm bệnh được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Ngân hàng Não và Parkinson Vương quốc Anh [6]. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

[1] Học viện Quân y
[2] Trường Đại học Dược Hà Nội
* 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: 1/6/2020
Ngày phản biện: 3/6/2020
Ngày chấp nhận đăng: 26/6/2020

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh Parkinson mà không hoàn thành được các test kiểm tra như không biết chữ hoặc rối loạn chức năng ngôn ngữ như đọc, nghe.

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. Đánh giá giai đoạn bệnh theo Hoehn và Yahr. Đánh giá trầm cảm theo thang điểm Beck. Đánh giá suy giảm nhận thức theo thang điểm MMSE.

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

2.3. Phân tích số liệu

Sử dụng chương trình xử lí 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, 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).

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng

Tuổi của bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu phân bố ở lứa tuổi từ 50 trở lên chiếm 91,1% trong đó lứa tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất là 42,2%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là 63,98±9,84 tuổi; nhóm chứng là 61,77±9,53 tuổi (bảng 3.1).

Sự khác biệt về tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Daniela Matei và cộng sự tuổi trung bình là 63,2±3,47 tuổi [2], Wang Y và cộng sự cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình là 62,8±7,89 tuổi [8].

3.2. Mối liên quan giữa nồng độ serotonin huyết tương và một số triệu chứng ngoài vận động ở bệnh nhân Parkinson

Nồng độ serotonin trung bình ở nhóm bệnh là 154,20±16,49 ng/ml thấp hơn nhóm chứng 184,05±7,92 ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05 (bảng 3.2).

Theo nghiên cứu của Zuo L J và cộng sự cho thấy nồng độ serotonin huyết tương ở bệnh nhân Parkinson (217,323 ng/ml) giảm đáng kể so với nhóm chứng (415,812 ng/ml) với p<0,001 [9]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự so với các tác giả khi cho rằng có sự giảm đáng kể nồng độ serotonin huyết tương ở bệnh nhân Parkinson.

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nhóm bệnh		Nhóm chứng	
	n=45	Tỷ lệ (%)	n=40	Tỷ lệ (%)
< 40	1	2,2	0	0
40 – 49	3	6,7	3	7,5
50 – 59	9	20,0	11	27,5
60 – 69	19	42,2	18	45,0
≥ 70	13	28,9	8	20,0
Cộng	45	100	40	100
Tuổi trung bình	63,98±9,84		61,77±9,53	
p	p>0,05			

Bảng 3.2. Nồng độ serotonin ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	p
Số lượng (n)	45	40	p<0,05
Nồng độ serotonin (ng/ml)	154,20±16,49	184,05±7,92	

Bảng 3.3. Nồng độ serotonin ở nhóm BN có trầm cảm và không trầm cảm

Nhóm	Nhóm bệnh (n=45)	
	Có trầm cảm	Không trầm cảm
Số lượng (n)	28	17
Nồng độ serotonin (ng/ml)	148,37±18,66	163,81±1,49
p	p<0,05	

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng nồng độ serotonin huyết tương ở nhóm bệnh nhân bị bệnh Parkinson có trầm cảm là 148,37±18,66 ng/ml thấp hơn so với bệnh nhân Parkinson không có trầm cảm là 163,81±1,49ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thông kê với p<0,001 (bảng 3.3).

Theo tác giả Mayer R và cộng sự cho rằng trầm cảm là một triệu chứng phổ biến ở bệnh nhân mắc bệnh Parkinson, hàm lượng serotonin ở bệnh nhân Parkinson cũng giảm, mà sự thiếu hụt hoạt động của hệ serotonergic lại liên quan đến trầm cảm. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng có sự giảm nồng độ serotonin ở bệnh nhân Parkinson, đặc biệt là bệnh nhân có trầm cảm [3].

Theo tác giả Yildiz G và cs thấy nồng độ serotonin huyết tương bệnh nhân trầm cảm thấp hơn nhóm không trầm cảm với p<0,05. Ngoài ra, theo Takada A và cộng sự thấy nồng độ serotonin huyết tương ở bệnh nhân trầm cảm rất thấp hoặc không phát hiện được [7]. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với các tác giả trên.

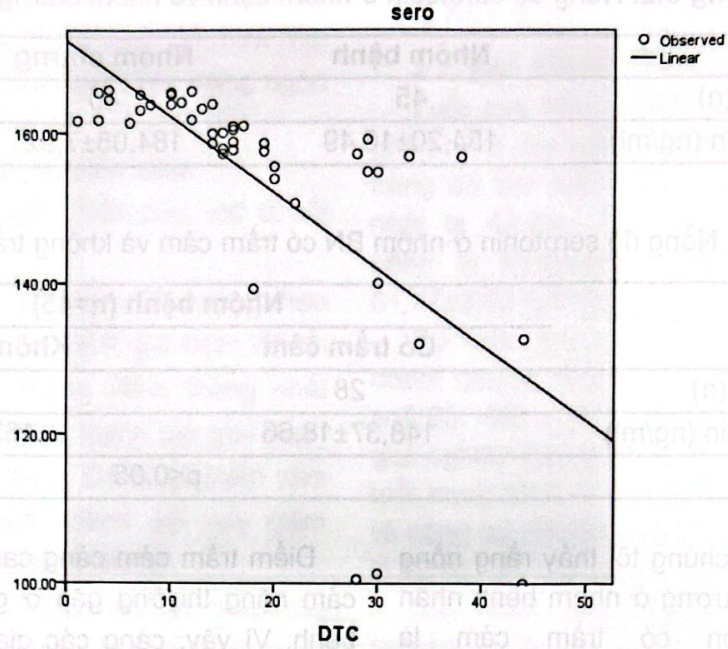
4. Mối tương quan giữa nồng độ serotonin và trầm cảm theo thang điểm Beck

Phương trình tương quan: y = 172,26 – 1,01x (y: Nồng độ serotonin huyết tương, x: Điểm trầm cảm). Giữa điểm trầm cảm và nồng độ serotonin có mối tương quan nghịch mức độ khá chặt với hệ số tương quan r = -0,665. Từ đó ta thấy điểm trầm cảm càng cao thì nồng độ serotonin huyết tương càng giảm (hình 3.1).

Điểm trầm cảm càng cao thì mức độ trầm cảm nặng thường gặp ở giai đoạn sau của bệnh. Vì vậy, càng các giai đoạn sau, bệnh càng nặng thì số lượng các tế bào neuron thần kinh thuộc hệ serotonergic sẽ bị giảm càng nhiều. Kèm theo đó là càng giai đoạn sau tỷ lệ trầm cảm càng cao, khoảng 45% bệnh nhân Parkinson có biểu hiện của triệu chứng trầm cảm đi kèm, đặc biệt là ở bệnh nhân Parkison mức độ nặng và giai đoạn muộn. Bên cạnh do sự thoái hóa mạn tính tiến triển của tế bào neuron thần kinh thuộc hệ serotonergic còn có yếu tố về tâm lí do bệnh nặng không điều trị được hoặc điều trị kết quả kém, chi phí cao …Các triệu chứng rối loạn tâm thần cao, do đó nồng độ serotonin giảm.

Nồng độ serotonin ở nhóm bệnh nhân không suy giảm nhận thức là 158,87±11,60 ng/ml và nhóm suy giảm nhận thức là 145,74±20,68 ng/ml, như vậy nghiên cứu của chúng tôi có sự gảm đáng kể nồng độ serotonin huyết thanh ở bệnh nhân Parkinson có suy giảm nhận thức và không suy giảm nhận thức, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05 (bảng 3.4).

Hệ thống thần kinh liên quan đến nhận thức đó là vỏ não và dưới vỏ. Sự suy giảm nhận thức ở bệnh nhân Parkinson nguyên nhân chính do sự tổn thương các tế bào thần kinh hệ dopaminergic ở liềm đen. Bên cạnh đó có sự tham gia của các hệ dẫn truyền thần kinh khác đặc biệt là serotonin.

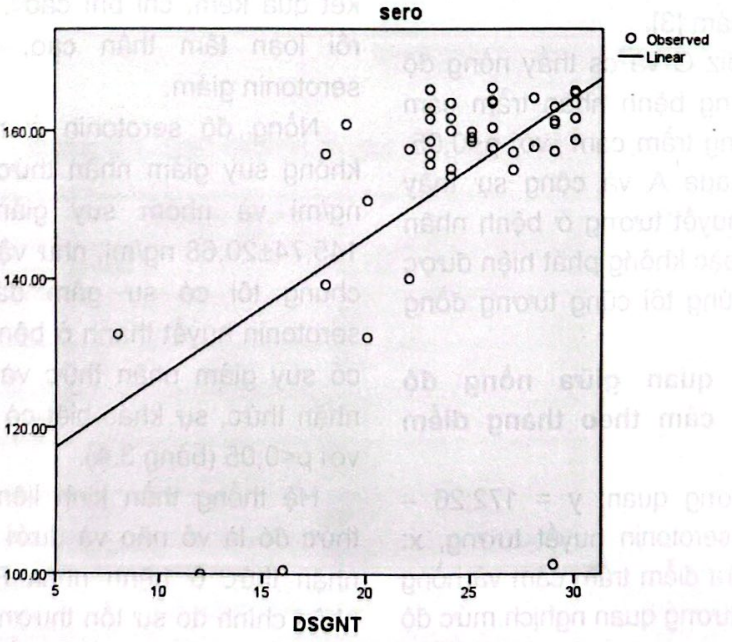


Hình 3.1 Tương quan giữa nồng độ serotonin và thang điểm Beck
Phương trình tương quan: y = 172,26 – 1,01x, r = -0,665, p<0,05

Bảng 3.4. Nồng độ serotonin ở nhóm bệnh nhân có SGNT và không SGNT

Nhóm	Số lượng (n)	Nồng độ serotonin (ng/ml)	p
Không SGNT	29	158,87±11,60	p<0,05
Có SGNT	16	145,74±20,68	

SGNT: Suy giảm nhận thức



Hình 3.2. Tương quan giữa nồng độ serotonin và điểm SGNT theo thang MMSE
Phương trình tương quan: y = 107,85 + 1,89x, r = 0,559, p<0,05

Theo tác giả Yukihino Ohno và cộng sự cho rằng hệ serotonergic có vai trò trong việc điều kiển tâm trạng, cảm xúc và nhận thức, sự hủy tế bào thần kinh thuộc hệ serotonergic ở giai đoạn muộn có vai trò quan trọng với các triệu chứng ngoài vận động trong đó có nhận thức [4].

Tác giả Choltissen và cộng sự cho rằng serotonin có ảnh hưởng đến triệu chứng nhận thức và đáng chú ý là củng cố trí nhớ [5]. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân cao tuổi cao (trên 90% bệnh nhân trên 50 tuổi), do đó có thể thoái hóa các tế bào thần kinh dẫn đến sự suy giảm các chất dẫn truyền thần kinh chi phối cho hoạt động nhận thức. Do vậy có sự giảm đáng kể nồng độ serotonin ở bệnh nhân Parkinson có suy giảm nhận thức so với bệnh nhân Parkinson không có suy giảm nhận thức.

Phương trình tương quan: y = 107,85 + 1,89x (y: Nồng độ serotonin huyết tương, x: Điểm SGNT). Giữa điểm SGNT và nồng độ serotonin có mối tương quan thuận mức độ khá chặt với hệ số tương quan r = 0,559. Từ đó ta thấy điểm SGNT càng cao thì nồng độ serotonin huyết tương càng tăng (hình 3.2).

Tương tự, càng các giai đoạn sau của bệnh, mức độ bệnh nặng các tế bào thần kinh không những thuộc hệ dopaminergic mà các tế bào thần kinh thuộc hệ serotonergic cũng bị suy giảm do đó nồng độ serotonin càng giảm, mức độ suy giảm nhận thức nặng dần. Kết hợp với sự lão hóa của người cao tuổi cũng làm cho làm cho nồng độ serotonin càng giảm, suy giảm nhận thức càng tăng lên.

5. KẾT LUẬN

- Tuổi của bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu phân bố ở lứa tuổi từ 50 trở lên chiếm 91,1% trong đó lứa tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất là 42,2%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là 63,98±9,84; nhóm chứng là 61,77±9,53 tuổi.
- Có sự giảm đáng kể nồng độ serotonin trung bình ở nhóm bệnh nhân Parkinson có trầm cảm; có suy giảm nhận thức lần lượt so với nhóm bệnh nhân Parkinson không có trầm cảm; không có suy giảm nhận thức.
- Nồng độ serotonin huyết tương có mối tương quan nghịch với điểm trầm cảm và có mối tương quan thuận với điểm suy giảm nhận thức.

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. p.1-7
2. **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.
3. **Mayeux R, Stern Y, Cote L, et al (1984),** Altered serotonin metabolism in depressed patients with parkinson's disease. Neurology, 34(5):642-6.
4. **Ohno Y (2019),** Serotonin Receptors as the Therapeutic Target for Central Nervous System Disorders. academic press, 18.
5. **Scholtissen B, Verhey RJF, Steinbusch MWH, et al (2006),** Serotonergic mechanisms in Parkinson's disease: opposing results from preclinical and clinical data. J Neural Transm (Vienna), 113(1):59-73.
6. **Sveinbjornsdottir S. (2016),** The clinical symptoms of Parkinson's disease. J Neurochem, 139 Suppl 1: p. 318-324.
7. **Takada A, Shimizu F, Takao T (2018),** [Tryptophan Metabolites in Plasma of Patients with Depression]. Brain Nerve, 70(9):1025-1031.

8. **Wang Q Y., Tang S B., Yan X X., et al. (2015),** A neurophysiological profile in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia in China. J Clin Neurosci, 22(6):981-5.

9. **Zuo JL, Yu YS, Hu Y, et al (2016),** Serotonergic dysfunctions and abnormal iron metabolism: Relevant to mental fatigue of Parkinson disease. Sci Rep, 6(1):19.

SUMMARY

STUDYING ON RELATIONSHIPS BETWEEN CONCENTRATIONS OF PLASMA SEROTONIN AND NON-MOTOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE

Trinh Van Quynh[1], Nguyen Duc Thuan[1], Nguyen Thi Hien[2]

[1] Vietnam Military Medical University

[2] Hanoi Pharmacological University

***Objective**: Investigating the relationships between concentrations of plasma serotonin and non-motor symptoms in patients with Parkison disease. **Methods**: A prospective, cross-sectional study, 45 patients with Parkinson's disease and 40 without Parkinson's disease. **Results**: Almost patients in PD group were over 50 years old with 91.1%, in which from 60 to 69 years old was 42.2%. The mean age of the patient's group was 63.98±9.84 years old; the control group was 61.77±9.53 years old. There was no significant difference between the two groups with p>0.05. The level of serotonin in plasma in the depression group* (148.37±18.66 ng/ml) *and cognitive impairment group (*145.74±20.68 ng/ml) *was decreased significantly compared to that in the non-depression group (*163.81±1.49 ng/ml) *and non-cognitive impairment group* (158.87±11.60 ng/ml). *There was a negative correlation between the level of serotonin and the score of depression with correlated coefficents r = -0.665 and there was a positive correlation between the level of serotonin and the score of cognitive impairment with correlated coefficents r = 0.559. **Conclusion:** the present study provided new evidence of relationships between concentrations of plasma serotonin and non-motor symptoms in patients with Parkinson disease.*

***Key words**: Parkinson's disease; the level of serotonin; non-motor symptoms.*