

DỰ BÁO BIẾN CHỨNG CHẢY MÁU TRONG Ổ NHỒI MÁU BẰNG CHỈ SỐ THẤM HÀNG RÀO MÁU NÃO TRÊN CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH TƯỚI MÁU Ở BỆNH NHÂN THIẾU MÁU CỤC BỘ NÃO CẤP TÍNH

Prediction intra- infarct hemorrhage by blood brain barrier indice on perfusion CT scanner in acute ischemic stroke patient

Nguyễn Trường Giang ^{a,e}, Alan Coulthard ^{b,c}, Andrew Wong ^d, Nabeel Sheikh ^d, Robert Henderson ^d, John D. O'sullivan ^d, và David Reutens ^{a,d}

SUMMARY

Background: Haemorrhagic transformation is the leading cause of early neurological deterioration in patients with acute ischaemic stroke. Early prediction of this complication is important for selecting appropriate treatment methods, preventing and planning for the complication. Existing predictors of haemorrhagic transformation remain limitations in prognosis accuracy, clinical practicality and radiation safety. The aim of this study is assess the role of blood-brain barrier permeability in prediction of haemorrhagic transformation.

Methods: Blood-brain barrier permeability was obtained using perfusion CT data with implication of the Gjedde-Patlak plot. The obtained permeability value was used to predict occurrence of haemorrhagic transformation.

Results: mean blood-brain barrier permeability in lesions developed haemorrhagic transformation was found significantly higher than the value obtained in the lesion without complications. There were a significant relationship between increased permeability and occurrence of haemorrhagic transformation. The threshold of 2.7ml/100g/min was established, above that stroke patients are at high risk of having haemorrhagic transformation.

Conclusion: Increased blood-brain barrier permeability is one of the factors related to haemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke. The perfusion CT obtained permeability is proven as a predictor of haemorrhagic transformation. Together with other clinical and imaging findings, pattern of blood-brain barrier permeability is recommended to be included into initial perfusion CT analysis. This may improve prediction, prevention and planning for medical management in patients with acute ischaemic stroke.

^a Trung tâm Hình ảnh Y học Nâng cao, Đại học Queensland, Australia

^b Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Đại học Queensland, Australia

^c Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Hoàng Gia Brisbane, Queensland, Australia

^d Đơn vị Đột quỵ, Khoa Thần kinh Bệnh viện Hoàng Gia Brisbane, Queensland, Australia

^e Khoa X-Quang, Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Thái Nguyên

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Biến chứng chảy máu não trong vùng nhồi máu là nguyên nhân hàng đầu gây nên các diễn biến lâm sàng xấu đi của bệnh nhân nhồi máu não cấp tính (Thanvi et al., 2008a; Thanvi et al., 2008b). Vì vậy việc dự đoán biến chứng này có ý nghĩa rất lớn trong chăm sóc và điều trị thiếu máu cục bộ não. Dự báo sớm nguy cơ chảy máu trong vùng nhồi máu có thể giúp các nhà lâm sàng về đột quỵ lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân, dự phòng biến chứng xảy ra cũng như có kế hoạch can thiệp kịp thời khi có biến chứng và chuẩn bị tốt cho việc xuất viện cũng như phục hồi chức năng (Balami et al., 2011; Blacker et al., 2013).

Một vài dấu hiệu trên chẩn đoán hình ảnh đã được sử dụng để dự báo chảy máu trong vùng nhồi máu chẳng hạn kích thước ban đầu của ổ nhồi máu có liên quan mật thiết đến khả năng biến chứng nhồi máu chảy máu (Berger et al., 2001; Selim et al., 2002). Nghiên cứu bệnh học qua mổ tử thi cũng thấy biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu hay xảy ra ở những vùng nhồi máu lớn đặc biệt là các ổ nhồi máu có kích thước lớn hơn 10ml (Kerenyi et al., 2006). Giảm hệ số khuếch tán ngẫu nhiên (ADC) dưới $500 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ trong vùng nhồi máu trên bản đồ ADC (Selim et al., 2002), tăng tín hiệu sau tiêm thuốc tương phản từ trên xung T1 (Hjort et al., 2008; Kastrup et al., 2008) cũng như tăng tín hiệu của dịch não tủy lân cận vùng nhồi máu trên xung FLAIR sau tiêm tương phản từ đều được đánh giá là các yếu tố dự báo biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu ở bệnh nhân sau điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối (Latour et al., 2004). Tuy nhiên đo thể tích ổ nhồi máu, đánh giá hệ số khuếch tán ngẫu nhiên hay tính chất ngấm thuốc của tổn thương cũng như dịch não tủy trên MRI gặp không ít khó khăn đặc biệt khi bệnh nhân đột quỵ có rối loạn ý thức nặng (Hand et al., 2005), chưa chẩn đoán loại trừ chảy máu não, thời gian khám lâu (van Everdingen et al., 1998) và ở nhiều trung tâm kĩ thuật này không phổ biến (Meissner et al., 2007). Việc đánh giá thể tích tổn thương trên phim cắt lớp vi tính cũng gặp khó khăn do kĩ thuật này có độ nhạy rất thấp trong việc đánh giá nhồi máu não trong 24 giờ sau khởi phát (de Lucas et al., 2008).

Theo y văn hiện tại, biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu được cho là có mối liên quan với sự phá

vỡ hàng rào máu não (Hamann et al., 1996; Treadwell and Thanvi, 2010). Lin và cộng sự (2007) đã sử dụng chỉ số phá vỡ hàng rào máu não đo được trên chụp cắt lớp vi tính tưới máu chuẩn pha sớm với phương trình Gjedde-Patlak (Gjedde, 1981, 1982; Patlak et al., 1983; Patlak and Blasberg, 1985) để dự báo nguy cơ chảy máu trong vùng nhồi ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối. Với việc áp dụng nguyên lý đoạn nhiệt Johnson và Wilson method (Johnson and Wilson, 1966) trên chụp cắt lớp tưới máu não, nhóm nghiên cứu của Aviv (2009) cũng đã đưa ra mối liên quan giữa tăng tính thấm vi mạch não và biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu. Tuy nhiên sự khác biệt về kỹ thuật tính toán giữa hai nghiên cứu trên đã đưa ra sự chênh lệch lớn về các thông số phá vỡ hàng rào máu não. Nhóm nghiên cứu của Dankbaar (2008) và Hom (2011) cho rằng sử dụng pha sớm của chụp cắt lớp tưới máu não có thể cho chỉ số tưới máu cao hơn thực tế. Các tác giả đề xuất sử dụng pha muộn của kỹ thuật này sẽ cho kết quả chính xác hơn về chỉ số phá vỡ hàng rào máu não. Thời gian trễ tối thiểu được đề xuất là 180 giây sau tiêm thuốc cản quang. Nguyên nhân của tình trạng này là do đồ thị Gjedde-Patlak chưa đạt được tuyến tính cần thiết để tính toán chỉ số thấm (Dankbaar et al., 2008). Ngược với thời gian trễ đồ thị Gjedde-Patlak đạt được tuyến tính và kết quả đo được ở pha này được cho là chuẩn. Mặc dù vậy, việc kéo dài thời gian chụp muộn tới gấp 3 thời gian chuẩn cũng gặp phải các khó khăn như bệnh nhân có thể không giữ yên đầu trong quá trình chụp làm tăng nhiễu ảnh cũng như liều hấp thụ tia X sẽ tăng cao nếu kéo dài thời gian cắt lớp (Schneider et al., 2011). Nghiên cứu này sử dụng phương trình dự báo để chuẩn chỉ số phá vỡ hàng rào máu não đo được ở pha sớm của chụp cắt lớp tưới máu (Nguyen Truong Giang et al.). Sau đó đánh giá mối tương quan giữa chỉ số mới này với xác suất gặp biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu. Đồng thời thiết lập giá trị ngưỡng mà vượt qua giá trị này bệnh nhân sẽ có nhiều nguy cơ biến chứng chảy máu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện tại Trung tâm Hình ảnh Y học Nâng cao, Đại học Queensland, Australia

và thu thập số liệu tại Bệnh viện Hoàng Gia Brisbane, Australia từ 4 năm 2011 đến hết tháng 12 năm 2012. 70 bệnh nhân thiếu máu cục bộ não được chụp cắt lớp vi tính tưới máu não pha sớm và được chụp cắt lớp hoặc cộng hưởng từ sau 2 ngày - 2 tuần để chẩn đoán chảy máu trong vùng nhồi máu. Nghiên cứu được thông qua bởi Ủy ban Đạo đức Nghiên cứu của Bệnh viện và Tòa án bang Queensland, Australia.

2. Phương pháp nghiên cứu

Kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính tưới máu não

Bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính tưới máu trên máy chụp cắt lớp 128 dãy đầu dò (Siemens Somatom Definition AS+ Siemens AG Erlangen Germany) với cine mode có tiêm thuốc cản quang Ultravist 300mg/ml (Bayer HealthCare Pharmaceutical Inc., Leverkusen, Germany) với lưu lượng 6ml/s được bơm qua một kim lòn nhựa 18G đặt ở tĩnh mạch trước khuỷu tay. Hình ảnh đầu tiên được chụp ở thời điểm 6s sau tiêm cản quang. Các thông số chụp Điện thế 120KVp dòng 80mA, độ dày lớp cắt 3mm, che phủ 90mm theo trục cơ thể từ đáy hộp sọ tới đỉnh đầu.

Hình ảnh được chụp theo hai pha:

- Pha sớm (first-pass): bao gồm 26 lần bắt đầu từ 6 giây sau tiêm thuốc cản quang tới giây thứ 60. Đây là thời gian chụp cắt lớp vi tính tưới máu chuẩn hiện nay.
- Pha trễ (delayed phase): bao gồm 4 lần cắt ở các điểm thời gian 80, 120, 160 và 200 giây sau tiêm cản quang.

Phân tích hình ảnh chụp cắt lớp tưới máu

Xử lý hình ảnh trước khi phân tích (pre-analysis image processing). Tất cả các hình ảnh thô đều được chuẩn ảnh theo hình ảnh đầu tiên sử dụng phần mềm FLIRT (FSL-FMRIB, Oxford UK). Sau đó các nhiễu ảnh, cấu trúc mạch máu, xương và dịch não tủy được loại bỏ ra khỏi hình ảnh não sử dụng kỹ thuật phân tích các thành tố ảnh độc lập dựa vào sự thay đổi động học sau tiêm thuốc cản quang (independent components analysis - ICA) sử dụng phần mềm MELODIC (FSL-FMRIB). Đoạn M1 của động mạch não giữa bên không tổn thương được bóc tách (bằng kỹ thuật phân tích ICA).

Đồ thị biểu diễn ngấm thuốc cản quang được thiết lập bằng giá trị trung bình đơn vị Hounsfield của các điểm thể tích ảnh (voxel) trong toàn bộ đoạn M1 trên.

Thiết lập các bản đồ tưới máu: bản đồ lưu lượng tưới máu não (cerebral blood flow - CBF), thể tích máu não định khu (regional cerebral blood volume - rCBV) và thời gian tưới máu trung bình (mean transit time - MTT) được tạo ra dựa trên đồ thị ngấm thuốc của động mạch não giữa và đồ thị ngấm thuốc ở mỗi đơn vị ảnh nhu mô não với sự hỗ trợ của phần mềm do tác giả tự viết chạy trên MATLAB R2012a (The MathWorks Inc., Natick, USA). Bản đồ lưu lượng tưới máu não được tạo ra dựa trên phép phân tích ma trận chuẩn (standard singular value decomposition - sSVD) áp dụng cho phân tích hình ảnh. Bản đồ thể tích máu định khu được tính bằng tỉ lệ giữa diện tích dưới đường đồ thị ngấm thuốc của nhu mô não và diện tích dưới đồ thị ngấm thuốc của động mạch não giữa (Ostergaard et al., 1996; Konstas et al., 2009a). Thời gian tưới máu trung bình được tính bằng tỉ lệ giữa CBV và CBF (Konstas et al., 2009a, b).

Xác định các khoang tổn thương của thiếu máu não: Định khu vùng thiếu máu não được chia ra hai tiểu khu vực bao gồm ổ nhồi máu (vùng não đã chết sau thiếu máu não) và vùng nguy cơ nhồi máu hay còn gọi là vùng tranh tối tranh sáng (penumbra), vùng não này có thể được phục hồi nếu như tuần hoàn được tái tạo sớm, ngược lại sẽ bị hoại tử nếu không có tuần hoàn tái tạo kịp thời. Toàn bộ vùng tổn thương thiếu máu cục bộ được xác định khi $MTT > 145\%$. Sau đó vùng nhồi máu được xác định khi $CBV < 2\text{ml}/100\text{g}$ não. Phần còn lại của tổn thương có $CBV \geq 2\text{ml}/100\text{g}$ là vùng nguy cơ nhồi máu (Wintermark et al., 2006). Từ đây mặt nạ của vùng nhồi máu não và vùng tranh tối tranh sáng được tạo ra. Mặt nạ này sẽ được dùng để tách các khoang của vùng thiếu máu não trên bản đồ hàng rào máu não.

Thiết lập bản đồ chỉ số thấm hàng rào máu não

Bản đồ chỉ số thấm mạch máu não được tạo ra bằng phần mềm do tác giả tự viết chạy trên nền MATLAB R2012a (The MathWorks Inc., Natick, USA) dựa trên phương pháp của Gjedde-Patlak được biểu diễn ở Phương trình 1 (Gjedde, 1981, 1982; Patlak et al., 1983; Patlak and Blasberg, 1985):

$$\frac{Mt(t)}{Ca(t)} = K1 \frac{\int_0^t Ca(t)dt}{Ca(t)} + Vp$$

Phương trình 1: Phương trình Gjedde-Patlak

Trong đó, $Mt(t)$ là đồ thị ngấm thuốc cản quang theo thời gian t ở mỗi đơn vị ảnh trong nhu mô não [được đo bằng đơn vị đơn vị Hounsfield (HU)]; $Ca(t)$ là đồ thị ngấm thuốc cản quang theo thời gian t của trung bình tỉ trọng các đơn vị ảnh trong đoạn M1 của động mạch não giữa bên đối diện với tổn thương; $K1$ là chỉ số thấm của thuốc cản quang qua lớp nội mô vi mạch não, còn gọi là chỉ số thấm qua hàng rào máu não; và Vp là phần thể tích huyết tương trong mỗi đơn vị ảnh. Chỉ số thấm hàng rào máu não là giá trị bình phương bé nhất tính được từ phép hồi quy tuyến tính của phương trình Gjedde-Patlak. Chỉ số $K1$ sau đó được điều chỉnh theo phương trình dự đoán (Nguyen Truong Giang et al.) để đạt được trị số tương đương với giá trị chuẩn khi đo ở pha trễ của quy trình chụp. Chỉ số thấm hàng rào máu não cuối cùng được tính bằng đơn vị ml/100g/phút. Các voxels của bản đồ chỉ số thấm hàng rào máu não được bóc tách riêng và giá trị trung bình chỉ của mỗi khoang vùng thiếu máu được tính bằng trung bình cộng các giá trị của tất cả các voxels trong mỗi khoang.

Chảy máu trong vùng nhồi máu được phát hiện trên chụp cắt lớp vi tính hoặc MRI từ ngày thứ 2 đến tuần thứ 2 từ khi khởi bệnh. Biến phụ thuộc được chia ra 2 nhóm bao gồm có biến chứng và không có biến chứng. Nhóm có biến chứng chia ra làm biến chứng nhồi máu chảy máu và biến chứng tụ máu trong nhu mô não (Molina et al., 2002). Film chụp được đọc bởi tác giả, đối chứng với chẩn đoán của Bệnh viện Hoàng gia Brisbane. Chỉ số Kappa đánh giá sự thống nhất về chẩn đoán của 2 quan sát đạt được là 0.92 ($p < 0.001$), 95% khoảng tin cậy CI (0.89, 0.97). Kết quả quan sát đầu tiên của tác giả được chọn cho các thống kê của nghiên cứu này.

Phân tích thống kê

Thử nghiệm giả thuyết độc lập bằng t-test (independent t-test) so sánh chỉ số thấm hàng rào máu não ở các khoang của ổ thiếu máu não được giữa các tổn thương có biến chứng chảy máu và không có biến chứng chảy máu. Mỗi tương quan giữa chỉ số thấm và

biến chứng chảy máu được tính bằng phân tích hồi quy logic (logistic regression). Phân tích đường cong ROC (receiver operating characteristics) đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của dự đoán được tiến hành đồng thời xác lập ngưỡng thẩm hàng rào máu não mà trên giá trị đó bệnh nhân đột quy có nguy cơ biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu cao. Ngưỡng thẩm này được xác định ở giá trị mà diện tích vùng dưới đường cong ROC đạt giá trị cao nhất.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tóm tắt đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Tóm tắt đặc điểm các biến nghiên cứu của 70 bệnh nhân được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Tóm tắt đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	
Tuổi	68 ± 15 (tuổi)
Giới	Nam: 39 (55,7%) Nữ: 31 (44,3%)
Thời gian từ khởi bệnh đến thời điểm chụp	2,8 ± 1,5 giờ
Thời gian từ khởi bệnh đến chụp kiểm tra lại	8 ± 4 ngày
Thể tích ổ nhồi máu ban đầu	0,08 - 127 ml
Thể tích ban đầu toàn bộ ổ thiếu máu não	1- 280 ml
Trị số thấm hàng rào máu não trung bình	2,96 ± 0,6 ml/100g/phút
Phương pháp điều trị:	
Không can thiệp điều trị	30 (43%)
Can thiệp tái tạo tuần hoàn†	40 (57%)
Biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu:	
Không có biến chứng	31 (44,3%)
Nhồi máu chảy máu	8 (11,4%)
Tụ máu trong nhu mô não	
†: bao gồm sử dụng thuốc tiêu huyết khối và lấy cục máu đông theo đường động mạch	

Chỉ số thẩm hàng rào máu não dự báo biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu não

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung bình của chỉ số thẩm hàng rào máu não ở bệnh nhân có biến

chứng chảy máu trong vùng nhồi máu cao hơn những trường hợp không có biến chứng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ở mức $p < 0,01$ và thống nhất ở tất cả các khoang của vùng thiếu máu não cấp. Chi tiết được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Giá trị trung bình chỉ số thấp mạch máu ở các khoang của ổ thiếu máu cấp và sự khác biệt của chỉ số này ở bệnh nhân có và không có biến chứng chảy máu

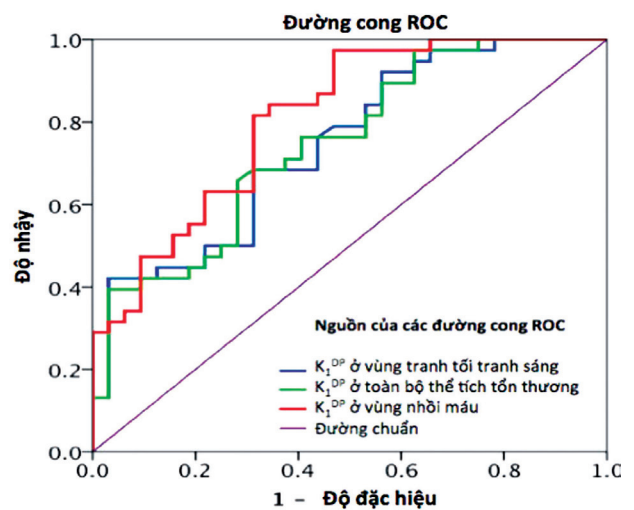
Các khoang của ổ thiếu máu não	Biến chứng chảy máu	Giá trị trung bình †	Độ lệch chuẩn	p
Lõi của ổ nhồi máu	Không biến chứng	2,7	0,4	< 0,01
	Có biến chứng	3,3	0,6	
Vùng tranh tối tranh sáng	Không biến chứng	2,9	0,6	< 0,01
	Có biến chứng	3,6	0,5	
Toàn bộ ổ thiếu máu não	Không biến chứng	2,9	0,5	< 0,01
	Có biến chứng	3,6	0,7	

† Đơn vị: ml/100g/min.

Kết quả phân tích hồi quy logic cho thấy mối tương quan chặt chẽ có ý nghĩa thống kê giữa tăng chỉ số thẩm hàng rào máu não đo tại trung tâm ổ nhồi máu với khả năng xảy ra biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu [Wald $\chi^2 = 13,5$ Odd = 14,2; 95% CI (3,5; 59), $p < 0,01$]. Mối tương quan này cũng được thấy khi sử dụng chỉ số thẩm hàng rào máu não đo ở vùng tranh tối tranh sáng và toàn bộ ổ thiếu máu não với các thống số thống kê Wald $\chi^2 = 10,0$ Exp.B = 5,2, 95% CI (1,9; 14), $p < 0,01$ cho đo ở vùng tranh tối tranh sáng và Wald $\chi^2 = 9,9$ Exp.B = 5,3, 95% CI (1,9; 15), $p < 0,01$ cho đo ở toàn bộ thể tích vùng thiếu máu.

Phân tích diện tích dưới đường cong ROC (AUC - area under the ROC curve) đánh giá khả năng dự báo của chỉ số tang thẩm hàng rào máu não cho thấy chỉ số thẩm đo được ở trung tâm ổ nhồi máu có giá trị dự báo cao nhất với độ nhạy, độ đặc hiệu và AUC tương ứng là 0,82; 0,70 và 0,81 ($p < 0,01$). Ngưỡng chỉ số thẩm đạt giá trị dự báo trên là 2,7ml/100g/phút. Theo đó, giá trị dự báo biến chứng chảy máu não của chỉ số thẩm hàng rào máu não đo được ở vùng tranh tối tranh sáng và toàn bộ thể tích vùng thiếu máu não được tính là 0,68;

0,7; 0,75 ($p < 0,01$) với giá trị = 3,0 ml/100g/phút đo ở vùng tranh tối tranh sáng và 2,9ml/100g/phút đo ở toàn bộ thể tích vùng thiếu máu não (Hình 1).



Hình 1. Diện tích dưới đường cong ROC đánh giá khả năng dự báo biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu sử dụng chỉ số thẩm hàng rào máu não đo ở các khoang của tổn thương.

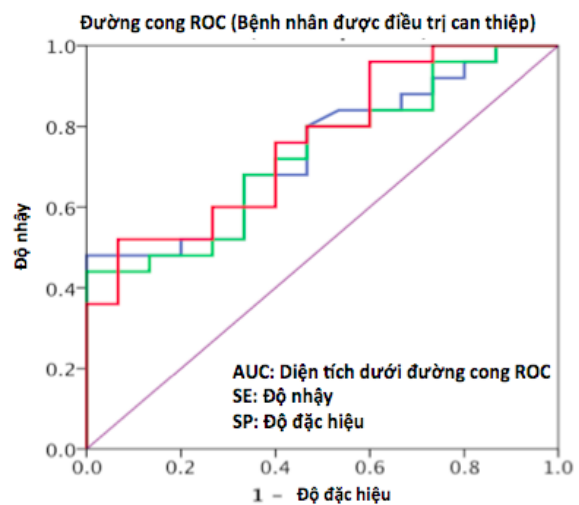
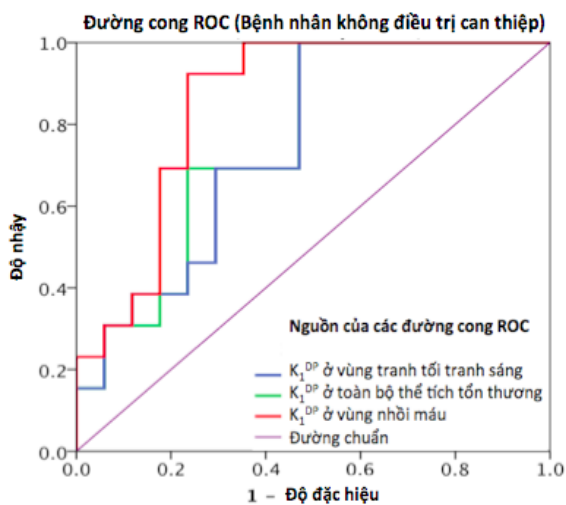
Chỉ số thấm hàng rào máu não dự báo chảy máu trong vùng nhồi máu ở bệnh nhân có và không điều trị tái tạo tuần hoàn tới vùng tổn thương

Phân tích hồi quy logic cho thấy chỉ số thấm hàng rào máu não có giá trị dự báo cao biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu ở bệnh nhân được điều trị tái tạo tuần hoàn tới vùng tổn thương và các bệnh nhân không có chỉ định điều trị này. Kết quả phân tích được trình bày chi tiết tại Bảng 3.

Phân tích diện tích dưới đường cong ROC cho thấy chỉ số thấm hàng rào máu não dự báo biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu tốt hơn ở nhóm bệnh nhân không có chỉ định điều trị tái lưu thông mạch máu não so với nhóm bệnh nhân được điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối hoặc lấy cục máu đông qua đường động mạch. Kết quả được thể hiện ở hình 2 với đồ thị và các bảng phụ.

Bảng 3. Dự đoán biến chứng chảy máu thứ phát trong vùng nhồi máu ở bệnh nhân không và có chỉ định điều trị bằng liệu pháp tái tạo tuần hoàn cục bộ.

Điều trị	Khoang của vùng thiếu máu	Wald c ²	p	Odd	Khoảng tin cậy 95%	
					Ngưỡng thấp	Ngưỡng cao
Bệnh nhân không điều trị can thiệp	Nhồi máu	6,7	0,01	18,9	2,0	174,8
	Vùng tranh tối tranh sáng	4,1	0,04	4,3	1,1	17,8
	Toàn bộ vùng thiếu máu	4,2	0,04	4,7	1,1	20,8
Bệnh nhân được điều trị tái tạo tuần hoàn cục bộ	Nhồi máu	6,2	0,01	10,6	1,6	68
	Vùng tranh tối tranh sáng	5,4	0,02	5,5	1,3	23
	Toàn bộ vùng thiếu máu	5,0	0,02	5,2	1,2	22



Khoang	Ngưỡng†	AUC	SE	SP
Nhồi máu	2,7	0,85	0,92	0,77
Vùng tranh tối tranh sáng	3,0	0,75	0,70	0,71
Toàn bộ ổ thiếu máu	2,9	0,76	0,70	0,60

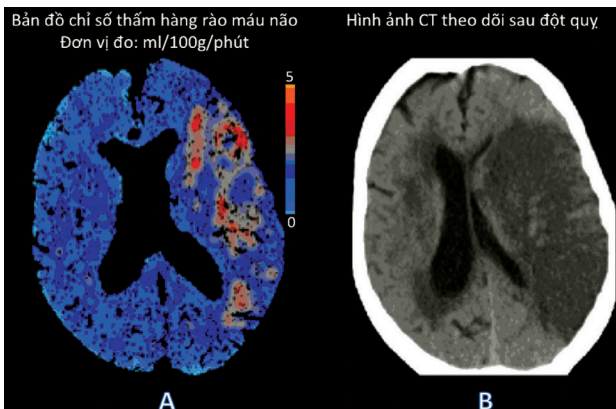
Khoang	Ngưỡng†	AUC	SE	SP
Nhồi máu	2,7	0,76	0,76	0,60
Vùng tranh tối tranh sáng	3,0	0,74	0,68	0,67
Toàn bộ ổ thiếu máu	2,9	0,73	0,76	0,53

†: đơn vị ml/100g/phút

Hình 2. Khả năng dự báo biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu não của chỉ số thấm hàng rào máu não ở bệnh nhân được điều trị và không có chỉ định can thiệp tái lưu thông mạch máu não

IV. BÀN LUẬN

Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá khả năng dự báo biến chứng chảy máu thứ phát trong vùng nhồi máu sử dụng chỉ số thấm hàng rào máu não đo được ở các khoang của ổ tổn thương. Kết quả cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa tang tính thấm hàng rào máu não và sự có mặt của biến chứng chảy máu. Chỉ số thấm hàng rào máu não trung bình ở tổn thương có biến chứng chảy máu cao hơn chỉ số này ở các tổn thương không có biến chứng. Giá trị ngưỡng của chỉ số thấm đo ở vùng nhồi máu của tổn thương được thiết lập là 2,7ml/100g/phút là giá trị có tính dự báo cao nhất đối với biến chứng chảy máu thứ phát trong ổ nhồi máu.



Hình 3. Hình ảnh tăng thấm hàng rào máu não [A] và biến chứng chảy máu trong vùng nhồi máu trên phim chụp cắt lớp vi tính theo dõi sau đột quỵ

Có một vài khác biệt trong việc lựa chọn khoang của vùng thiếu máu để đo chỉ số thấm hàng rào máu não cho dự đoán biến chứng. Lin và cộng sự (2007) tính giá trị trung bình của các vùng quan tâm (area of interest - ROI) đặt tại nhiều điểm của vùng tổn thương không phân biệt là tổn thương nhồi máu hay vùng nguy cơ nhồi máu. Trong khi đó nhóm nghiên cứu của Aviv (2009) tính chỉ số này ở toàn bộ vùng tổn thương. Mặc dù chỉ số thấm hàng rào máu não ở các khoang của tổn thương thiếu máu đều có thể dự báo biến chứng chảy máu nhưng tại nghiên cứu này giá trị đo được ở vùng nhồi máu của tổn thương là thông tin có giá trị dự báo cao nhất. Vùng não bị nhồi máu chứa đựng các cấu trúc đã bị tổn thương nặng nề đặc biệt là các cấu trúc xung quanh vi mạch có tác dụng tạo sự bền vững

cho mạch máu. Đây cũng là lý giải cho hiện tượng chảy máu thường xảy ra ở vùng não hoại tử (Hu et al., 1999; Kidwell et al., 2002; Wang et al., 2004).

Mặc dù chỉ số thấm của vùng nhồi máu cũng như ngưỡng dự đoán biến chứng chảy máu thấp hơn giá trị đo được ở vùng nguy cơ nhồi máu, phân tích hồi quy logic và diện tích dưới đường cong ROC cho thấy chỉ số đo ở vùng nhồi máu đạt giá trị dự báo biến chứng cao hơn chỉ số đo ở vùng nguy cơ và toàn bộ tổn thương thiếu máu. Chỉ số thấm hàng rào máu não ở vùng nhồi máu thấp hơn vùng nguy cơ có thể được giải thích do tình trạng tái tạo tuần hoàn ngay sau đột quỵ ở vùng nguy cơ nhồi máu tốt hơn vùng đã nhồi máu, đây là một trong các yếu tố quan trọng gây nên tổn thương đối với hàng rào máu não (Yang and Betz, 1994).

Chỉ số thấm hàng rào máu não có giá trị trong dự đoán biến chứng chảy máu não thứ phát có thể xảy ra. Tuy nhiên trong nghiên cứu này chỉ số thấm không dự đoán được loại hình chảy máu là nhồi máu chảy máu hay tụ máu trong nhu mô. Mức độ của biến chứng phụ thuộc vào nhiều yếu tố chẳng hạn như tuổi, kích thước ban đầu của tổn thương, cơ chế tai biến mạch não, bệnh đồng diễn chẳng hạn như tiểu đường đều có thể ảnh hưởng đến khả năng xảy ra cũng như mức độ nặng nhẹ của biến chứng chảy máu (Kerenyi et al., 2006). Nghiên cứu này cũng cho thấy mối tương quan giữa kích thước ổ nhồi máu ban đầu với khả năng xảy ra chảy máu thứ phát cũng như mức độ của biến chứng. Mối liên quan này có thể do tình trạng hoại tử phá vỡ màng đáy của vi mạch xảy ra nặng nề, trên diện rộng ở những tổn thương có kích thước lớn (Hu et al., 1999; Berger et al., 2001).

Can thiệp điều trị tái tạo tuần hoàn tới vùng tổn thương có thể ảnh hưởng tới khả năng dự báo của chỉ số thấm hàng rào máu não. Nghiên cứu này cho thấy chỉ số thấm dự báo biến chứng ở bệnh nhân không được điều trị bằng liệu pháp tái tạo tuần hoàn tốt hơn ở các bệnh nhân có chỉ định điều trị. Nguyên nhân của hiện tượng này có thể do chỉ số thấm hàng rào máu não thực đã bị thay đổi sau can thiệp điều trị (Wang et al., 2003; Yepes et al., 2003; Tsuji et al., 2005) hoặc cũng có thể sự tái tạo tuần hoàn sau điều trị đã giúp điều trị ổn định vùng não có nguy cơ nhồi máu hoặc sự tang tưới máu đã làm tang nguy cơ chảy máu ở những

bệnh nhân này (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1997; Berger et al., 2001; Lansberg et al., 2007; Hacke et al., 2008; Paciaroni et al., 2008; Smith et al., 2008). Việc lựa chọn bệnh nhân điều trị không ngẫu nhiên cũng có thể đã ảnh hưởng đến khả năng dự đoán biến chứng của chỉ số thẩm hàng rào máu não. Đây là một trong những giới hạn của nghiên cứu này. Ngoài ra không đồng bộ về kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh sử dụng để chẩn đoán chảy máu thứ phát, tính thiếu đồng nhất trong quần thể nghiên cứu đều phần nào ảnh hưởng tới kết quả của nghiên cứu.

Cùng với các triệu chứng lâm sàng và hình ảnh ban đầu khi bệnh nhân nhập viện, chỉ số thẩm hàng rào

máu não đo ở vùng não bị nhồi máu có giá trị hỗ trợ các nhà lâm sàng về đột quỵ dự báo khả năng xảy ra biến chứng chảy máu thứ phát trong vùng tổn thương. Từ đó việc lựa chọn phương pháp điều trị cũng như lựa chọn bệnh nhân phù hợp cho mỗi liệu trình điều trị được cân nhắc kỹ lưỡng nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, giảm khả năng cũng như tình trạng nặng nề của biến chứng nếu xảy ra. Các nghiên cứu tiếp theo với quần thể nghiên cứu lớn hơn, đồng nhất hơn, sử dụng thống nhất kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh sẽ khẳng định vai trò của chỉ số thẩm hàng rào máu não trong việc dự đoán biến chứng sau đột quỵ đồng thời khắc phục những điểm yếu của nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aviv RI, d'Esterre CD, Murphy BD, Hopyan JJ, Buck B, Mallia G, Li V, Zhang L, Symons SP, Lee TY (2009) Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: prediction with CT perfusion. *Radiology* 250:867-877.
2. Balami JS, Chen RL, Grunwald IQ, Buchan AM (2011) Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 10:357-371.
3. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schabitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, Hacke W, von Kummer R (2001) Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 32:1330-1335.
4. Blacker DJ, Prentice D, Alvaro A, Bates TR, Bynevelt M, Kelly A, Kho LK, Kohler E, Hankey GJ, Thompson A, Major T (2013) Reducing Haemorrhagic Transformation after Thrombolysis for Stroke: A Strategy Utilising Minocycline. *Stroke Research and Treatment* 2013:7.
5. Dankbaar JW, Hom J, Schneider T, Cheng SC, Lau BC, van der Schaaf I, Virmani S, Pohlman S, Dillon WP, Wintermark M (2008) Dynamic perfusion CT assessment of the blood-brain barrier permeability: first pass versus delayed acquisition. *American Journal of Neuroradiology* 29:1671-1676.
6. De Lucas EM, Sanchez E, Gutierrez A, Mandly AG, Ruiz E, Florez AF, Izquierdo J, Arnaiz J, Piedra T,

- Valle N, Banales I, Quintana F (2008) CT protocol for acute stroke: tips and tricks for general radiologists. *Radiographics* 28:1673-1687.
7. Gjedde A (1981) High- and low-affinity transport of D-glucose from blood to brain. *J Neurochem* 36:1463-1471.
8. Gjedde A (1982) Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs in vivo: a re-examination. *Brain Res* 257:237-274.
9. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317-1329.
10. Hamann GF, Okada Y, del Zoppo GJ (1996) Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:1373-1378.
11. Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS (2005) Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1525-1527.

12. Hu B, Liu C, Zivin JA (1999) Reduction of intracerebral hemorrhaging in a rabbit embolic stroke model. *Neurology* 53:2140-2145.

13. Nguyen Truong Giang, Coulthard A, Wong A, Sheikh N, Henderson R, O'Sullivan JD, Reutens DC Measurement of blood-brain barrier permeability in acute ischemic stroke using standard first-pass perfusion CT data. *NeuroImage: Clinical*.

14. Thanvi B, Treadwell S, Robinson T (2008a) Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management. *Postgrad Med J* 84:412-417.

15. Thanvi BR, Treadwell S, Robinson T (2008b) Haemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke following thrombolysis therapy: classification, pathogenesis and risk factors. *Postgrad Med J* 84:361-367.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: biến chứng chảy máu não thứ cấp trong vùng nhồi máu là nguyên nhân hàng đầu gây nên diễn biến lâm sàng nặng nề sớm ở bệnh nhân thiếu máu cục bộ não. Dự báo sớm biến chứng này có ý nghĩa quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp, dự phòng biến chứng cũng như có kế hoạch can thiệp sớm nếu biến chứng xảy ra. Các yếu tố dự báo hiện tại chưa đáp ứng được đầy đủ yêu cầu về độ chính xác, tính thực tiễn cũng như an toàn bức xạ cho việc ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá vai trò sự phá vỡ hàng rào máu não trong dự đoán biến chứng chảy máu trong vùng tổn thương.

Phương pháp: chỉ số thẩm hàng rào máu não được tính trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính tưới máu não ứng dụng phương trình Gjedde-Patlak. Giá trị dự báo của chỉ số này được đánh giá thông qua mối tương quan của nó với biến chứng chảy máu.

Kết quả: nghiên cứu này cho thấy chỉ số thẩm hàng rào máu não cao hơn ở các tổn thương có biến chứng chảy máu. Đồng thời, có mối tương quan chặt chẽ có ý nghĩa thống kê giữa tăng chỉ số thẩm hàng rào máu não với nguy cơ xảy ra biến chứng chảy máu não thứ cấp trong vùng nhồi máu. Nghiên cứu cũng đưa ra ngưỡng dự đoán chảy máu thứ phát của chỉ số thẩm hàng rào máu não đo tại vùng nhồi máu là 2.7ml/100g/phút. Tại ngưỡng này giá trị dự báo của chỉ số thẩm đạt cao nhất.

Kết luận: tăng thẩm hàng rào máu là một trong những yếu tố nguy cơ của chảy máu thứ phát sau thiếu máu cục bộ não cấp tính. Chỉ số này đo được trên chụp cắt lớp vi tính tưới máu não cũng là yếu tố dự báo của biến chứng này. Phân tích về chỉ số thẩm hàng rào máu não cần được tiến hành đồng thời với phân tích các thông số về tưới máu trên phim chụp cắt lớp đánh giá tưới máu não trên bệnh nhân thiếu máu cục bộ não cấp tính nhằm nâng cao khả năng dự báo biến chứng và có kế hoạch dự phòng và xử trí biến chứng kịp thời.

NGƯỜI THẨM ĐỊNH: **PGS.TS. Nguyễn Duy Huệ**