



CHẨN ĐOÁN CHỨNG TỰ KỶ VỚI CỘNG HƯỞNG TỪ

MRI in Autism

Vũ Long*

SUMMARY

The diagnosis of Autism based chiefly on clinical manifestations which are polymorphous. Some years recently owing to the fast development of diagnosis imaging particularly MRI, several articles had demonstrated the morphologic changing in autism. Rely on high spatial resolution, it can find the abnormality in the gray, white matter based on diffusion sequence and displaying neural tractus in the predilection area of autism such as callosus corpus, frontal, temporal, amydal, ROI-based Volumetry, Voxel-based Morphometry, Surface-based Morphometry, Tensor-based morphology, DTI... The autistic pathologic changing can be found by decreasing of fractional anisotrope FA, increasing of voxel-volume, thinning of the grey matter particular the neural fiber deficit on tractography. The equipment must be high MRI unit 3.0T and specific soft ware, however MRI can display the quality variation of the affection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tự kỷ là một biểu hiện bất thường về thần kinh thể tích tăng, có thể gặp ở bất cứ tuổi nào. Rối loạn phổ tự kỷ (autism spectrum disorder) không đồng nhất, tập hợp của nhiều rối loạn, nguyên căn có nhiều yếu tố (multifactorial etiology) với mức độ nặng của triệu chứng trên 1 dải rộng. Tỷ lệ tự kỷ chừng 1/166 trẻ em, nam gấp 4 lần nữ.

Biểu hiện bao gồm:

1. Sút kém giao tiếp xã hội.
2. Sai sót về từ giao tiếp.
3. Ứng xử và nghi thức lặp lại khác thường.
4. Phạm vi quan tâm bị thu hẹp. 30% chậm phát triển trí tuệ.

Trước đây, khi chưa có phương tiện phát hiện quan niệm coi đây là một rối loạn về chức năng thần kinh. Từ cuối thập niên 2010 có nhiều công trình dựa

trên chẩn đoán hình ảnh được đăng tải. Cộng hưởng từ (CHT) được coi là công cụ mạnh để tìm những thay đổi giải phẫu chứng bất thường thần kinh này, cụ thể là tìm đường đi bất thường trong vi cấu trúc chất trắng thể hiện bằng xung khuếch tán và giá trị FA. CHT không xâm hại, nhờ độ nhạy cảm và độ phân giải không gian cao, quan trọng nhất là không dùng bức xạ đối với trẻ nhỏ và thiếu niên. CHT đánh giá đúng khuếch tán nước trong mỗi voxel, nhạy cảm với sự mất chất trắng và những khác biệt về sự nối tiếp thần kinh.

Chúng ta biết dữ liệu DTI là biểu thị đường đi của sợi thần kinh (tractography hay DTI fiber tracking) khảo sát sức căng của khuếch tán truyền đi theo mỗi yếu tố thể tích (voxel) trong 3 chiều không gian. Mục đích là khảo sát sự khuếch tán của phân tử nước, cả cùng hay khác hướng (iso-anisotropy) trong mỗi yếu tố thể tích. Từ đó có những thông tin về vi cấu trúc tương ứng với độ phân giải không gian. Dữ liệu trên thể hiện được chức năng và giải phẫu của đường dẫn truyền thần kinh. Nghiên cứu hình khuếch tán có lợi thế, do vỏ sợi thần kinh hạn chế những khuếch tán thẳng góc với trục sợi thần kinh mà chỉ cho nước đi tự do theo trục sợi hay

* Bệnh viện HN Việt Đức

song song với trục. Yếu tố FA (fractional anisotropy) bất đẳng hướng từng phần, thể hiện được kích thước và số lượng sợi myelin cũng như sự liên quan đến hướng khuếch tán. FA có trị số tối đa bằng 1, nếu khuếch tán nước tự do thì gần bằng 0. Tổn thương chất trắng như trong đột quỵ thì trị số FA sẽ giảm, ở người nhiều tuổi FA cũng giảm, nó giảm mạnh trong Alzheimer. FA cao liên quan đến bó sợi với sợi myelin tốt, hướng trục đúng, kích thước và số lượng axon.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nhiều nghiên cứu lựa chọn những người có biểu hiện tự kỷ trên lâm sàng ở tuổi rất nhỏ 18 tháng đến người trên 40. Lấy số đối chứng ở lứa tuổi tương đương, một số công trình nghiên cứu hướng cắt ngang và một số tác giả nghiên cứu cắt dọc theo từng khoảng cách 5 năm. Phương tiện là máy cộng hưởng từ từ 1.5T trở lên. Nếu xem đường dẫn (tractography) cần máy 3.0 T với phần mềm riêng. Dữ liệu cần tìm: đo hình thái thể tích của voxel (Volume based morphology), đo hình thái diện tích cơ bản voxel (Surface based morphology) và đo hình thái sức căng (Tensor based morphology). Phân tích ROI có thể thủ công hay bán thủ công ở 1 vùng não nhất định có thể ở vùng hay có tổn thương tự kỷ.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Ben Basaht và cộng sự đã nghiên cứu FA và chỉ số khuếch tán xác định được tự kỷ thấy ở tuổi từ 1.8 đến 3 tuổi. Nghiên cứu này được đối chiếu với 40 mẫu trẻ nhỏ và trẻ lớn ở tuổi đang phát triển. Những vùng được chú ý phân tích đều thấy FA tăng mạnh, ở phần gối thể trai, ở phần sau của nhánh sau bao trong và đường đi của sợi vỏ - tuỷ (corticospinal), có sự phát triển quá nhanh của chất trắng trong tự kỷ.

Đo thể tích dựa trên ROI (ROI-based Volumetry)

Trẻ em 18 tháng đến 4 tuổi bị tự kỷ có 5-10% thể tích não lớn bất thường so với trẻ bình thường, tăng cả chất trắng và chất xám nhưng không tăng thể tích não thất. Tuy nhiên, chưa rõ có kéo dài đến tuổi thiếu niên không. Vùng đo đặc biệt chú ý tới thể trai, thường thể tích giảm ở đầu và gối. Ở thiếu niên và người lớn thấy teo ở phần giữa và sau. Piven và cộng sự dùng xung T1 để đo kích thước phần trước, thân và sau thể trai trong

26 nam, 9 nữ tuổi trung bình 18 và so sánh với loạt 20 nam, 16 nữ tuổi trung bình 20,2 đã nhận định ở người tự kỷ kích thước thân và phần sau thể trai nhỏ đi rõ rệt. Có tác giả thấy thùy amygdan tiểu não ở trẻ tự kỷ tăng lên. Stanfield và CS cũng thấy như vậy nhưng không thấy xảy ra ở người nhiều tuổi, đồng thời tuổi càng tăng, thể tích thùy amygdan của người tự kỷ càng giảm.

Đo hình thái dựa trên voxel (Voxel-based Morphometry)

2 yếu tố cơ bản là tỷ trọng và thể tích mô. Lấy mẫu đo ở chất trắng và chất xám ở cùng 1 vùng với tỷ lệ như nhau. Khó khăn là so sánh số voxel của 2 vùng phải tương đồng và khi lấy mẫu theo hình ống các mẫu cũng thay đổi tỷ lệ xám - trắng. Khi nghiên cứu tỷ trọng và thể tích riêng rẽ nhóm tự kỷ 8,9-31 tuổi không thấy thay đổi có ý nghĩa.

Thể tích chất xám tăng ở thùy trán, thái dương, đỉnh, còn chất trắng giảm ở các thùy trên. Tỷ trọng chất xám giảm ở thùy trán, thái dương, còn chất trắng thì giảm ở thùy thái dương. Như vậy thấy rõ thể tích chất xám tăng, trong khi tỷ trọng giảm. Chất trắng đều giảm cả thể tích và tỷ trọng ở thùy thái dương.

Đo hình thái dựa trên diện tích (Surface-based Morphometry)

Đo chiều dày vỏ não, ở người tự kỷ lứa tuổi 9,2-33 và thấy mỏng vỏ não ở các thùy trán, thái dương và đỉnh. Harden và cộng sự thấy hồi não thùy trán trái ở trẻ em và thiếu niên mỏng nhưng không thấy ở người lớn.

Đo hình thái dựa trên sức căng (Tensor-based morphology)

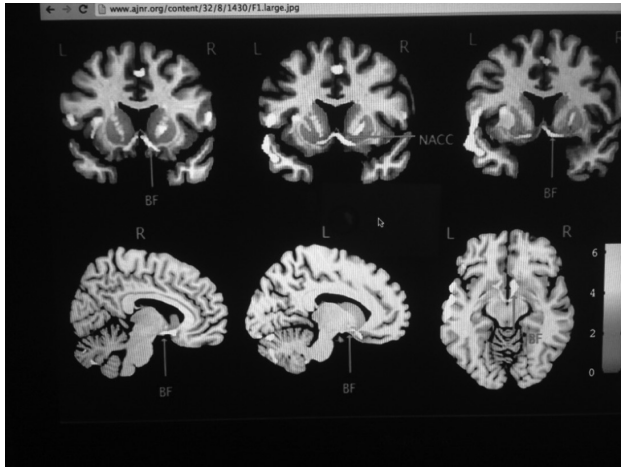
Dựa trên xung T1, 24 trẻ em nam bị tự kỷ thấy giảm thể tích chất xám ở thùy đỉnh, thái dương và chẩm trái, số này được đối chiếu với 26 trẻ bình thường.

Nghiên cứu dọc của CHT

Mỗi trẻ em bị tự kỷ được quan sát nhiều mức thời gian từ 15 tuổi, sau đó quan sát khoảng cách 5 năm. 193 lần chụp CHT ở 41 trẻ nhỏ từ 48 tháng tuổi được xác định có tự kỷ thấy tất cả các vùng não đều có hướng phát triển bất thường. Tiểu não thường rộng ra từ 2,5 tuổi. Thể tích chất xám giảm đáng kể ở số tự kỷ. Qua nghiên cứu dọc theo thời gian cũng thấy chiều dày vỏ não giảm.

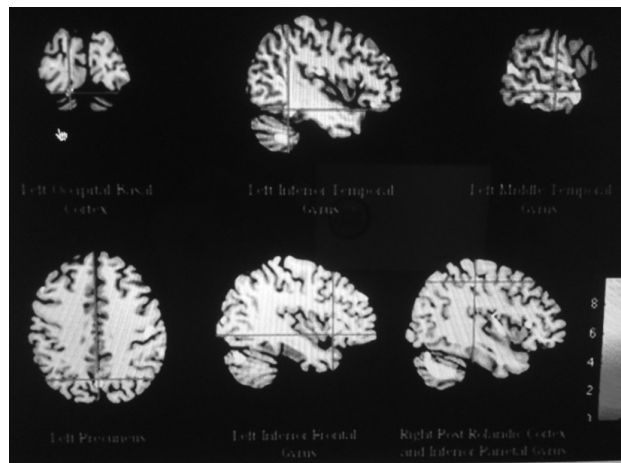
Hình khuếch tán lực căng trong tự kỷ (DTI in ASD)

Nghiên cứu về dị hướng từng phần, FA (fractional anisotropy) của chuyển động nước trong voxel và hệ số khuếch tán biểu kiến (ADC apparent diffusion coefficient) biểu hiện mức độ hạn chế khuếch tán. Trên thể trai 43 người bị tự kỷ với 34 người chứng thấy FA giảm, khuếch tán lại tăng. Sundaram và cộng sự nghiên cứu hình đường truyền tractography ở 50 trẻ em tự kỷ tuổi trung bình 4,75 thấy FA giảm đáng kể trong bó sợi thần kinh ngắn. Ngoài bất thường DTI của thể trai còn thấy thay đổi DTI ở chất trắng trước thùy trán và bao trong.



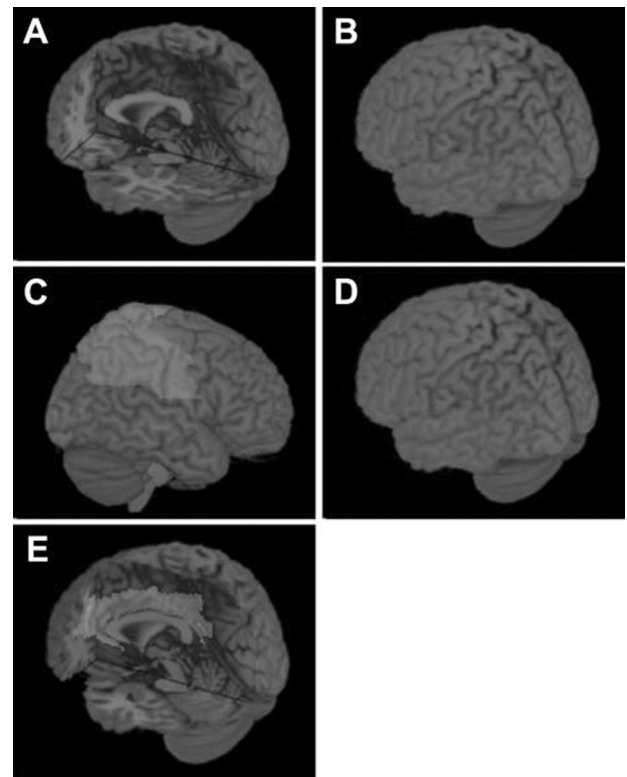
Hình 1. Thể tích chất xám ở BN tự kỷ giảm trên T1, hình đầu bên trái trên và dưới người bình thường so với nhóm chứng, các hình sau với $p < 0.05$.

Nguồn Pediatrics A JNR



Hình 2. Thể tích chất xám giảm trên T1, hàng trên bệnh lý, hàng dưới bình thường, ở vùng nền não phía trước ở BN tự kỷ với $p < 0.05$. Nguồn Pediatrics A JNR

Tổ chức UCSD (Autism Center of Excellence, Trung tâm nghiên cứu tự kỷ ưu tú) cũng đề xuất nghiên cứu tự kỷ theo cả 2 hướng DTI và tractography. Xem tractography là hướng tốt để phát hiện những đường đi của sợi có hướng bất thường trong chất trắng ở trẻ em có nguy cơ tự kỷ.



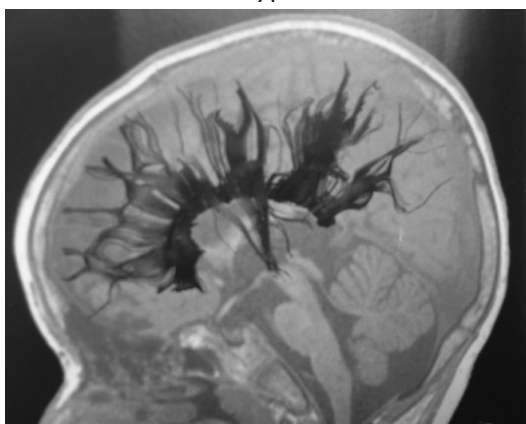
Hình 3. A. Đo thể tích dùng ROI: thể tích toàn bộ não và thể trai giảm. Thể tích thùy amygdan lại tăng. B. Đo thể tích dựa trên hình thái: thể tích chất xám tăng ở thùy trán, thái dương. Tỷ trọng chất xám những vùng trên lại giảm. C. Đo diện tích theo hình thái: chiều dày vỏ não tăng ở thùy đỉnh. D. Nghiên cứu dọc thấy hướng phát triển lớn bất thường ở thùy trán, thái dương. E. Trên DTI hình bất thường của thể trai, vùng trước thùy trán, hồi cingulate và bao trong. Nguồn NIH Public Access. *Pediatr Res*

Jurriaan M Peters, Maxime Taquet, Benoit Scherrer và cộng sự trong khi nghiên cứu về xơ hóa nốt (Tuberous Sclerosis) dùng CHT 3.0 T với 35 hướng khuếch tán với thuật toán tìm ngẫu nhiên đường thần kinh (tractography) phân tích trên 49 bệnh nhân có xơ hóa nốt và 29 người bình thường để đối chiếu, chủ yếu xem thể trai thấy đa số đường dẫn chất trắng liên quan

đến tự kỷ với cách tính thể tích một phần trung bình thấy FA thấp trong thể trai so với số có xơ nốt không tự kỷ và số người bình thường. Bất thường này xảy ra khá sớm trong phát triển hướng của chất trắng. Hiện tượng này cũng thấy ở bệnh nhân xơ nốt kèm tự kỷ. Nếu chỉ dùng mẫu một hướng (single tensor model) thì sẽ bị hạn chế vì không thấy được hướng của những bó sợi thần kinh có hướng không đồng nhất (heterogenous) thí dụ những bó đi thẳng góc vờ - tùy sẽ cắt ngang bó của thể trai đi theo hướng ngang. Nhiều nghiên cứu cho thấy hướng đi không đồng nhất này có thể tới 60-90% trong voxel của chất trắng. Hậu quả của sự bất chèo này là làm FA giảm gây nhận định sai lầm do cấu trúc giải phẫu. Dùng hiệu ứng đo thể thích một phần (partial volume) tức là đo FA giữa mặt giao tiếp giữa chất xám và chất trắng sẽ tránh được việc tính tổng thể các bó không đồng nhất, nó phân biệt được phân tử trong trục và ngoài trục thần kinh.



A

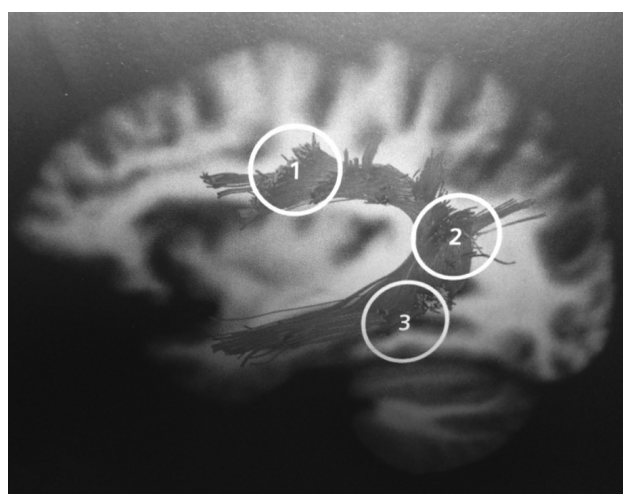


B

Hình 4. Tạo hình 3 chiều thể trai đặt chồng xung T1 và xung MPRAGE ở trẻ 5 tuổi

A/ Trẻ bình thường với FA 0.53
 B/ Trẻ tự kỷ có xơ hóa nốt với FA 0.34.
 Nguồn Magnetom Flash 57

Mẫu nghiên cứu nhiều bó (Multifascicle models) với mẫu khối lập phương và hình cầu (Cube and Sphere, CUSP) trị số b sẽ chính xác hơn, tất nhiên cần phần mềm, khác với mẫu dạng đường đơn (single tensor).



Hình 5. Tăng cường phát hiện khác biệt nhờ dùng mẫu nhiều bó (multi-fascicle model) ở các vùng Broca, Wernicke và Geschwind. Nguồn Magnetom Flash 57

IV. KẾT LUẬN

CHT có thể phát hiện chứng tự kỷ với:

- Đo thể tích dựa trên ROI ở trẻ em thấy thể tích não tăng bất thường. Ở thiếu niên và người lớn thấy giảm thể tích thể trai.
- Đo hình thái dựa trên thể tích thấy thể tích chất xám vùng trán, thái dương tăng nhưng thể tích chất trắng lại giảm.
- Đo hình thái dựa trên diện tích thấy giảm chiều dày vỏ não vùng trán, thái dương và đỉnh.
- Nghiên cứu cắt dọc thấy có sự lớn bất thường thùy trán và thái dương.
- Hình thể trai bất thường trên DTI thấy ở nhiều lứa tuổi.
- CHT có độ nhạy 77-95%, độ đặc hiệu 75-92%, độ chính xác 81-87% trong chẩn đoán tự kỷ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. D. Riva, S. Bulgheroni, D.Aquino & col.(2011) *Basal Forebrain Involvement in Low-Functioning Autistic Children: A Voxel-Based Morphometry Study. Pediatrics A JNR 2011, 32:1430-1435.*
2. Jurriaan M. Peter, Maxime Taquet, Benoit Sherrer & col. (2.2014). *Insights in Tuberos Sclerosis Complex from Novel Diffusion-Weighted Imaging Models. Siemens. Magnetom Flash.The Magazine of MRI. 57, pp 24-31.*
3. Rong Chen, Yun Jiao, Edward H. Herskovits. (May 2011). *Structural MRI in Autism Spectrum Disorder. National Institutes of Health, NIH Public Access. Pediatr Res.May 2011.*
4. US San Diego Autism Center Of Excellence (2014). *Diffusion Tensor Imaging (DTI). US San Diego, Department of Neurosciences.*

TÓM TẮT

Chẩn đoán chứng tự kỷ chủ yếu dựa vào biểu hiện lâm sàng rất đa dạng. Trong khoảng những năm gần đây, do sự phát triển nhanh của chẩn đoán hình ảnh nhất là cộng hưởng từ nên có nhiều công trình đã nêu được những biến đổi hình thái giải phẫu của tự kỷ trong một số trường hợp. Cộng hưởng từ nhờ độ phân giải không gian cao nên phát hiện được những thay đổi ở chất trắng, chất xám của não dựa vào phân tích xung khuếch tán và hiển thị đường dẫn truyền chất trắng một số vùng hay có bất thường trong tự kỷ như thể trai, thùy trán, thái dương, thùy amyđan. Đo thể tích của ROI, đo thể tích voxel, đo diện tích dựa trên voxel, đo sức căng, hiển thị đường truyền DTI... có thể thấy thay đổi trong tự kỷ như: yếu tố FA giảm, thể tích voxel tăng, chiều dày chất xám mỏng đi nhất là cấu trúc sợi thần kinh trên tractography thiếu hụt rõ rệt. Cần máy từ lực cao 3.0T với phần mềm chuyên biệt, dù sao phương tiện CHT đã cho thấy được những thay đổi mang tính định lượng của bệnh.
