

Editorial

- 2 Giới thiệu nội dung

Original article

- 3 Tổng kết một cách hệ thống các yếu tố chỉ điểm của quá trình chăm sóc: bao gồm các can thiệp phục hồi chức năng sớm, được sử dụng để đánh giá chất lượng chăm sóc đột quy cấp

Systematic review of process indicators: including early rehabilitation interventions used to measure quality of acute stroke care

Leading opinion

- 15 Thực hiện chẩn đoán hình ảnh thần kinh tiên tiến một cách nhanh chóng trong đột quy cấp
- Rapid advanced neuroimaging assessment in acute stroke*

Topical reviews

- 20 Sử dụng tế bào gốc để tăng cường Hồi phục sau đột quy: bản đánh giá tổng kết

Stem cells for enhancing recovery after stroke: a review

Special Report

- 32 Vai trò lãnh đạo của Tổ Chức Đột Quy Thế Giới trong Hội Nghị về Y Học Đột Quy, Vienna, 26 Tháng 9 năm 2008: Chẩn đoán hình ảnh chức năng tương quan với sự rối loạn và khả năng hồi phục chức năng ngôn ngữ

WSO Leadership in Stroke Medicine Award Lecture Vienna, September 26, 2008: Functional imaging correlates to disturbance and recovery of language function

Chủ biên :

LÊ VĂN THÍNH, Bệnh viện Bạch Mai

LÊ MINH, Đại học Y-Dược, TP Hồ Chí Minh

Ban biên tập

Lê Quang Cường,
Trưởng Bộ môn Thần kinh, Đại học Y Hà Nội

Lê Đức Hình,
Chủ tịch Hội Thần kinh Việt Nam

Vũ Văn Đỉnh,
Chủ tịch Hội Hồi sức Cấp cứu Việt Nam

Nguyễn Văn Thông,
Giám đốc Trung tâm Đột quy, Bệnh viện TW Quân đội 108

Vũ Anh Nhị,
Trưởng Bộ môn Thần kinh, Đại học Y-Dược TP Hồ Chí Minh

Ban Thư ký

Trần Việt Lực,
Giảng viên Bộ môn Thần kinh, Trường Đại học Y Hà Nội

Nguyễn Huy Thắng,
Khoa Thần kinh, Bệnh viện Nhân Dân 115, TP Hồ Chí Minh

Giới thiệu nội dung

Lê Văn Thính

Với mong muốn cung cấp các bài viết có chất lượng cao, Ban Biên Tập Tạp Chí Đột Quy Quốc Tế (International Journal of Stroke, IJS) đã nỗ lực rất nhiều để lựa chọn ra những bài có chất lượng tốt nhất trong số rất nhiều bài báo đăng ký. Chất lượng của Tạp chí ngày càng được nâng cao và tầm ảnh hưởng của nó ngày càng rộng lớn. Điều này đã được minh chứng bằng việc tạp chí được đưa vào danh sách của Medline ngay từ đầu và hiện tại, điểm impact factor của tạp chí đã là 1,197. Điểm số này chắc chắn sẽ còn được cải thiện nhiều trong tương lai.

Để phổ biến rộng rãi các kiến thức đã được đăng, Tạp Chí Đột Quy Quốc Tế đã được dịch ra bốn thứ tiếng. Đầu năm 2009, với sự tài trợ của công ty Ebewe Pharma, ấn phẩm tiếng Việt của Tạp Chí Đột Quy Quốc Tế đã chính thức được phát hành và nhận được sự chào đón rất nồng nhiệt của các độc giả quan tâm trong cả nước. Do lượng kiến thức trong tạp chí rất nhiều và chất lượng của bài viết trong đó rất cao mà khuôn khổ của Tạp chí bản tiếng Việt lại có hạn, cho nên để lựa chọn được các bài báo có nội dung phù hợp với hoàn cảnh Việt Nam là một công việc không đơn giản. Tuy vậy, với sự làm việc nhiệt tình và

khoa học của Ban Biên Tập Tạp Chí Đột Quy Quốc Tế, Bản tiếng Việt, chúng tôi đã lựa chọn và dịch những bài báo có thông tin hữu ích, sát với hoàn cảnh thực tế Việt Nam nhất. Đến nay, Tạp chí đã ra được hai số và đón nhận nhiều phản hồi rất tích cực từ phía các quý vị độc giả gần xa.

Trong số thứ ba này, chúng tôi muốn giới thiệu với các quý vị độc giả những bài báo liên quan nhiều đến quá trình phục hồi chức năng trong đột quy như: những yếu tố liên quan đến can thiệp phục hồi chức năng sớm dùng để đánh giá chất lượng quá trình chăm sóc bệnh nhân đột quy, vai trò của chẩn đoán hình ảnh chức năng trong tiên lượng khả năng hồi phục của ngôn ngữ, khả năng ứng dụng của tế bào mầm để tăng cường quá trình hồi phục cho bệnh nhân sau đột quy. Cuối cùng, chúng tôi muốn nhấn mạnh một lần nữa vai trò của các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh tiên tiến trong giai đoạn cấp của đột quy. Hy vọng, với sự nỗ lực hết mình của Ban Biên Tập, số thứ ba của Tạp Chí Đột Quy Quốc Tế, Bản tiếng Việt sẽ đem lại nhiều thông tin hữu ích cho quý vị độc giả và chúng tôi mong muốn sẽ có nhiều công trình nghiên cứu của Việt Nam được đăng trong tạp chí này.

Tổng kết một cách hệ thống các yếu tố chỉ điểm của quá trình chăm sóc: bao gồm các can thiệp phục hồi chức năng sớm, được sử dụng để đánh giá chất lượng chăm sóc đột quy cấp.

Systematic review of process indicators: including early rehabilitation interventions used to measure quality of acute stroke care

T. Purvis, D. Cadilhac, G. Donnan, and J. Bernhardt.

Translated by Dr. Tran Viet Luc

Revised by Prof. Le Van Thinh

Background: Stroke is a leading cause of disease burden. The quality of care provided in hospitals can affect outcome. Therefore, examining adherence to clinically important processes of care can help improve care delivery and patient outcomes. However, knowing which process indicators to measure is essential.

Aim: Systematically review process indicators used to evaluate acute stroke services, including early rehabilitation interventions, and assess whether published indicators conform to clinical guidelines.

Methods: Publications (1985–2006) were identified by systematically searching databases (e.g. Medline and Cochrane Library), and the internet using free text terms: 'stroke unit', 'process', 'quality', 'mobilisation', 'acute', and 'early rehabilitation'. Publications describing process indicators relating to the first 2 weeks of in-patient stroke care were included. Process indicators were categorised according to six clinical process domains covering the acute stroke admission. Commonly cited indicators (≥ 6 publications) were then mapped to the 2003 Australian clinical guidelines.

Results: Sixty potential studies were found from title and abstract. Following full text review, 32 publications were retained. Of the 161 process indicators identified, 43 were commonly cited. Seventy-nine per cent of commonly cited indicators were found in the guidelines. The level of evidence underpinning each indicator ranged from low 'expert opinion' (59%), to high, 'level 1' (12%) evidence. Indicators related to rehabilitation were rare.

Conclusion: Many acute stroke process indicators have been published. However, a quarter did not align with current clinical guidelines. Developing an 'ideal set' of process indicators to reflect the evidence base seems sensible and should include rehabilitation interventions.

Cơ sở: Đột quy là nguyên nhân hàng đầu của gánh nặng bệnh tật. Chất lượng chăm sóc trong các bệnh viện có thể ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Do vậy, kiểm tra sự tuân thủ các quy trình chăm sóc quan trọng trên lâm sàng có thể giúp cải thiện chất lượng chăm sóc và tiến triển của bệnh nhân. Tuy nhiên, để biết những yếu tố chỉ điểm nào trong quá trình chăm sóc cần được đánh giá rất thận trọng.

Mục đích: Việc tổng kết một cách hệ thống các yếu tố chỉ điểm của quá trình chăm sóc, được sử dụng để đánh giá chất lượng các dịch vụ chăm sóc đột quy cấp, bao gồm các can thiệp phục hồi chức năng sớm, và đánh giá liệu các yếu tố chỉ điểm đã được xuất bản có phù hợp với các hướng dẫn lâm sàng hay không.

Phương pháp: Các ấn phẩm (từ năm 1985 đến năm 2006) đã được xác định bằng các công cụ tìm kiếm hệ thống cơ sở dữ liệu (như Medline và Thư viện Cochrane) và các thuật ngữ tìm kiếm miễn phí trên internet: 'stroke unit' (đơn vị đột quy); 'process' (quá trình); 'quality' (chất lượng); 'mobilisation' (vận động); 'acute' (cấp); và 'early rehabilitation' (phục hồi chức năng sớm). Thu nhận các ấn phẩm mô tả những yếu tố chỉ điểm liên quan đến việc chăm sóc bệnh nhân đột quy nội trú trong hai tuần đầu. Các yếu tố chỉ điểm của quá trình chăm sóc được phân loại theo sáu lĩnh vực lâm sàng khác nhau, liên quan đến quá trình nằm viện của bệnh nhân đột quy cấp. Các yếu tố chỉ điểm thường được nhắc đến (trong ≥ 6 ấn phẩm) sẽ được sắp xếp theo Bảng chỉ dẫn lâm sàng của Úc năm 2003.

Kết quả: Theo tên bài và tóm tắt, chúng tôi đã tìm được 60 nghiên cứu. Sau khi xem xét toàn bộ bài viết, 32 ấn phẩm đã được giữ lại. Trong số 161 yếu tố chỉ điểm đã xác định, 43 yếu tố thường được nhắc đến. 79% số yếu tố này được tìm thấy trong các bảng chỉ dẫn. Mức độ bằng chứng của mỗi yếu tố dao động từ mức thấp "ý kiến của các chuyên gia" (59%) đến cao (mức 1) (12%). Các yếu tố chỉ điểm liên quan đến việc phục hồi chức năng thường hiếm.

Kết luận: Rất nhiều yếu tố chỉ điểm của quá trình chăm sóc đột quy cấp đã được xuất bản. Tuy nhiên, một phần tư không phù hợp với các chỉ dẫn lâm sàng hiện hành. Việc phát triển một "bộ các yếu tố chỉ điểm lý tưởng của quá trình chăm sóc" với mức độ bằng chứng thích hợp dường như khá nhạy cảm và cần bao gồm cả các can thiệp phục hồi chức năng.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy là một loại bệnh lý gây tàn tật và tử vong, ảnh hưởng tới hàng triệu người trên thế

giới mỗi năm [1]. Trong bệnh viện, việc xử trí thích hợp trên lâm sàng rất quan trọng, nhằm giảm gánh nặng của đột quỵ. Tuy nhiên, hiện tồn tại nhiều mô hình chăm sóc đột quỵ cấp khác nhau. Việc chăm sóc trong “đơn vị đột quỵ” lôi cuốn sự tham gia của những nhân viên y tế thuộc nhiều chuyên ngành khác nhau, được đào tạo để làm việc trong một phòng bệnh chuyên sâu. Ngược lại, “dịch vụ chăm sóc đột quỵ lưu động” sử dụng một nhóm đa chuyên ngành để xử trí bệnh nhân đột quỵ nằm tại các khoa phòng khắp trong bệnh viện. Trong khi đó, “chế độ chăm sóc thường quy” thường được các bác sĩ đa khoa thực hiện trong khoa Nội [2]. Mặc dù rất nhiều người đã chấp nhận việc chăm sóc trong đơn vị đột quỵ sẽ cải thiện nhiều kết quả điều trị nhưng vẫn tồn tại sự khác biệt trong công tác chăm sóc, thậm chí giữa các đơn vị đột quỵ.

Ở nhiều nước, các bảng hướng dẫn lâm sàng, “các chuẩn vàng”, đang được xây dựng để tạo thuận lợi cho việc áp dụng những bằng chứng xác thực nhất trong nghiên cứu vào thực tiễn, và để chuẩn hóa sự chăm sóc. Điều này được khuyến khích bằng quy trình “kiểm tra và phản hồi”. Những chu trình này kiểm tra sự tuân thủ các khuyến cáo trên lâm sàng và việc này sẽ thông báo cho bác sĩ biết “chất lượng” công tác thực hành lâm sàng của họ. Bằng cách này, có thể làm giảm sự khác biệt về chất lượng chăm sóc đột quỵ và thúc đẩy việc cải thiện chất lượng các dịch vụ hiện có [4].

Chất lượng chăm sóc có thể được đánh giá dựa trên các tiêu chuẩn định sẵn hoặc các yếu tố chỉ điểm của việc thực hiện công việc. Các yếu tố này phản ánh sự quyết định các chính sách và/hoặc công tác thực hành lâm sàng. Chúng được coi là các yếu tố chỉ điểm của quá trình chăm sóc [5]. Ở những bệnh viện tuân thủ tốt các yếu tố này thì chất lượng chăm sóc được cải thiện nhiều [6]. Sự tuân thủ được đánh giá trước và sau khi thực hiện dịch vụ chăm sóc đột quỵ hoặc triển khai đơn vị đột quỵ [7,8] nhằm đánh giá một cách khách quan những thay đổi trong chất lượng chăm sóc theo thời gian [9-11]. Những khác biệt trong chăm sóc đột quỵ giữa các bệnh viện có thể xác định thông qua việc kiểm tra sự tuân thủ các yếu tố chỉ điểm [6, 12, 13]. Do vậy, đánh giá sự tuân thủ này không những sẽ giúp theo dõi và chuẩn hóa chất lượng chăm sóc mà còn định hướng các quyết định nhằm cải thiện chất lượng

chăm sóc bệnh nhân đột quỵ [14]. Tuy nhiên, số lượng và loại yếu tố chỉ điểm được sử dụng để đánh giá chất lượng của việc chăm sóc đột quỵ khác nhau rất nhiều trong y văn. Đến nay, chưa có nghiên cứu nào được xuất bản báo cáo về tính xác thực của các yếu tố chỉ điểm được sử dụng để đánh giá chất lượng chăm sóc đột quỵ và người ta cũng không biết mức độ bằng chứng của các yếu tố chỉ điểm đã được báo cáo.

Trong các hướng dẫn lâm sàng, có nhiều quy trình chăm sóc được khuyến cáo. Số lượng các nước xây dựng được những hướng dẫn lâm sàng đối với việc chăm sóc đột quỵ gia tăng nhanh chóng trong vòng 5 năm qua. Những bảng hướng dẫn này phần lớn được định hướng theo nội khoa, thông qua y học thực chứng. Tuy nhiên, khi nhận thấy lợi ích của các can thiệp không dùng thuốc, bao gồm phục hồi chức năng sớm sau đột quỵ [15, 16], các cập nhật trong những bảng hướng dẫn này đã bao gồm việc phục hồi chức năng sớm, nhất là xung quanh việc vận động. Vì thế cần kiểm tra việc sử dụng các yếu tố chỉ điểm của phục hồi chức năng sớm trong đánh giá chất lượng quy trình chăm sóc đột quỵ đã được báo cáo.

Do vậy, mục đích của tổng kết này là:

- Xác định phạm vi các yếu tố chỉ điểm được sử dụng để đánh giá chất lượng chăm sóc đột quỵ và mô tả các yếu tố chỉ điểm “thường dùng” trong những tài liệu đã xuất bản.
- Lập sơ đồ các yếu tố chỉ điểm “thường dùng” liên quan đến những hướng dẫn xử trí đột quỵ cấp trên lâm sàng nhằm khẳng định sự phù hợp giữa các yếu tố này với các bằng chứng trong nghiên cứu về chăm sóc đột quỵ cấp.
- Xác định và mô tả các yếu tố chỉ điểm liên quan đến việc phục hồi chức năng sớm.

PHƯƠNG PHÁP

Nguồn dữ liệu

Đầu tiên, một nghiên cứu viên (T. Purvis) sẽ tìm kiếm dữ liệu bằng máy tính từ các cơ sở dữ liệu như: ISI Web of Knowledge, Medline, CINHALL, Thư viện Cochrane (Cơ sở dữ liệu của các đánh giá hệ thống), bên cạnh việc tìm kiếm trên internet thông thường. Sử dụng các thuật ngữ như “đơn vị đột quỵ”(stroke unit); “quá

trình" (process); "chất lượng"(quality); "vận động" (mobilisation); "cấp tính"(acute); "phục hồi chức năng sớm" (early rehabilitation) để tìm kiếm thông tin miễn phí. Hơn nữa, để tránh bỏ sót thông tin, tài liệu tham khảo của những bài báo lấy từ các nguồn dữ liệu sẽ được sàng lọc. Phương thức tìm kiếm thông tin và các bài báo được xác định trong tổng kết này sẽ được một nghiên cứu viên thứ hai (D. Cadilhac) đánh giá lại nhằm loại trừ khả năng bỏ sót.

Lựa chọn nghiên cứu

Tất cả các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, đánh giá tổng kết, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tiến cứu hoặc hồi cứu, nghiên cứu từng trường hợp, nghiên cứu nhiều trường hợp, nghiên cứu bệnh chứng, tài liệu về chính sách của chính phủ, hoặc các chương trình đánh giá kết quả thực hiện... được xuất bản bằng tiếng Anh từ tháng 1 năm 1985 đến tháng 3 năm 2006, nếu đáp ứng các tiêu chuẩn sau sẽ được đưa vào đánh giá tổng kết:

- Các nghiên cứu ở những bệnh nhân trên 18 tuổi bị đột quỵ.
- Mô tả các yếu tố chỉ điểm của quá trình chăm sóc liên quan đến các chính sách và thực hành đối với việc chăm sóc bệnh nhân đột quỵ nội trú.
- Các can thiệp trong chăm sóc đột quỵ giai đoạn cấp (trong hai tuần đầu), không tính đến phương thức cung cấp dịch vụ chăm sóc trong bệnh viện (như đơn vị chuyên về đột quỵ, chăm sóc thông thường, dịch vụ chăm sóc đột quỵ lưu động).

LẤY SỐ LIỆU

Những yếu tố chỉ điểm của quá trình chăm sóc đã được xác định sẽ phân theo 6 nhóm trên lâm sàng. Các nhóm này dựa trên những lĩnh vực đã được sử dụng trong các tài liệu về chính sách trước đó [2], chiếm đa số các khung thời gian trong các y văn đã xuất bản. Những khoảng thời gian liên quan đến toàn bộ giai đoạn cấp của đột quỵ bao gồm:

- 24 giờ đầu sau khi nhập viện
- 24-48 giờ đầu sau khi nhập viện
- 72 giờ sau khi nhập viện

- Các xử trí chung (ba ngày và thời gian về sau)
- Dự phòng cấp hai
- Kế hoạch cho bệnh nhân ra viện.

Phân loại các yếu tố chỉ điểm vào các lĩnh vực lâm sàng

Để phân nhóm các yếu tố chỉ điểm vào 6 lĩnh vực lâm sàng, chủ đề và từ ngữ của các yếu tố chỉ điểm được xem xét kỹ lưỡng. Ví dụ: "chụp cắt lớp vi tính (CT) trong vòng 6 giờ đầu" và "chụp cắt lớp não trong vòng 12 giờ" đều được xếp trong nhóm "24 giờ đầu sau khi nhập viện" dưới dạng quy trình "chẩn đoán hình ảnh não trong 24 giờ đầu". Đối với các yếu tố chỉ điểm không gắn với một khung thời gian cụ thể thì được xếp vào nhóm "xử trí chung". Khi một yếu tố chỉ điểm được xếp vào hai nhóm trên lâm sàng trở lên thì yếu tố đó sẽ được tham khảo trong tất cả các lĩnh vực. Ví dụ, đối với đánh giá tổng kết này, nếu chụp CT trong các khoảng thời gian 6 giờ, 24 giờ, 24-48 giờ, và 3-5 ngày, thì yếu tố chỉ điểm về quy trình "chẩn đoán hình ảnh não" sẽ được báo cáo trong các nhóm "24 giờ đầu"; "24-48 giờ", và "chăm sóc chung".

Những yếu tố chỉ điểm thường dùng

Các yếu tố chỉ điểm được coi là "thường dùng" khi nó xuất hiện trong 6 ấn phẩm trở lên. Mặc dù mang tính cá nhân nhưng tiêu chuẩn này tạo nên phương pháp lựa chọn mang tính thực tiễn và khách quan đối với những yếu tố chỉ điểm thường được báo cáo. Số liệu sẽ do một nghiên cứu viên (T. Purvis) lựa chọn. Những số liệu không chắc chắn sẽ được thảo luận với nghiên cứu viên thứ hai(D. Cadilhac).

Sơ đồ hóa theo các bảng chỉ dẫn lâm sàng

Các yếu tố chỉ điểm được sơ đồ hóa theo bảng Chỉ Dẫn Lâm Sàng Xử Trí Đột Quỵ Cấp của Úc năm 2003 [17] được tài trợ bởi Vụ Sức Khỏe và Lão Hóa (Department of Health and Ageing) của chính phủ Úc. Bảng chỉ dẫn của Úc được nhiều nhóm làm việc trên thế giới tham khảo rộng rãi khi xây dựng các bản chỉ dẫn [18-20] và được điều chỉnh để đáp ứng các yêu cầu tại chỗ của hệ thống chăm sóc sức khỏe ở Úc. Bảng hướng dẫn tóm tắt các bằng chứng nghiên cứu về việc chăm sóc đột quỵ trong giai đoạn cấp, thường trong 7 ngày đầu. Các vấn đề liên quan đến chăm

sóc trước nhập bệnh viện, xử trí trong khoa cấp cứu, chăm sóc đột quy chung, dự phòng các biến chứng của đột quy, thực hiện dự phòng cấp hai và lập kế hoạch cho bệnh nhân ra viện sớm. Bảng hướng dẫn năm 2003 được chọn làm tài liệu tham khảo. Do nghiên cứu này được tiến hành trước khi xuất bản bảng hướng dẫn năm 2007 [21] và việc tìm kiếm các y văn bao gồm các ấn phẩm từ năm 1985 đến năm 2006 nên có thể tồn tại mâu thuẫn khi so sánh trực tiếp nếu các khoảng thời gian tìm kiếm không phù hợp. Hơn nữa, các nghiên cứu gần đây về những yếu tố chỉ điểm của quá trình chăm sóc sẽ phản ánh bảng chỉ dẫn năm 2003 rõ hơn là các nghiên cứu bắt đầu được tiến hành cuối năm 2007.

KẾT QUẢ

Việc tìm kiếm đã đưa ra 60 tài liệu được xác định theo tên bài và tóm tắt. Sau khi xem xét toàn bộ các bài báo, chỉ còn 32 nghiên cứu được giữ lại. Các loại nghiên cứu đã xuất bản bao gồm: các đánh giá tổng kết một cách hệ thống, các bảng ghi nhận đột quy, các chương trình chăm sóc đột quy, nghiên cứu đánh giá các đơn vị đột quy, và một công cụ kiểm tra đột quy (Bảng 1).

Bảng 1: Các loại nghiên cứu đã được xuất bản		
Loại ấn phẩm	Số lượng ấn phẩm	Tài liệu tham khảo
Đánh giá tổng kết một cách hệ thống	2	[22,23]
Ghi nhận đột quy	2	[24, 25]
Chương trình chăm sóc đột quy	1	[26]
Nghiên cứu xây dựng các yếu tố chỉ điểm để đánh giá chất lượng chăm sóc đột quy cấp	4	[2,14,27,28]
Đánh giá dịch vụ chăm sóc đột quy	22	[6,8]*, 29**, [9-11, 30-35]***, [7, 12, 13, 36-42]***
Các Quy trình (gói) kiểm tra đột quy	1	[43]
Tổng số	32	

Các ấn phẩm sử dụng những yếu tố chỉ điểm dựa trên: kết quả chăm sóc đột quy: cung cấp dịch vụ hiệu quả (Úc)* [2], các yếu tố chỉ điểm về hiệu quả đối với đột quy cấp (Úc)** [14], Gói kiểm tra đột quy (Vương quốc Anh)*** [43], Các chỉ dẫn lâm sàng trong nước/ quốc tế.

Các yếu tố chỉ điểm thường dùng

Tổng số 161 yếu tố chỉ điểm được tìm thấy, trong đó 43 yếu tố thường được sử dụng (Bảng 2).

Những yếu tố chỉ điểm được nhắc đến nhiều nhất nằm trong lĩnh vực “24 giờ đầu”. Như dự kiến, lĩnh vực rộng nhất với nhiều thay đổi nhất là “chăm sóc đột quy chung” bao gồm 22 yếu tố chỉ điểm. Yếu tố chỉ điểm được nhắc đến nhiều nhất là “sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu hoặc liệu pháp chống huyết khối khi ra viện”

So sánh với bảng hướng dẫn lâm sàng của Úc năm 2003

Trong số 43 yếu tố chỉ điểm thường được nhắc đến, có 34 (79%) yếu tố nằm trong Bảng hướng dẫn lâm sàng năm 2003 của Úc. Mức độ bằng chứng đối với mỗi yếu tố chỉ điểm từ những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng dao động từ mức thấp, ý kiến của các chuyên gia (59%), đến mức cao, bậc I (12%). Trong số 24 khuyến cáo ít được nhắc đến của bảng chỉ dẫn lâm sàng, thì có 16 (67%) khuyến cáo dựa trên ý kiến của các chuyên gia (bảng 3).

Tính thời gian cho các yếu tố chỉ điểm

Trong các ấn phẩm được đánh giá, có sự khác nhau đáng kể về những khoảng thời gian được khuyến cáo đối với các quy trình chăm sóc bệnh nhân trong thời gian nội trú. Điều này thể hiện rõ nhất trong việc thăm khám của nhóm y tế phối hợp và chẩn đoán hình ảnh não (Bảng 4).

Các yếu tố chỉ điểm của việc phục hồi chức năng sớm

Trong số 32 ấn phẩm được chọn, chỉ có 18 ấn phẩm đề cập đến “sự đánh giá của chuyên viên vật lý trị liệu” và 17 ấn phẩm đề cập đến “sự đánh giá liệu pháp nghề nghiệp” như là các yếu tố chỉ điểm của quá trình chăm sóc. Tuy nhiên, khung thời gian thực hiện những sự đánh giá này khác nhau rất nhiều. “Vận động sớm” chỉ là một can thiệp cụ thể được lưu ý trong y văn và được nhắc đến trong hai tài liệu. Cả hai tài liệu này đều tập trung vào việc xây dựng các yếu tố chỉ điểm của quá trình chăm sóc. Không tìm thấy tài liệu về những can thiệp phục hồi chức năng sớm khác hoặc những phương pháp điều trị của các chuyên viên trị liệu.

BÀN LUẬN

Giám sát chất lượng chăm sóc đột quy trở thành một vấn đề quan trọng do những khác biệt gặp

phải trong quá trình chăm sóc. Tuy nhiên, những khía cạnh của quá trình chăm sóc được thầy thuốc hoặc nhà nghiên cứu lựa chọn để giám sát thì trước đây chưa được tổng kết. Những ấn phẩm mô tả quá trình xây dựng và đánh giá các yếu tố chỉ điểm, được sử dụng để đánh giá chất lượng quá trình chăm sóc ngày càng gia tăng trong y văn. Điều này phản ánh sự nhận thức ngày càng cao về lợi ích thu nhận được thông qua việc kiểm tra các quy trình chăm sóc đột quỵ. Theo kiến thức của chúng tôi, đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá một cách hệ thống các yếu tố chỉ điểm của việc chăm sóc, được sử dụng để đánh giá chất lượng quá trình chăm sóc đột quỵ. Phát hiện quan trọng nhất của chúng tôi là sự nghèo nàn của các bằng chứng ủng hộ cho các yếu tố chỉ điểm, cũng như thiếu các yếu tố chỉ điểm của quá trình phục hồi chức năng đối với chăm sóc đột quỵ cấp. Người ta biết rằng số lần được nhắc đến trong y văn của một yếu tố chỉ điểm không nhất thiết liên quan đến giá trị của nó. Tuy nhiên, việc đánh giá các yếu tố chỉ điểm hay dùng chắc chắn sẽ cung cấp những thông tin giá trị về một loạt các yếu tố chỉ điểm được sử dụng để đánh giá chất lượng chăm sóc đột quỵ, và những yếu tố thường được những người thực hiện việc đánh giá chất lượng chăm sóc đột quỵ ưa dùng. Bằng cách kiểm tra mối liên hệ giữa các yếu tố chỉ điểm đã được xuất bản với các khuyến cáo trong các bảng chỉ dẫn lâm sàng sẽ đánh giá được mức độ bằng chứng của các yếu tố đó. Rất nhiều yếu tố có mức độ bằng chứng thấp, hoặc chỉ là ý kiến của các chuyên gia. Tuy vậy, các dữ liệu này có thể được dùng để thông báo về những cải thiện trong đánh giá chất lượng ở lĩnh vực này.

Rất nhiều người đã công nhận chất lượng chăm sóc của đơn vị đột quỵ tốt hơn và cải thiện được tiến triển của bệnh [3] nhưng những thành phần quan trọng của việc chăm sóc đột quỵ trong giai đoạn cấp tiếp tục phát triển khi một bằng chứng mới được phát hiện. Điều này giải thích sự thay đổi của các yếu tố chỉ điểm tìm được trong nghiên cứu này, chỉ có 27% số yếu tố “thường được nhắc đến”. Những khác biệt về mốc thời gian khuyến cáo đối với các yếu tố chỉ điểm cũng ảnh hưởng tới tỷ lệ phổ biến của các yếu tố đó. Ví dụ: những khác biệt trong thời gian thực hiện chẩn đoán hình ảnh não sau khi đột quỵ được khuyến cáo dao động từ 25 phút [27, 28] cho đến “sau ba ngày” [36]. Sự khác biệt còn

rõ nét hơn trong thời điểm thực hiện các thăm dò (ví dụ: glucose, lipid máu) và điều trị. Do không có bằng chứng đủ mạnh đối với các thời điểm khuyến cáo dành cho các yếu tố chỉ điểm, nên người ta chủ yếu sử dụng ý kiến của chuyên gia về thời gian của các cửa sổ tối ưu, mà các chuyên gia thì thường khác nhau về ý kiến của mình. Trong khi sự khác biệt về mốc thời gian phản ánh khả năng thực hành lâm sàng, những kỳ vọng, và nguồn lực ở địa phương, thì mọi nỗ lực để liên kết mốc thời gian của các yếu tố chỉ điểm với khuyến cáo trong các bảng hướng dẫn hiện tại cần được thực hiện nhằm cho phép chuẩn hóa quốc tế và thực hành lâm sàng theo y học thực chứng. Các thay đổi này còn phản ánh sự khác biệt về những vấn đề cần chú trọng trên lâm sàng và các sáng kiến trong chăm sóc ở những khu vực khác nhau trong một nước, cũng như sự khác nhau trong thực hành giữa các nước. Chúng tôi thấy rằng một số yếu tố chỉ điểm (bao gồm cả thời điểm làm chẩn đoán hình ảnh não và khám sàng lọc để phát hiện rối loạn nuốt) thường hay được kiểm tra để đánh giá về chất lượng hơn so với các yếu tố khác (như các biện pháp phục hồi chức năng). Sự lựa chọn các yếu tố chỉ điểm bị ảnh hưởng bởi ý thích của các thầy thuốc lâm sàng, khả năng tập hợp tài liệu và sự sẵn có của những nguồn cung cấp thông tin đáng tin cậy để thu được các dữ liệu về yếu tố chỉ điểm. Cuối cùng, một khi các yếu tố chỉ điểm đã được hình thành để làm cơ sở cho việc đánh giá chất lượng trong thời gian dài thì khó có thể thay đổi chúng ngay cả khi các bằng chứng trong nghiên cứu thay đổi. Ngụ ý của những phát hiện này cho thấy hoặc là còn quá ít nghiên cứu để cung cấp thông tin về các biện pháp đánh giá chất lượng hoặc là ý kiến của các chuyên gia quan trọng hơn cả y học thực chứng. Rõ ràng, sự phát triển gần đây trong cách xây dựng các bảng hướng dẫn lâm sàng và sự kết hợp các bằng chứng nghiên cứu đối với đột quỵ đã tạo nên một cơ sở vững chắc hơn để quyết định lựa chọn các yếu tố chỉ điểm nào cần được đánh giá. Chúng tôi cũng biết rằng có những nhiều không thể tránh khỏi trong nghiên cứu này do sự liên hệ thời gian giữa các biện pháp đánh giá chất lượng được xuất bản trước khi có bằng hướng dẫn toàn diện về đột quỵ. Một hạn chế nữa của nghiên cứu này là thiếu sự tìm kiếm trực tiếp từ những chương trình đăng ký

Bảng 2: Các yếu tố chỉ điểm "thường được nhắc tới" được sơ đồ hóa theo các khuyến cáo của Bản hướng dẫn lâm sàng của Úc năm 2003

Lĩnh vực chăm sóc	Các yếu tố chỉ điểm	Tài liệu tham khảo	Số lần được nhắc đến	Mức độ bằng chứng	Khoảng thời gian xuất bản
24 giờ đầu	Bệnh nhân được khám sàng lọc rối loạn nước	[2, 6, 9-11, 13, 14, 22, 26, 27, 29-36, 43]	19 (59)	II, nếu đánh giá khả năng nuốt	1999 - 2005
	Chụp não trong 24 giờ	[2, 6-14, 27-30, 32-36, 43]	20 (63)	Ý kiến chuyên gia: Chụp CT não trong 24 giờ đầu	1999 - 2005
	Chẩn đoán rõ vị trí/kích thước tổn thương	[9-11, 25, 30-36, 43]	12 (38)	Ý kiến của chuyên gia	1999 - 2005
	Đánh giá ý thức	[9-11, 30-36, 43]	11 (34)	Ý kiến chuyên gia: đánh giá GCS	1999 - 2005
	Nếu bệnh nhân tỉnh: - Đánh giá nhận thức/tâm thần - Kiểm tra thị trường - Kiểm tra mắt tập trung thị giác - Kiểm tra giác quan	[11, 30, 31, 33, 35, 36, 43 11, 30-33, 35, 36, 43 9, 11, 27, 30, 31, 33-36, 43 11, 30, 31, 33, 35, 36]	7 (22) 8 (25) 10 (31) 8 (25)	Không khuyến cáo Không khuyến cáo Không khuyến cáo III : chuyên gia ngôn ngữ đánh giá khả năng giao tiếp	1999 - 2005 1999 - 2005 1999 - 2005 1999 - 2005
24-48 giờ	Bệnh nhân được khám sàng lọc phát hiện các rối loạn ngôn ngữ/giao tiếp	[7, 9, 12-14, 26, 27, 29, 32, 38, 40]	11 (34)	I: càng sớm càng tốt	2001 - 2006
72 giờ	Nếu có rối loạn nuốt, cần đánh giá ngôn ngữ tổng thể	[9, 10, 32, 34, 35, 43]	6 (19)	II: Không có khoảng thời gian cụ thể	1999 - 2005
	Chuyển viên vật lý trị liệu đánh giá	[9-11, 23, 32, 34-36, 43, 7, 13, 25, 29]	9 (28)	Ý kiến chuyên gia: Không có khoảng thời gian cụ thể	1999 - 2005
Sử trí chung	Dự phòng tắc tĩnh mạch sâu (dùng tất, Heparin trọng lượng phân tử thấp)	[6-10, 13, 24, 26, 34, 36, 38, 43]	12 (38)	II	2001-2006
	Đánh giá của chuyên gia liệu pháp nghề nghiệp	[7, 9-11, 13, 23, 25, 29, 34-36, 43]	12 (38)	II	1999-2005
	Nếu nhiệt độ > 38,50, cần sử trí sốt cơ bản	[2, 6-8, 22, 27, 28, 36, 38]	9 (28)	III-2	2001-2006
	Đánh giá rối loạn ngôn ngữ	[7, 9-11, 13, 23, 25, 29, 34-36, 43]	12 (38)	III-2: Giao tiếp/nuốt	1999-2005
	Giải quyết rối loạn đại tiểu tiện, có kế hoạch chăm sóc để tránh đặt ống thông	[2, 6-11, 14, 22, 27-29, 34-36, 43]	16 (50)	III-3	1999-2005
	Đánh giá nguy cơ hoặc phòng loét do tỳ đè	[11, 22, 23, 35, 36, 43]	6 (19)	IV	1999-2005
	Siêu âm tim trong NMN	[7, 12, 13, 22, 24, 36, 38]	7 (22)	Ý kiến chuyên gia (một số bệnh nhân lựa chọn)	2001-2006
	Chụp mạch cảnh	[7, 12, 13, 22, 24, 27, 28, 30, 31, 33, 36, 38, 39, 42]	14 (44)	Ý kiến chuyên gia (một số bệnh nhân lựa chọn)	2001-2006
	Đánh giá cảm xúc của bệnh nhân	[9-11, 34, 35, 43]	6 (19)	Ý kiến chuyên gia	1999-2005
	Các mục tiêu của phục hồi chức năng được một MDT ghi ra	[9-11, 22, 26, 30, 31, 34-36, 40, 43]	12 (38)	Ý kiến chuyên gia	1999-2005
	Điện tâm đồ	[12, 22, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 36, 40]	11 (34)	Ý kiến chuyên gia	2001 - 2006
	Đường máu	[12, 13, 27, 28, 30, 31, 33, 36, 38, 40]	10 (31)	Ý kiến chuyên gia	2001 - 2006

Chụp não khi nhập viện	[7, 12, 13, 22, 24, 30, 31, 33, 36, 41]	10 (31)	Ý kiến chuyên gia	2001 - 2006
Tài liệu ghi tình trạng trước khi bị bệnh	[2, 6, 8-11, 30, 31, 33-35, 43]	12 (38)	Không khuyến cáo	1999-2005
Tài liệu ghi tiền sử hút thuốc lá	[2, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 37]	9 (28)	Không khuyến cáo	2001-2006
Đặt mục tiêu theo từng cá nhân, gắn với các chức năng cao cấp như: lái xe, hoạt động xã hội, quay trở lại công việc	[9-11, 34-36, 40, 43]	8 (25)	Không khuyến cáo	1999-2005
Giáo dục về đột quỵ cho bệnh nhân/người chăm sóc	[22, 26-28, 30, 31, 33, 43]	8 (25)	Ý kiến chuyên gia	2001-2005
Bệnh nhân/người chăm sóc biết chẩn đoán và tiên lượng bệnh	[9-11, 34-36, 40, 43]	8 (25)	Ý kiến chuyên gia	1999-2005
Bệnh nhân/người chăm sóc biết các mục tiêu của việc điều trị	[9, 10, 22, 34, 36, 40, 43]	7 (22)	Ý kiến chuyên gia	2001-2005
Bệnh nhân/người chăm sóc biết kế hoạch ra viện	[9-11, 22, 34-36, 43]	8 (25)	Ý kiến chuyên gia	1999-2005
Bệnh nhân được cần	[9-11, 34, 35, 43]	6 (19)	Không khuyến cáo	1999-2005
Đánh giá về hoạt động xã hội	[9-11, 13, 34-36, 40, 43]	9 (28)	Ý kiến chuyên gia, đánh giá của MDT	1999-2005

đột quỵ. Ví dụ các ấn phẩm từ chương trình đăng ký đột quỵ Riks của Thụy Điển [45] không đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu của chúng tôi. Mặc dù các chương trình đăng ký đột quỵ tạo một cơ hội để đánh giá chất lượng chăm sóc đột quỵ, nhưng phạm vi đánh giá chất lượng đối với quá nhiều yếu tố chỉ điểm khác nhau không có tính thực tiễn và thường chỉ giới hạn tối thiểu ở một số yếu tố trọng tâm. Việc bao gồm cả các yếu tố chỉ điểm của chương trình đăng ký đột quỵ cũng thường không làm thay đổi các kết luận của nghiên cứu này.

Ảnh hưởng của Công Cụ Kiểm Tra Đột Quỵ Royal College of Physicians (RCP) Intercollegiate đối với các kết quả của nghiên cứu này phải được ghi nhận. Công cụ kiểm tra này đã cung cấp các yếu tố chỉ điểm được chuẩn hóa cho việc tổ chức dịch vụ chăm sóc đột quỵ và chăm sóc trên lâm sàng ở Vương quốc Anh. Phiên bản hiện tại cung cấp công cụ kiểm tra chuyên biệt cho các chuyên ngành y tế [43]. Công cụ này cho phép các dịch vụ chăm sóc đột quỵ xác định mức độ đáp ứng của công tác chăm sóc trong đơn vị họ so với các tiêu chuẩn quốc gia của Anh. Do độ tin cậy và giá trị của công cụ này đã được chứng minh [46], nó được sử dụng rộng rãi trong các y văn đã xuất bản [9-11, 30, 31]. Không ngạc nhiên gì khi các yếu tố chỉ điểm của công cụ này “thường được nhắc đến” trong nghiên cứu của chúng tôi. Ví dụ, “khám vận động nhãn cầu trong vòng 24 giờ đầu” là một dấu hiệu chỉ điểm chỉ được dùng trong công cụ kiểm tra này. Tuy nhiên, yếu tố chỉ điểm này “thường được nhắc đến” do tần xuất của các ấn phẩm có sử dụng công cụ đó cao, hơn là do nó có thể là yếu tố quan trọng, có giá trị hoặc có tính khái quát đối với các biện pháp đánh giá chất lượng chăm sóc. Chúng tôi cũng nhận thấy những hạn chế trong phương pháp của mình. Tuy nhiên, báo cáo về tất cả các yếu tố chỉ điểm đều gặp những khó khăn như nhau. Chúng tôi đã tìm cách bàn luận về lĩnh vực này theo cách chú trọng vào vấn đề.

Do 30 ấn phẩm trong số 32 ấn phẩm (94%) được xuất bản trong khoảng năm 2001 đến 2006 (mặc dù việc thu thập số liệu và kiểm tra diễn ra trước đó), người ta hy vọng các yếu tố chỉ điểm được sử dụng trong các ấn phẩm này sẽ liên quan đến các khuyến cáo trong Bảng chỉ dẫn lâm sàng của Úc năm 2003. Trong các yếu tố “thường được nhắc đến”, 79% (34 trên 43) liên quan đến các khuyến cáo trong bản hướng dẫn này. Tuy nhiên, chỉ có 12% số yếu tố này dựa trên các bằng chứng có độ tin cậy bậc I

Bảng 3: Các khuyến cáo của Bảng hướng dẫn lâm sàng của Úc năm 2003 "ít được nhắc đến" (<6) trong các ấn phẩm được đánh giá

Số lượng được nhắc đến trong y văn	Lĩnh vực	Khuyến cáo trong Bảng hướng dẫn lâm sàng của Úc	Mức độ bằng chứng	
Được đề cập ≥ 4 ấn phẩm	24 giờ đầu	Theo dõi huyết áp	Y kiến chuyên gia	
	Sử trí chung	Đánh giá nhu cầu dinh dưỡng Đặt tư thế để phòng biến chứng	I IV	
Đôi khi được nhắc đến: 2-3 ấn phẩm	24 giờ đầu	Quy trình sử dụng TPA tốt nhất	I	
		Vận động càng sớm càng tốt	III-3	
		Khám thần kinh đầu tiên	Ý kiến chuyên gia	
		Công thức máu	Ý kiến chuyên gia	
		Kiểm tra nhiệt độ	Ý kiến chuyên gia	
		Cần rất thận trọng khi hạ huyết áp	Ý kiến chuyên gia	
		Kiểm tra tốc độ lắng máu	Ý kiến chuyên gia	
		Chụp mạch não	Ý kiến chuyên gia	
		Sử trí chung	Dùng heparin tĩnh mạch (không khuyến cáo)	I
			Điều chỉnh tăng/giảm đường máu	Ý kiến chuyên gia
Hiếm khi hoặc không bao giờ được nhắc đến : 0-1 ấn phẩm	24 giờ đầu	Sử trí thiếu oxy	Ý kiến chuyên gia	
		Thảo luận các nguy cơ đột quy	Ý kiến chuyên gia	
		Kiểm tra điện giải	Ý kiến chuyên gia	
		Kiểm tra chức năng thận	Ý kiến chuyên gia	
		Kiểm tra lipid	Ý kiến chuyên gia	
		Chụp X quang ngực	Ý kiến chuyên gia	
		24-48 giờ	Đánh giá sức khỏe liên ngành	Ý kiến chuyên gia
			Sử trí chung	I
		Sử trí chung	Theo dõi nhiệt độ	II
			Các biện pháp bổ xung nước/dinh dưỡng	III-2
Đánh giá nguy cơ ngã	Ý kiến chuyên gia			
Bệnh nhân tăng cholesterol được chuyển đến chuyên gia dinh dưỡng	Ý kiến chuyên gia			

Bậc I: các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng, Bậc II: ít nhất một thử nghiệm ngẫu nhiên thiết kế tốt; Bậc III-1: thử nghiệm không ngẫu nhiên, đối chứng; Bậc III-2: nghiên cứu thuần tập, bệnh chứng; III-3: nghiên cứu so sánh với tiền sử, nghiên cứu nhiều nhánh; Bậc IV: nghiên cứu nhiều trường hợp

Bảng 4: Tần suất các yếu tố chỉ điểm được ghi lại trong các lĩnh vực khác nhau

Yếu tố chỉ điểm	Sử trí chung (không có thời gian cụ thể)		
	24 giờ đầu sau nhập viện	24-48 giờ	72 giờ
Chụp não	20	5	10
Các thăm dò:			
Công thức máu	3		3
Glucose	4	1	6
Mỡ	1		4
Điện tâm đồ	4	1	7
Chụp phổi	1		1
Điện giải đồ	2	1	3
Máu lắng			
Các đánh giá:			
Sàng lọc rối loạn nuốt	19	1	4
Sức khỏe phổi hợp	5	1	1
Vật lý trị liệu	3	3*	9
Liệu pháp nghề nghiệp	3	3**	12**
Rối loạn ngôn ngữ	4	2	6
Rối loạn đại tiểu tiện	4	1	16
Aspirin (đối với NMN)	4	8	19
Bổ xung nước	4	3	3
Vận động sớm	2		1

*: một ấn phẩm đã đề cập đến đánh giá của vật lý trị liệu pháp trong hai lĩnh vực chăm sóc; **: một ấn phẩm đã đề cập đến đánh giá của liệu pháp nghề nghiệp trong hai lĩnh vực chăm sóc. NMN= nhồi máu não, MĐT= máy điện tim

từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. 24 khuyến cáo bổ xung trong bản hướng dẫn này không đáp ứng tiêu chuẩn "thường được nhắc đến", mặc dù phần lớn (67%) các yếu tố chỉ điểm chỉ dựa trên ý kiến các chuyên gia. Thiếu sự sử dụng thống nhất các yếu tố chỉ điểm có mức độ

bằng chứng cao là một vấn đề đáng quan tâm, Ví dụ, "việc kiểm tra triệu chứng sốt" là yếu tố chỉ điểm có bằng chứng mức độ I từ các nghiên cứu hệ thống nhưng khuyến cáo này chỉ được nhắc đến trong duy nhất một ấn phẩm [47, 48]. Những phát hiện này cho thấy vẫn còn rất nhiều chỗ cho các yếu tố chỉ điểm có mức độ bằng chứng cao được sử dụng trong quá trình đánh giá chất lượng chăm sóc đột quy. Sự khác biệt giữa các yếu tố chỉ điểm đã được xuất bản và Bảng hướng dẫn của Úc năm 2003 phản ánh sự khác biệt giữa hướng dẫn xử trí đột quy của Úc và Quốc tế hoặc sự khác biệt về kiến thức tại các thời điểm xuất bản. Tuy nhiên, tất cả các bảng hướng dẫn có chất lượng cao đều dựa trên các bằng chứng giống nhau. Việc thực hành dựa trên các bằng chứng có độ tin cậy cao cần được thống nhất giữa các nước. Mặc dù bất kỳ lúc nào có thể, tất cả các yếu tố chỉ điểm cần phản ánh mức độ bằng chứng của chúng, và rõ ràng nghiên cứu đã không tìm được điều này, nhưng nhiều khía cạnh của việc chăm sóc đột quy vẫn không có hoặc có rất ít bằng chứng ủng hộ. Điều này được phản ánh qua việc nhiều yếu tố chỉ điểm "thường được nhắc đến" chỉ dựa vào ý kiến của các chuyên gia. Trong nhiều trường hợp là do thiếu các thử nghiệm ngẫu nhiên có chất lượng

cao được thực hiện trong lĩnh vực đó hoặc phản ánh tầm quan trọng của yếu tố trên lâm sàng nhưng thiếu bằng chứng ủng hộ. Ví dụ, mặc dù không có bằng chứng ủng hộ hoặc không có sự liên quan rõ ràng đến tiến triển của bệnh nhưng các tài liệu y tế hoặc những đánh giá rối loạn của bệnh nhân (bao gồm các tài liệu ghi lại hoạt động chức năng của bệnh nhân trước khi bị bệnh và những đánh giá về thị giác/ giác quan thường được nhắc đến trong các tài liệu đó) rõ ràng rất quan trọng trong xử trí đột quỵ. Điều này là do khi đánh giá chất lượng của việc chăm sóc, những khác biệt về mức độ trầm trọng của đột quỵ và tình trạng chức năng trước khi bị bệnh cần được tính đến để bảo đảm các kết luận có giá trị.

Các kết quả đã nêu bật những thiếu sót về mặt y học của các yếu tố chỉ điểm được đưa ra đánh giá. Có rất ít yếu tố về điều dưỡng và sự phối hợp trong y tế. Chúng tôi tập trung vào các can thiệp phục hồi chức năng sớm trong nghiên cứu này như một đại diện cho các can thiệp phối hợp trên phạm vi rộng. Bảng hướng dẫn năm 2003 của Úc khuyến cáo “bệnh nhân nên được đánh giá bởi nhóm đa chuyên ngành trong vòng hai ngày sau khi nhập viện”. Chúng tôi thấy sự đánh giá về nghề nghiệp và đánh giá của các chuyên gia vật lý liệu pháp chỉ được nhắc đến trong 17 (53%) và 18 ấn phẩm (56%) tương ứng với mỗi loại đánh giá. Việc nhấn mạnh vào can thiệp phục hồi chức năng sớm là một phần của chăm sóc đột quỵ cấp đã tăng lên trong những năm gần đây, phần lớn do các kết quả tích cực từ nghiên cứu về các đơn vị đột quỵ của Mỹ [3]. Tuy nhiên, chúng tôi thấy rằng mỗi quan tâm ngày càng gia tăng này vẫn chưa được chuyển vào các yếu tố đánh giá trong các ấn phẩm. Chỉ có hai ấn phẩm nhằm vào quá trình xây dựng các yếu tố chỉ điểm. Một đánh giá tổng kết đã báo cáo về yếu tố không đặc hiệu của “việc vận động sớm” trong kết quả của mình. Thiếu các yếu tố chỉ điểm của phục hồi chức năng có thể được giải thích là do còn ít bằng chứng liên quan đến thời điểm tối ưu, số lượng và cường độ của các liệu pháp trong chăm sóc đột quỵ cấp [49, 50] hoặc thầy thuốc không nhận thức được tầm quan trọng của can thiệp phục hồi chức năng sớm [51]. Tuy nhiên, mặc dù nhiều yếu tố trong nghiên cứu này chỉ được ủng hộ bởi ý kiến của các chuyên gia, nhưng nghiên cứu này đã phản ánh nhận thức gần đây về sự cần thiết đối với việc giám sát thực hành phục

hồi chức năng sớm. Khi bằng chứng về liệu pháp điều trị trở nên sẵn có, thì sự phát triển và việc thực hiện các yếu tố chỉ điểm của quá trình phục hồi chức năng sẽ được cải thiện. Rõ ràng, đây là một lĩnh vực dành cho sự phát triển trong tương lai của việc đánh giá chất lượng.

Phiên bản mới của Bảng Hướng Dẫn Lâm Làng Sử Trí Đột Quỵ Cấp của Úc [21] đã được xuất bản tháng 10 năm 2007. Phương pháp tìm kiếm không thay đổi, bao gồm các y văn được xuất bản cho tới khoảng thời gian này, do các nghiên cứu dựa trên những yếu tố chỉ điểm phản ánh các khuyến cáo mới thường chưa được xuất bản. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ sơ đồ hóa các yếu tố “thường được nhắc đến” theo các khuyến cáo của Bảng hướng dẫn lâm sàng năm 2007. Một điều thú vị là chỉ 31 yếu tố (72%) được phản ánh trong các khuyến cáo của Bảng hướng dẫn lâm sàng năm 2007. Số lượng này ít hơn trong Bảng hướng dẫn năm 2003 và có thể phản ánh những thay đổi của bằng chứng và các khoảng trống trong y văn về đánh giá chất lượng. Hơn nữa, ngoài việc “bệnh nhân cần được vận động càng sớm và càng nhiều thì càng tốt” thì không có khuyến cáo nào phản ánh việc “phục hồi chức năng sớm”. Cho nên, theo quan điểm của chúng tôi, các yếu tố để đánh giá chất lượng cần có mối liên hệ chặt chẽ với các bảng hướng dẫn hiện tại và cần cần nhắc nhiều hơn về các yếu tố của phục hồi chức năng trong chăm sóc đột quỵ cấp.

Một thực tế là nhiều ấn phẩm trong nghiên cứu này không thực sự hoàn toàn độc lập với nhau. Đây là một hạn chế khác của nghiên cứu. Tuy nhiên, nghiên cứu này phản ánh tình trạng hiện tại của các yếu tố chỉ điểm trong các ấn phẩm. Tần suất của một yếu tố trong các ấn phẩm không phản ánh tần suất yếu tố đó được sử dụng để đánh giá chất lượng trong thực tế. Các chương trình đánh giá hiện nay của các trung tâm thường không xuất bản kết quả nghiên cứu của mình. Để cố gắng bao phủ càng rộng càng tốt, phương pháp tìm kiếm được sử dụng trong nghiên cứu này mở rộng tới cả các tài liệu liên quan đến chính sách và các chương trình đánh giá kết quả thực hiện. Mặc dù trong nghiên cứu này có khả năng bỏ sót các các yếu tố chỉ điểm hữu ích chưa được xuất bản hoặc các yếu tố chỉ điểm trong những ấn phẩm không đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu, nhưng chúng tôi vẫn tin kết quả của nghiên cứu này có thể vẫn

được dùng để thông báo cho thầy thuốc về tình trạng hiện tại của việc đánh giá chất lượng chăm sóc đột quy cấp.

Mặc dù có sự khác biệt giữa các yếu tố chỉ điểm đã được báo cáo và các bảng hướng dẫn lâm sàng, nhưng vẫn còn câu hỏi đặt ra đối với phương pháp đánh giá hiệu quả nhất đối với chất lượng chăm sóc đột quy cấp. Do chất lượng phản ánh hiện trạng của cả quy trình chăm sóc và tiến triển của bệnh, cho nên việc đánh giá cần bao gồm cả các phương pháp đánh giá tiến triển bệnh. Những thông số này bao gồm tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện, tỷ lệ biến chứng. Phương pháp này đòi hỏi việc thu thập số liệu phải được chuẩn hóa, mẫu nghiên cứu lớn, phương pháp trộn số liệu chặt chẽ để đảm bảo những khác biệt không bị lẫn với những thay đổi vốn có của quần thể bệnh nhân [52]. Nhìn chung, các yếu tố chỉ điểm thường nhạy cảm và có tính đáp ứng tốt hơn với những thay đổi của việc chăm sóc trên lâm sàng và thường được thu thập trong khoảng thời gian ngắn hơn. Cho nên, mặc dù đã cần nhắc đến tính không thuần nhất của các yếu tố chỉ điểm và thiếu bằng chứng chất lượng cao đối với một số yếu tố thì các yếu tố chỉ điểm vẫn bổ sung giá trị cho các biện pháp đánh giá kết quả thực hiện bằng cách cung cấp cho thầy thuốc lâm sàng các dữ liệu nhiều ý nghĩa hơn về các đặc trưng của dịch vụ và giúp quyết định khía cạnh nào của việc chăm sóc cần được cải thiện.

Tuy nhiên, người ta vẫn mong muốn các yếu tố chỉ điểm được chọn để đánh giá chất lượng chăm sóc sẽ phản ánh các khuyến cáo trong bản chỉ dẫn lâm sàng và các bằng chứng ủng hộ. Do vậy, ý tưởng hình thành một bộ kiểm tra lý tưởng bao gồm các yếu tố chỉ điểm được hình thành trên cơ sở các bằng chứng chất lượng cao có thể rất hữu ích. Bộ kiểm tra này cần phản ánh việc chăm sóc dựa trên bằng chứng cấp độ I do có thể ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả của chăm sóc y tế thông qua sự cải thiện của dịch vụ ví dụ: khả năng tiếp cận dịch vụ chăm sóc của đơn vị đột quy, sử dụng aspirin, liệu pháp tiêu huyết khối đường tĩnh mạch trong nhồi máu não. Hơn nữa bộ kiểm tra cần giảm thiểu những khác biệt lớn của các yếu tố chỉ điểm đã được xuất bản, cho phép so sánh chuẩn, chính xác và có độ tin cậy cao hơn giữa các bộ kiểm tra và giữa các nước. Nhờ đó sự chuyển giao dịch vụ sẽ được tăng cường. Tuy nhiên, cần có sự mềm

đẻo. Nhu cầu của các tổ chức y tế địa phương và của các chính phủ cần được cân nhắc trong việc đánh giá các khía cạnh liên quan của việc chăm sóc để có thể cải thiện được chất lượng chăm sóc với phạm vi rộng hơn. Hơn nữa, khi có nhiều bằng chứng mới về chăm sóc đột quy cần phải có khả năng cập nhật các thay đổi này đối với các yếu tố chỉ điểm. Nếu bộ kiểm tra "lí tưởng" bao gồm các yếu tố chỉ điểm với mức độ bằng chứng cấp I thì điều quan trọng là cần nhận thức việc chăm sóc sức khỏe rất phức tạp, nhất là trong lĩnh vực đột quy. Lĩnh vực này đòi hỏi sự tham gia của nhiều chuyên ngành y tế khác nhau trong suốt quá trình chăm sóc. Trong môi trường phức tạp này, người ta không biết được mức độ đóng góp của từng thành phần trong vô số các thành phần của việc chăm sóc vào sự cải thiện tiến triển của bệnh nhân. Nhiều thành phần quan trọng của việc chăm sóc như kiểm soát đại tiểu tiện thường không bao giờ được kiểm tra trong các thử nghiệm ngẫu nhiên. Các yếu tố chỉ điểm không có mức độ bằng chứng cấp I cũng phải được đưa vào quá trình đánh giá chất lượng. Khó khăn là cần xác định những yếu tố nào của quá trình chăm sóc hay ảnh hưởng nhất đến tiến triển của bệnh, không nên lựa chọn các yếu tố chỉ vì chúng có thể đánh giá được. Hơn nữa, phục hồi chức năng và công tác điều dưỡng đóng vai trò rất quan trọng trong chất lượng chăm sóc đột quy nhưng lại rất khó kiểm tra trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, mọi nỗ lực nghiên cứu tất cả các thành phần quan trọng của việc chăm sóc, thậm chí nếu kết quả cho thấy mức độ bằng chứng thấp, cũng cần được ưu tiên để góp phần tìm được một mô hình đánh giá chất lượng chăm sóc đột quy tốt nhất.

KẾT LUẬN

Đây là nghiên cứu đầu tiên tổng quát về các yếu tố chỉ điểm chất lượng được sử dụng trong lĩnh vực đột quy cấp. Chúng tôi cung cấp các bằng chứng cho thấy những yếu tố chỉ điểm hiện đang được sử dụng để đánh giá việc chăm sóc đột quy cấp trong các bệnh viện có thể được cải thiện. Điều này là do các yếu tố này không dựa trên các bằng chứng có mức độ tin cậy cao và tới một phần tư các yếu tố không liên quan đến các bảng hướng dẫn lâm sàng hiện tại. Các bằng chứng từ nghiên cứu này sẽ khuyến khích hình thành một

bộ các yếu tố chỉ điểm “lí tưởng”, bao gồm cả các lĩnh vực đang được nghiên cứu ví dụ: các quy trình phục hồi chức năng sớm, và có khả năng tạo nên sự cải thiện trong chất lượng trong chăm sóc đột quỵ cấp.

LỜI CẢM ƠN

Các tác giả mong muốn cảm ơn sự ủng hộ của Khoa Vật Lý Liệu Pháp Austin, Melbourne và Viện Nghiên Cứu Đột Quỵ Quốc Gia, Melbourne.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Strong K, Mathers C, Leeder S et al. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? *Lancet* 2005; 366:1578–82.
- National Stroke Foundation. Stroke Care Outcomes: Providing Effective Services (SCOPEs) – An evaluation of Victorian Stroke Services: Final Report. Melbourne, 2002.
- StrokeUnit Trialists’ Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ* 1997; 314:1151–9.
- Wright J, Bibby J, Eastham J et al. Multifaceted implementation of stroke prevention guidelines in primary care: cluster-randomised evaluation of clinical and cost effectiveness. *Qual Safe Health Care* 2007; 16:51–9.
- Donabedian A. The quality of care: how can it be assessed. *JAMA* 1988; 260:1743–8.
- Cadilhac D, Ibrahim J, Pearce D et al. Multicentre comparison of process of care between stroke units and conventional care wards in Australia. *Stroke* 2004; 35:1035–40.
- Kwan J, Hand P, Dennis M, Sandercock P. Effects of introducing an integrated care pathway in an acute stroke unit. *Age Ageing* 2004; 33:362–7.
- Van der Walt A, Gilligan AK, Cadilhac DA, Brodtmann AG, Pearce DC, Donnan GA. Quality of stroke care within a hospital: effects of amobile stroke service. *Med J Aust* 2005; 182:160–3.
- Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, Lowe D, Pearson MG. Stroke unit care and outcome: results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales, and Northern Ireland). *Stroke* 2005; 36:103–6.
- Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, Pearson M, Lowe D, Intercollegiate Working Party for Stroke. Stroke units: research and reality. Results from the National Sentinel Audit of Stroke. *Qual Safe Health Care* 2005; 14:7–12.
- Rudd AG, Lowe D, Irwin P, Rutledge Z, Pearson M, Intercollegiate Stroke Working Party. National stroke audit: a tool for change? *Qual Health Care* 2001; 10:141–51. & 2009 The Authors. & 2009 World Stroke Organization International Journal of Stroke Vol 4, April 2009, 72–80 79
- Duffy BK, Phillips PA, Davis SM, Donnan G, Vedadhaghi ME, Stroke in Hospitals: an Australian Review of Treatment Investigators. Evidencebased care and outcomes of acute stroke managed in hospital specialty units. *Med J Aust* 2003; 178:318–23.
- Read S, Levy J. Differences in stroke care practices between regional and metropolitan hospitals. *Intern Med J* 2005; 35:447–50.
- National Stroke Foundation. Performance Indicators for Acute Stroke. Melbourne: National Stroke Unit Program, 2002.
- Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: a randomised controlled trial. *Stroke* 1991; 22:1026–31.
- Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): Phase II safety and feasibility. *Stroke* 2008; 39:390–6.
- National Stroke Foundation. National Stroke Foundation Acute Stroke Guidelines. Melbourne, National Stroke Foundation, 2003.
- Royal College of Physicians Intercollegiate Stroke Working Party. National Clinical Guidelines for Stroke. United Kingdom, Royal College of Physicians, 2004.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Patients with Stroke. I: Assessment, Investigation, Immediate and Secondary Prevention. Edinburgh, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1997.
- Stroke Foundation of New Zealand. Life After Stroke: New Zealand Guideline for Management of Stroke. Best Practice Evidence-Based Guideline. Wellington, Stroke Foundation of New Zealand, 2003.
- National Stroke Foundation National Stroke Foundation Acute Stroke Guidelines. Melbourne, National Stroke Foundation, 2007.
- Langhorne P, Pollock A on behalf of The Stroke Unit Trialists’ Collaboration. What are the components of effective stroke unit care? *Age Aging* 2002; 31:365–71.
- Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, Hamrin E. Is stroke unit care portable? A systematic review of clinical trials. *Age Aging* 2005; 34:324–30.
- Cavallini A, Micieli G. Lombardia. StrokeUnitNetwork Project. *Neurol Sci* 2006; 27(Suppl. 3): S268–72.
- Wattigney WA, Croft JB, Mensah GA et al. Establishing data elements for the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. Part 1 Proceedings of an Expert Panel. *Stroke* 2003; 34:151–6.
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization. National Library of Healthcare Indicators. 1997 Oakbrook Terrace. Available at <http://www.jcaho.org/dscc/dsc/performance+measures/stroke+measure+set.htm> (accessed July 2006).
- Lindsay M, Kapral MK, Gladstone D, Holloway R, Tu JV, Laupacis A, Grimshaw JM. The Canadian Stroke Quality of Care Study: establishing indicators for optimal acute stroke care. *CMAJ* 2005; 172: 363–5.
- Holloway RG, Vickrey BG, Benesch C, Hinchey JA, Bieber J, National Expert Stroke Panel. Development of performance measures for acute ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32:2058–74.
- Cadilhac D. Evaluation of the New SouthWales Greater Metropolitan Transition Taskforce Stroke Unit Initiative 2003/2004 Final Report. Melbourne, National Stroke Research Institute, 2004.
- Pittock S, Hardiman O, Goode B, Moroney JT. Evaluation of stroke management in an Irish university teaching hospital: the Royal College of Physicians stroke audit package. *Ir J Med Sci* 2001; 170:163–8.
- Weir N, Dennis M. Towards a national system for monitoring the quality of hospital-based stroke service. *Stroke* 2001; 32:1415–21.
- Mohammed M, Mant J, Bentham L, Raftery J. Comparing processes of stroke care in high- and low mortality hospitals in the West Midlands UK. *Int J Qual Health Care* 2005; 17:31–6.
- Ranawaka U, Fernando M, Gunasekera T, Senanayake BS, Gunawardena DR, Wijesekera JC, Fernando DJ. Audit of stroke care at the Institute of Neurology, National Hospital of Sri Lanka, 1994–1997. *Ceylon Med J* 2002; 47:86–8.
- Irwin P, Hoffman A, Lowe D, Pearson M, Rudd AG. Improving clinical practice in stroke through audit: results of three rounds of National Stroke Audit. *J Eval Clin Pract* 2005; 11:306–14.
- Rudd A, Irwin P, Rutledge Z, Lowe D, Wade D, Morris R, Pearson MG. The national sentinel audit for stroke: a tool for raising standards of care. *J R Coll Phys Lond* 1999; 33:460–4.

- 36 Evans A, Perez I, Harraf F, Melbourn A, Steadman J, Donaldson N, Kalra L. Can differences in management processes explain different outcomes between stroke unit and stroke-team care? *Lancet* 2001; 358:1586–92.
- 37 Pepper E, Cadilhac D, Pearce D, Burrow J, Weeramanthri TS. Stroke among indigenous Australians at Royal Darwin Hospital, 2001–02. *Med J Aust* 2006; 4:195.
- 38 Taylor W, Wong A, Siegert R, McNaughton HK. Effectiveness of a clinical pathway for acute stroke care in a district general hospital: an audit. *BMC Health Serv Res* 2006; 6:16.
- 39 Kapral MK, Laupacis A, Phillips SJ et al. Stroke care delivery in institutions participating in the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke* 2004; 35:1756–62.
- 40 Gommans J, Sye D, MacDonald A. Guideline recommendations for the management of patients admitted with acute stroke: implications of a local audit. *NZ Med J* 2005; 118:(1214)U1435. Available at <http://www.nzma.org.nz/journal/118-1214/1435/>
- 41 Di Matteo M, Anderson C, Ratnasabapathy Y, Green G, Tryon K. The Acute Stroke Unit at Middlemore Hospital: an evaluation in its first year of operation. *NZ Med J* 2004; 117:(1190)U798. Available at <http://www.nzma.org.nz/journal/117-1190/798/>
- 42 Koton S, Schwammenthal Y, Merzeliak O et al. Effectiveness of establishing a dedicated acute stroke unit in routine clinical practice in Israel. *Isr Med Assoc J* 2005; 7:688–93.
- 43 Intercollegiate Working Party for Stroke. A Multidisciplinary Stroke Audit Package, 2nd edn. London, Royal College of Physicians, 2002.
- 44 National Health and Medical Research Council. A Guide to the Development and Evaluation of Clinical Practice Guidelines. Canberra, NHMRC, 1999.
- 45 Asplund K, Hulter Asberg K, Norrving B, Stegmayr B, Terént A, Wester P. RIKS-Stroke Collaboration. RIKS-Stroke – a Swedish national quality register for stroke care. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(Suppl. 1): 5–7.
- 46 Gompertz P, Irwin P, Morris R, Lowe D, Rutledge Z, Rudd AG, Pearson MG. Reliability and validity of the Intercollegiate Stroke Audit Package. *J Eval Clin Prac* 2001; 7:1–11.
- 47 Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. *Stroke* 1998; 29:529–34.
- 48 Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of post-stroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* 2000; 31:410–4.
- 49 Van Peppen R, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S et al. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence. *Clin Rehabil* 2004; 18:833–62.
- 50 Kwakkel G, Van Peppen R, Wagenaar R et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004; 35:2529–36.
- 51 Bogousslavsky J. Reply to the letter by Bernhardt et al.: mobilisation 'in Bed' is not mobilisation. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24:159.
- 52 Mant J. Process versus outcome indicators in the assessment of quality of health care. *Int J Qual Health Care* 2001; 13:475–80.
- 53 Cadilhac D, Kilkenny M, Churliov D et al. The Australian national audit of acute hospital stroke services: determining a set of performance indicators for longitudinal national benchmarking and service improvement monitoring. *Int Med J* 2008; 38(Suppl. 4): A71–118 (abstract).

Thực hiện chẩn đoán hình ảnh thần kinh tiên tiến một cách nhanh chóng trong đột quỵ cấp

Rapid advanced neuroimaging assessment in acute stroke

K. Butcher

Translated by Dr. Tran Viet Luc

Revised by Prof. Le Van Thinh

Từ khóa: đột quỵ cấp, điều trị đột quỵ cấp, đánh giá, chẩn đoán hình ảnh thần kinh, can thiệp nhanh chóng, đột quỵ.

Chẩn đoán hình ảnh thần kinh là một phần quan trọng không thể thiếu trong chẩn đoán và điều trị đột quỵ. Hiệu quả của một phương pháp điều trị đột quỵ duy nhất đã được khẳng định, tiêu huyết khối, đã được chứng minh nhiều lần có sự gắn kết chặt chẽ với thời gian [1]. Do vậy, điều quan trọng là chẩn đoán hình ảnh phải được thực hiện và đọc kết quả càng nhanh càng tốt. Trong vòng 3 giờ, và gần đây là trong vòng 4,5 giờ, sau khi khởi phát triệu chứng, người ta đã chứng minh chỉ cần loại trừ chảy máu nội sọ và các dấu hiệu của nhồi máu lan tỏa là đủ cơ sở thông tin để quyết định sử dụng thuốc tiêu sợi huyết [2, 3]. Thông tin về chẩn đoán hình ảnh có thể thu nhận nhờ phim chụp cắt lớp vi tính (CT) không tiêm thuốc cản quang (NCCT). Phương pháp này có thể thực hiện trong vài phút. Các hình ảnh có thể được xem xét và đọc kết quả nếu được yêu cầu.

Mặc dù đôi khi NCCT có thể cung cấp các thông tin liên quan đến tắc mạch, dưới dạng dấu hiệu tăng tỷ trọng của động mạch [4, 5], nhưng tình trạng các mạch máu không thể được đánh giá một cách chính xác và phương pháp này không thể đo được lưu lượng máu não (CBF). Hơn nữa, NCCT có độ nhạy thấp trong việc phát hiện các thay đổi do đột quỵ nhỏ hoặc đột quỵ dưới vỏ. Một số kỹ thuật tiên tiến như cộng hưởng từ khuếch tán (DWI) hoặc tưới máu (PWI), chụp cắt lớp tưới máu (CTP) hoặc chụp cắt lớp mạch (CTA) hiện đã có ở nhiều trung tâm. Mặc dù các phương pháp này sẽ cung cấp nhiều thông tin

hữu ích trên lâm sàng hơn nhưng việc thực hiện cần tốn nhiều thời gian cho các bước xử lý và đọc phim. Sự thống nhất giữa những người đọc phim thấp và thiếu các tiêu chuẩn được chấp nhận, nhất là đối với phương pháp chụp tưới máu, đã làm hạn chế việc thực hiện các kỹ thuật này [6]. Do vậy cần có các phương pháp chẩn đoán hình ảnh tiên tiến nhanh chóng và đáng tin cậy, có thể sử dụng trong thực tế. Một giải pháp đã được thử nghiệm ở nhiều trung tâm là sự điều chỉnh các dụng cụ đánh giá, vốn được thiết kế để phân tích NCCT, theo các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh mới hơn.

ĐÁNH GIÁ NHANH HÌNH ẢNH CỦA NHU MÔ

Mặc dù việc đo diện tích theo mặt phẳng cần được coi là chuẩn vàng trong đánh giá thể tích tổn thương do đột quỵ nhưng các kỹ thuật hiện nay chỉ dành để đánh giá chuyên sâu, và nhìn chung chỉ dùng trong nghiên cứu. Có thể một ngày nào đó, các công cụ đo diện tích tự động sẽ cho phép tính toán thể tích chính xác một cách "trực tiếp". Điều này chưa thể thực hiện được với các phần mềm chụp MRI và CT hiện tại. Đo thể tích sau khi chụp thì chính xác nhưng cần có nhiều thông tin đầu vào và tốn thời gian, chắc chắn sẽ làm trì hoãn liệu pháp điều trị đột quỵ cấp. Một phương pháp đo hình học, được gọi là ABC/2, là một kỹ thuật đã được chuẩn hóa để ước lượng thể tích khối máu tụ trong não [7, 8]. Mặc dù về mặt lý thuyết, phương pháp này có thể áp dụng trong nhồi máu não nhưng còn ít báo cáo về vấn đề này và cách làm này chưa được chuẩn hóa [9].

Hiện nay, nhìn chung các thầy thuốc chủ yếu dựa vào sự đánh giá chất lượng của hình ảnh, đôi khi gắn với các hệ thống đánh giá. Đánh giá nhanh phạm vi của tổn thương nhồi máu có ích đối với tiên lượng bệnh và dự báo khả năng đáp ứng đối với liệu pháp tiêu huyết khối. Thang đánh giá giai đoạn sớm của đột quy trên CT thuộc chương trình đột quy Alberta (ASPECT) là một công cụ đánh giá vốn được thiết kế để hỗ trợ thầy thuốc đánh giá một cách khách quan các thay đổi trong nhu mô não do nhồi máu trên phim NCCT [10, 11]. Nó đã được chuẩn hóa và là một công cụ bán định lượng dùng để đánh giá phạm vi các thay đổi do nhồi máu não trong khu vực cấp máu của động mạch não giữa [12, 13]. ASPECT là một thang đánh giá theo thứ tự ngược trong đó hình ảnh não bình thường được cho điểm 10 và những người bị nhồi máu toàn bộ khu vực cấp máu của động mạch não giữa được cho điểm 0 (Hình 1).

Hệ thống ASPECT được nhiều nhóm nghiên cứu ứng dụng một cách thành công đối với các số liệu MRI [14, 15]. Các điểm số của thang MR DWI-ASPECT có tương quan nghịch với thể tích trên DWI [15]. Có sự thống nhất rất tuyệt vời giữa những người đọc phim đã được đào tạo. DWI-ASPECT có thể được thực hiện trong vòng < 1 phút, và cho phép ước lượng thể tích tổn thương trên DWI mà không tốn thời gian đánh giá khu vực cần nghiên cứu.

ĐÁNH GIÁ NHANH HÌNH ẢNH TƯỚI MÁU

Chẩn đoán hình ảnh tưới máu não bằng PWI hoặc CTP cho phép thấy được các thông số về huyết động bao gồm dòng máu não (CBF), thể tích máu não (CBV) và thời gian di chuyển của thuốc cản quang bao gồm thời gian di chuyển trung bình MTT, thời gian đạt đỉnh (TTP), và T_{max} (TTP sau khi đáp ứng của nhu mô giảm) [16]. Các thông số hiện có trong thực tế thay đổi tùy theo máy chụp và phần mềm nhận và xử lý hình ảnh. Người ta vẫn chưa khẳng định được thông số nào thích hợp nhất trong việc xác định phần nhu mô bị nhồi máu cấp. Rất nhiều yếu tố kỹ thuật đã cản trở việc sử dụng thường quy phương pháp chẩn đoán hình ảnh tưới máu trong thực hành lâm sàng. Thời gian tiêm thuốc cản quang và các phương pháp điều chỉnh sự phân tán vẫn chưa

được xác định. Hơn nữa, việc xác định ngưỡng tưới máu để tách biệt phần nhu mô bị nhồi máu với phần nhu mô chỉ bị thiếu máu ở từng cá thể vẫn còn gặp khó khăn [17]. Tuy nhiên bản đồ tưới máu ước lượng chính xác hơn thể tích phần nhu mô có nguy cơ trong nhồi máu não cấp khi so với các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh nhu mô hoặc mạch máu đơn thuần. Hơn nữa, hình ảnh tưới máu cho phép xem và ước lượng thể tích vùng tranh tối tranh sáng. Đây là khu vực không hoạt động do giảm tưới máu nhưng cấu trúc không thay đổi và có khả năng cứu sống được,

Như với DWI, các điểm ASPECT có thể được tính toán cho các bản đồ tưới máu. Tác dụng của PWI-ASPECT đối với khả năng đo thể tích nhu mô bị giảm tưới máu đã được nghiên cứu [15]. Sử dụng T_{max} (không có ngưỡng nào được áp dụng), người ta đã chứng minh điểm số của MR PWI tương quan mật thiết với kết quả đo thể tích. Sự khác biệt giữa những người đánh giá điểm số của MR PWI-ASPECT sẽ nhiều hơn khi đánh giá thể tích. Điều này thống nhất với các nghiên cứu trước đó. Các nghiên cứu này đã chứng minh những thang điểm đánh giá bán định lượng cải thiện được khả năng phát hiện và độ tin cậy của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong đột quy cấp [10, 12]. Cho nên, MR PWI ASPECT cung cấp một phương pháp khách quan để xác định nhanh thể tích nhu mô có nguy cơ.

Người ta cũng đã chứng minh điểm số của ASPECT có thể ứng dụng cho phim CT tưới máu (CTP). Việc này cho phép ước lượng bán định lượng thể tích nhu mô có nguy cơ (hình 1). CBF và MTT ASPECT được tính toán cùng với CTP có giá trị dự báo sự lan rộng của ổ nhồi máu khi không được tái tưới máu [18]. ASPECT thích hợp với kỹ thuật CTP hiện tại. Kỹ thuật này không cho phép đánh giá dòng máu của toàn bộ não. Nhìn chung, các lát cắt của phim CTP tập trung phía trên hạch nền và do vậy bao gồm những khu vực não liên quan đến thang điểm ASPECT.

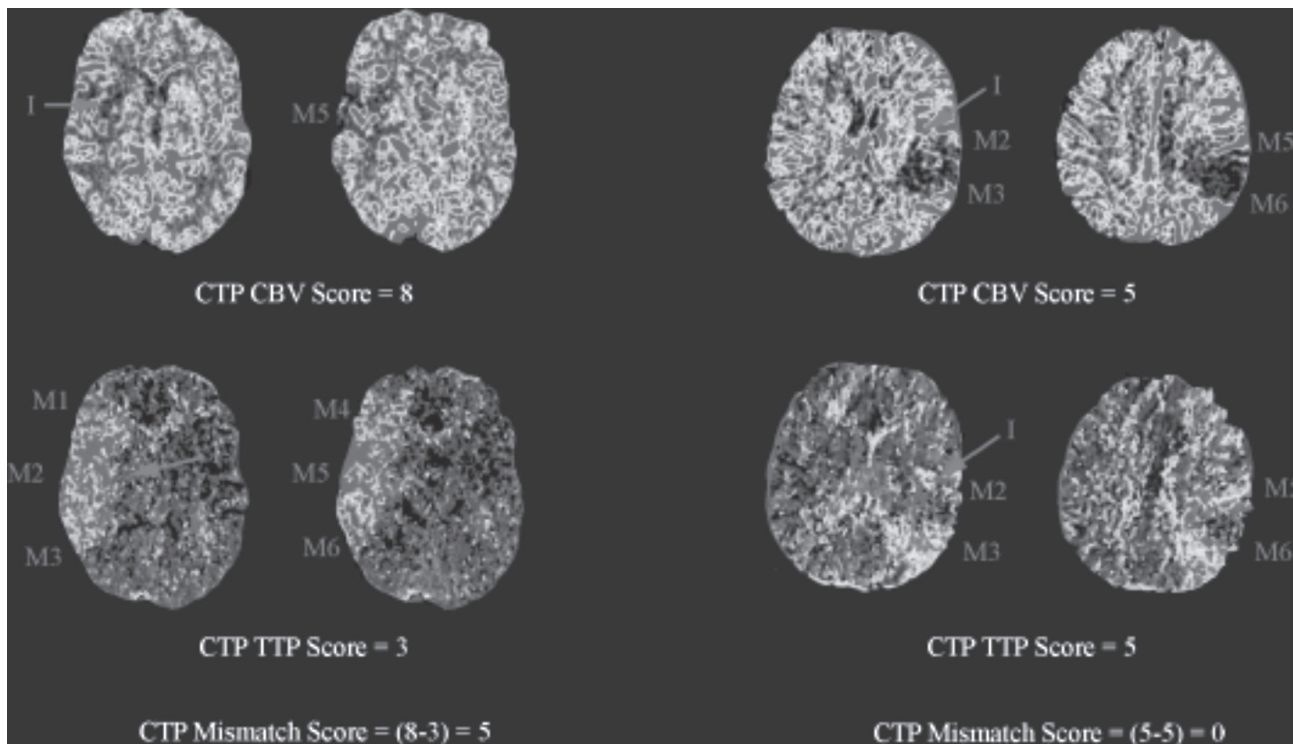
ĐÁNH GIÁ NHANH KHU VỰC TRANH TỐI TRANH SÁNG

Sử dụng phim MRI, vùng tranh tối tranh sáng được định nghĩa là sự chênh lệch (mismatch) giữa rối loạn trên PWI rộng và tổn thương trên DWI nhỏ hơn [19, 20]. Theo cách này, trung tâm ổ nhồi máu thể hiện là tổn thương trên DWI mặc

dù trên thực tế, vùng tranh tối tranh sáng có thể là một phần của tổn thương này [19]. Do vậy, phạm vi của vùng tranh tối tranh sáng được thể hiện bằng sự khác biệt giữa thể tích vùng nhu mô giảm tưới máu và thể tích tổn thương trên DWI, có nghĩa là sự chênh lệch (mismatch) về thể tích. Sự chênh lệch (mismatch) có thể được thể hiện bằng tỷ số giữa PWI và DWI. Theo lý thuyết thì vùng nhu mô chênh lệch có nguy cơ nhồi máu nhưng có thể cứu sống bằng liệu pháp tiêu huyết khối [20]. Mặc dù chưa được chứng minh nhưng giả thuyết này đúng về mặt sinh học và có nhiều số liệu ủng hộ [22, 23]

Hiện tại không có phương pháp nào được coi là chuẩn mực để đánh giá sự chênh lệch DWI và PWI làm hạn chế sự ứng dụng của nó trong thực hành lâm sàng. Người ta cũng đã chứng minh chỉ có sự đánh giá mismatch chủ quan mới cho độ tin cậy thấp vì kết quả giữa những người đọc phim khác nhau [6]. Nếu hiện tượng mismatch

trên CTP hoặc trên phim MRI trở thành thường quy trong lựa chọn bệnh nhân để điều trị tiêu huyết khối thì cần có các công cụ đánh giá nhanh chóng và đáng tin cậy. Với mục tiêu đó, chúng tôi đã xây dựng một công cụ mới gọi là thang đánh giá mismatch trên cộng hưởng từ (MRI mismatch score), dựa trên việc ứng dụng ASPECT vào các phim DWI và PWI [15]. Thang đánh giá mismatch trên cộng hưởng từ được tính dựa trên sự khác biệt giữa điểm số của ASPECT-PWI và ASPECT-DWI. Chúng tôi thấy rằng điểm số của MRI mismatch score tương quan rất chặt chẽ với thể tích mismatch được tính bằng các phương pháp tiêu chuẩn [15]. Các phân tích cho thấy điểm số của MRI mismatch score ≥ 2 có độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu để dự báo mismatch tới 20% nếu đo bằng thể tích. Nói cách khác, rối loạn PWI từ hai khu vực của MCA trở lên mà DWI không thay đổi sẽ dự báo mismatch tới 20% nếu đo bằng thể tích, là phương pháp đánh



Hình 1: Các ví dụ về sự chênh lệch (mismatch) trên phim CTP ở bệnh nhân đột quỵ cấp ở bán cầu. Các điểm ASPECT thường được đánh giá ở mức hạch nền và phần nhu mô ở ngay phía trên [11]. Bệnh nhân thứ nhất (trái) có ổ nhồi máu nhỏ thể hiện trên phim là vùng giảm CBV (xanh sẫm) ở trong hai khu vực của ASPECT (I và M5) và kết hợp với một khu vực giảm tưới máu rộng hơn nhiều thể hiện bằng sự trì hoãn của TTP ở trong 7 khu vực ASPECT. Điều này gây chênh lệch 5 điểm trên CTP, tương ứng với vùng tranh tối tranh sáng rộng. Bệnh nhân thứ hai (phải) có tỷ lệ các bất thường trên CBV và TTP như nhau (không có vùng tranh tối tranh sáng). Cần lưu ý mặc dù có các khu vực bị rối loạn TTP vượt quá diện tích của vùng giảm CBV, nhưng kết quả không chênh lệch trong điểm số của ASPECT là do chỉ có một phần của các khu vực này bị ảnh hưởng trên cả hai bản đồ. Do vậy, sự chênh lệch trên CTP là một xác định thận trọng về mismatch. Các khu vực ASPECT: C, nhân đuôi (không có trên hình); I, thùy đảo; IC, bao trong (không có trên hình); L, nhân đậu; M1-6: các khu vực của vỏ não của động mạch não giữa; P, nhân bèo; ASPECT: Thang đánh giá trên CT giai đoạn sớm của chương trình đột quỵ Alberta; CTP: CT tưới máu; CBV: thể tích máu não. TTP: thời gian đạt đỉnh; MCA: động mạch não giữa.

giá mismatch khách quan. MRI mismatch score có độ đặc hiệu cao hơn độ nhạy trong dự báo thể tích mismatch. Điều này có thể là ưu điểm của thang điểm do chúng ta biết rằng xác định mismatch thận trọng sẽ làm tăng số lượng bệnh nhân đáp ứng tốt với liệu pháp tiêu huyết khối. Cuối cùng, tỷ lệ phân loại chính xác và sự thống nhất giữa những người đọc phim đã làm MRI mismatch score trở thành một công cụ hữu ích trên lâm sàng để xác định các phần nhu mô có thể cứu sống trong nhồi máu mà không làm trì hoãn việc sử dụng thuốc tiêu sợi huyết.

Một thay thế cho việc xác định mismatch trên DWI và PWI là sử dụng các thông tin lâm sàng thay cho các dữ liệu về tưới máu. Mismatch giữa lâm sàng và MRI khuếch tán (CDM) được định nghĩa là sự tồn tại song hành của một tổn thương nhỏ trên DWI ($\leq 25\text{ml}$) với các thiếu sót thần kinh nặng trên lâm sàng (NHISS ≥ 8) [24]. CDM đã được chứng minh có khả năng dự báo sự hiện diện của DWI – PWI mismatch với độ đặc hiệu cao. Điều này gợi ý CDM là một marker đại diện thích hợp của vùng tranh tối tranh sáng trong nhồi máu não [25]. Không may, CDM đòi hỏi phải đo thể tích của tổn thương trên DWI. Việc này gây khó khăn khi sử dụng CDM trong thực tế. Một cách khác là thay thế tích tổn thương trên DWI bằng điểm ASPECT-DWI tối đa, có nghĩa là >7 . CDM dựa trên ASPECT-DWI đã được chứng minh có khả năng dự báo sớm sự tiến triển xấu đi của các triệu chứng thần kinh, phù hợp với tiến triển tự nhiên của vùng tranh tối tranh sáng [13]. Các so sánh trực tiếp với DWI – PWI mismatch chưa được thực hiện nhưng dường như công cụ đánh giá nhanh này cũng dự báo các loại hình vùng tranh tối tranh sáng một cách khá chính xác.

Có thể ước lượng thể tích vùng tranh tối tranh sáng bằng các phương pháp chụp CT tiên tiến. Việc xác định các khu vực tổn thương vĩnh viễn, liên quan đến chụp NCCT đơn thuần, đã được cải thiện nhờ sử dụng các hình ảnh chụp CT mạch (CTA). Phim này chỉ ra các khu vực có thể tích máu não (CBV) thấp [26]. Ứng dụng ASPECT vào các hình ảnh CTA cũng đã được chứng minh là có thể đo được phần nhu mô trung tâm ổ nhồi máu với độ tin cậy giữa những người đọc phim cao [18, 27]. Sự đánh giá này thực hiện được trên các hình ảnh thô, không cần chuyên gia kỹ thuật cũng như phần mềm xử lý. Cuối cùng, CTP cũng

có thể được sử dụng để chỉ ra vùng nhu mô có CBV thấp. Khu vực này sẽ bị nhồi máu do rối loạn cơ chế bảo vệ tự động. Do vậy, thể tích của vùng tranh tối tranh sáng có thể được ước tính bằng mức độ mismatch giữa CBF/TTP/MTT và các bất thường trên hình ảnh của CBV/NCCT/CTA. Ứng dụng ASPECT vào các thông số của CTP cũng có thể phát triển thang điểm đánh giá mismatch, tương tự như đã làm với phim MRI.

Tóm tắt

Phương pháp chẩn đoán hình ảnh tiên tiến trong đột quỵ cấp cung cấp nhiều thông tin về sinh lý bệnh hơn so với NCCT đơn thuần. Sự trì hoãn trong điều trị do việc thực hiện chẩn đoán hình ảnh và đọc kết quả là một trở ngại lớn để sử dụng rộng rãi các kỹ thuật này. Cho đến khi các công cụ đánh giá tự động được phối hợp vào các phần mềm chẩn đoán hình ảnh do nhà sản xuất cung cấp thì thầy thuốc vẫn phải dựa vào các thang đánh giá đã được chuẩn hóa để ước lượng nhanh chóng và chính xác thể tích nhu mô bị ảnh hưởng trong nhồi máu não cấp. Thang ASPECT đã được chứng minh là một công cụ đa năng, có thể ứng dụng vào nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh và có thể hữu ích cho các nghiên cứu về tiêu huyết khối trong đột quỵ có sử dụng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh tiên tiến để lựa chọn bệnh nhân.

LỜI CẢM ƠN

Tiến sỹ Butcher được quỹ New Investigator tài trợ và dự án được tài trợ bởi Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Canadian Institutes for Health Research and Heart and Stroke Foundations of Canada and Alberta.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768–74.
- 2 Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1581–7.
- 3 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317–29.
- 4 Ozdemir O, Leung A, Bussiere M, Hachinski V, Pelz D. Hyperdense internal carotid artery sign: a CT sign of acute ischemia. *Stroke* 2008; 39:2011–6.
- 5 Leary MC, Kidwell CS, Villablanca JP et al. Validation of computed tomographic middle cerebral artery “dot” sign: an

- angiographic correlation study. *Stroke* 2003; 34:2636–40.
- 6 Coutts SB, Simon JE, Tomanek AI et al. Reliability of assessing percentage of diffusion–perfusion mismatch. *Stroke* 2003; 34: 1681–3.
 - 7 Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996; 27:1304–5. & 2009 The Author. & 2009 World Stroke Organization International Journal of Stroke Vol 4, April 2009, 97–100 99
 - 8 Kwak R, Kadoya S, Suzuki T. Factors affecting the prognosis in thalamic hemorrhage. *Stroke* 1983; 14:493–500.
 - 9 Gomez-Marino R, Andre C, Novis SA. Volumetric determination of cerebral infarction in the acute phase using skull computed tomography without contrast: comparative study of 3 methods. *Arq Neuro- Psiquiatr* 2001; 59:380–3.
 - 10 Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000; 355: 1670–4.
 - 11 Pexman JHW, Barber PA, Hill MD et al. Use of the Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1534–42.
 - 12 Coutts SB, Demchuk AM, Barber PA, Hu WY, Simon JE, Buchan AM, Hill MD. Interobserver variation of ASPECTS in real time. *Stroke* 2004; 35:e103–5.
 - 13 Tei H, Uchiyama S, Usui T. Clinical-diffusion mismatch defined by NIHSS and ASPECTS in non-lacunar anterior circulation infarction. *J Neurol* 2007; 254:340–6.
 - 14 Barber PA, Hill MD, Eliasziw M et al. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1528–33.
 - 15 Butcher K, Parsons M, Allport L et al. Rapid assessment of perfusion–diffusion mismatch. *Stroke* 2008; 39:75–81.
 - 16 Hjort N, Butcher K, Davis S et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke* 2005; 36:388–97.
 - 17 Butcher KS, Parsons M, MacGregor L et al, for the EPITHET Investigators. Refining the perfusion–diffusion mismatch hypothesis. *Stroke* 2005:1153–9.
 - 18 Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, Levi CR. Perfusion computed tomography: prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol* 2005; 58:672–9.
 - 19 Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003; 34:2729–35.
 - 20 Davis SM, Donnan GA, Butcher KS, Parsons M. Selection of thrombolytic therapy beyond 3 h using magnetic resonance imaging. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:47–52.
 - 21 Schlaug G, Benfield A, Baird AE et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 1999; 53:1528–37.
 - 22 Davis SM, Donnan GA, Parsons MW et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7:299–309.
 - 23 Albers GW, Thijs VN, Wechsler L et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60:508–17.
 - 24 Davalos A, Blanco M, Pedraza S et al. The clinical-DWI mismatch: a new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction. *Neurology* 2004; 62:2187–92.
 - 25 Prosser J, Butcher K, Allport L et al. Clinical-diffusion mismatch predicts the putative penumbra with high specificity. *Stroke* 2005; 36:1700–4.
 - 26 Ezzeddine MA, Lev MH, McDonald CT et al. CT angiography with whole brain perfused blood volume imaging: added clinical value in the assessment of acute stroke. *Stroke* 2002; 33:959–66.
 - 27 Coutts SB, Lev MH, Eliasziw M et al. ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT: added value in predicting final infarct extent and clinical outcome. *Stroke* 2004; 35:2472–6.

Sử dụng tế bào gốc để tăng cường hồi phục sau đột quỵ: bản đánh giá tổng kết

Stem cells for enhancing recovery after stroke: a review

Tim England, Paul Martin, and Philip M. W. Bath

Translated by Dr. Tran Viet Luc

Revised by Prof. Le Van Thinh

The potential application for stem cell therapy is vast, and development for use in ischaemic stroke is still in its infancy. Access to stem cells for research is contentious; however, stem cells are obtainable from both animal and human. Despite a limited understanding of their mechanisms of action, clinical trials assessing stem cells in human stroke have been performed. Trials are also underway evaluating haematopoietic precursors mobilised with granulocyte-colony stimulating factor, an approach offering an autologous means of administering stem cells for therapeutic purposes. This review summarises current knowledge in regard to stem cells and their potential for helping improve recovery after stroke.

Key words: granulocyte-colony stimulating factor, ischaemic stroke, stem cell

Tóm tắt: Khả năng ứng dụng của liệu pháp tế bào gốc rất rộng, và việc phát triển để sử dụng tế bào gốc trong nhồi máu não vẫn còn non trẻ. Tiếp cận với tế bào gốc trong nghiên cứu là vấn đề còn gây tranh cãi. Tuy nhiên, có thể thu nhận tế bào gốc từ cả người và động vật. Mặc dù hiểu biết về cơ chế tác động của tế bào gốc còn hạn chế, nhưng các thử nghiệm lâm sàng để đánh giá tế bào gốc trong đột quỵ trên người đã được thực hiện. Những thử nghiệm đánh giá các tiền chất tạo máu được huy động cùng với yếu tố kích thích dòng tế bào hạt cũng đang được tiến hành. Đây là một phương pháp sử dụng tế bào gốc tự thân với mục đích điều trị. Bản đánh giá tổng kết này tóm tắt các kiến thức hiện tại về tế bào gốc và tiềm năng của chúng trong việc cải thiện sự hồi phục sau đột quỵ.

Từ khóa: yếu tố kích thích dòng tế bào hạt, nhồi máu não, tế bào gốc.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba trên thế giới và gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến cuộc sống của bệnh nhân và người chăm sóc. Hơn nửa số bệnh nhân đột quỵ còn sống sót phải phụ thuộc vào người khác trong các hoạt động thường ngày [1]. Mỗi năm, ở Vương quốc Anh có 110.000 trường hợp đột quỵ lần đầu và 30.000 trường hợp đột quỵ tái phát; 10.000 trường hợp đột quỵ xảy ra ở người trẻ,

dưới 65 tuổi và 60.000 người tử vong vì đột quỵ. Bệnh nhân đột quỵ sử dụng hơn 5% các nguồn lực về dịch vụ y tế và các dịch vụ xã hội [2]. Tìm được một can thiệp nhanh chóng và sẵn có trên toàn thế giới cho gánh nặng này hiện đang rất khó khăn. Aspirin được sử dụng rộng rãi nhưng hiệu quả còn khiêm tốn, còn atepase thì ngược lại. Các thuốc chống đông thì không có hiệu quả [3] và một số phương pháp bảo vệ thần kinh khác vẫn còn đang nghiên cứu [4]. Trên thực tế, với trường hợp ngoại lệ của aspirin, liệu pháp tiêu huyết khối và phẫu thuật mở nửa sọ, việc xử trí lâm sàng chủ yếu dựa trên các chăm sóc hỗ trợ trong đơn vị đột quỵ [5-7].

Một lĩnh vực phát triển quan trọng trong điều trị đột quỵ là sử dụng tế bào gốc để tăng cường sự hồi phục. Định nghĩa về tế bào gốc tiếp tục phát triển khi ngày càng có nhiều kiến thức về chủ đề này. Hiện nay, định nghĩa đòi hỏi tế bào loại này phải có hai đặc trưng: có thể tự đổi mới và có khả năng biệt hóa thành nhiều loại tế bào khác nhau [8]. Một tế bào nguyên bản có ba đặc trưng nhưng khả năng bị hạn chế hơn, nghĩa là chúng chỉ có thể biệt hóa thành một số ít loại tế bào và khả năng tự đổi mới thấp hơn [8]. Các thử nghiệm cấy ghép tế bào gốc đang được thực hiện với một số bệnh như tiểu đường, ung thư, thoái hóa thần kinh (ví dụ: Parkinson) và một số bệnh tim [9-12]. Bản đánh giá tổng kết này mô tả tình trạng ứng dụng hiện tại của tế bào gốc trong nhồi máu não, nhất là liên quan đến các tế bào gốc tạo máu (HSC).

Các nguồn tế bào gốc dành cho điều trị đột quỵ

Mặc dù chúng ta thường tin rằng “não không thể tái sinh”, nhưng ngày nay người ta đã chấp nhận

hiện tượng sinh thần kinh sau khi sinh (hoặc ở người trưởng thành) có thể xảy ra [13]. Hiện có nhiều nguồn tế bào dành cho việc ghép tế bào gốc. Các nguồn này có thể được phân loại theo nhiều phương diện: các nguồn tế bào nội sinh hoặc ngoại sinh, các chiết xuất của phôi, bào thai hoặc của người trưởng thành; có nguồn gốc thần kinh hoặc không; đa năng (pluripotential) (có khả năng phân chia vô hạn) hoặc multipotential (thường tái sinh phần nhu mô chứa tế bào đó nhưng cũng có thể biệt hóa thành loại tế bào của nhu mô khác).

Các tế bào thần kinh nguyên bản

Trong cả não người và động vật, có nhiều vị trí tạo tế bào thần kinh đệm và nơ ron thần kinh. Các tế bào gốc thần kinh người nằm ở khu vực quanh não thất và vỏ não trong quá trình phát triển. Các tế bào này được chứng minh vẫn còn tồn tại khi trưởng thành ở nhiều vị trí như khu vực hồi răng của vùng hải mã, liềm đen, hành khứu [13-17]. Mô hình trên động vật đã chứng minh nhờ máu não thường gắn với hiện tượng biệt hóa các tế bào thành loại tế bào thần kinh tương tự như những tế bào đã bị mất trong ổ nhồi máu [18]. Đây là một phát hiện cho thấy não người trưởng thành có khả năng tự sửa chữa. Như đã thấy ở loài gặm nhấm, các tế bào cạnh não thất và vùng hải mã của não người trưởng thành có thể nhân lên trong thực nghiệm, biệt hóa thành ba dòng tế bào thần kinh (nơ ron, tế bào hình sao, tế bào thần kinh đệm ít nhánh) [19] và có thể cải thiện sự hồi phục chức năng khi tiêm tĩnh mạch cho chuột bị đột quy [20]. Khi ghép các tế bào gốc thần kinh chiết xuất từ bào thai người cho chuột bị đột quy mang lại các kết quả mâu thuẫn [21]. Mặc dù các tế bào được chứng minh đã di chuyển qua vùng thể vân bị tổn thương nhưng các tế bào vùng cấy ghép không biệt hóa và thuộc dòng tế bào thần kinh chưa trưởng thành. Cuối cùng, không có tế bào nào biệt hóa thành tế bào hình sao hoặc tế bào thần kinh đệm ít nhánh. Tuy nhiên, đến nay, chưa có bộ các marker để xác định chính xác các tế bào gốc thần kinh và phân biệt tế bào đó với các tế bào nguyên bản có khả năng hạn chế hơn, các tiền thân và các tế bào đã biệt hóa. Sự phân lập tế bào gốc thần kinh thực sự và những khu vực có tế bào loại này vẫn cần được nghiên cứu. Ví dụ, các tế bào được nuôi cấy từ những khu vực nằm ngoài vùng cạnh não thất ở não sau sinh đã chứng minh khả năng tự đổi mới kém

hơn các tế bào gốc thần kinh điển hình ở khu vực mặt trong não thất [22]. Việc xác định chính thức một tế bào là tế bào gốc thần kinh đòi hỏi sự chứng minh về mặt chức năng như đa năng, tự đổi mới và tuổi thọ dài.

Các tế bào gốc của phôi và thai nhi

Những bệnh nhân bị bệnh Parkinson dường như thu được lợi ích từ việc ghép tế bào gốc [11]. Tuy nhiên, số lượng tế bào này bị hạn chế do việc thu nhận các mô từ người để lấy các tế bào gốc bị cản trở vì các vấn đề y đức. Các tế bào gốc của phôi có thể tạo nên rất nhiều tế bào thần kinh nguyên bản và các tế bào này, về nguyên tắc, có thể nhân lên với số lượng không giới hạn do chúng có tính đa năng. Các tế bào gốc của phôi chuột đã biệt hóa thành nơ ron và tế bào thần kinh đệm khi ghép cho các con chuột bị đột quy [23, 24] và có thể sống tới 12 tuần. Một nhược điểm của tế bào gốc là chúng có xu hướng phát triển thành một tập hợp tế bào không thuần nhất bao gồm cả tế bào thần kinh chưa biệt hóa và đã biệt hóa hoặc tế bào đệm, một số vẫn còn ở dạng tế bào gốc hoặc một tỷ lệ nhỏ phát triển thành các tế bào không thuộc hệ thần kinh [25]. Khó khăn ở đây là định hướng cho quá trình biệt hóa để tạo nên một quần thể tế bào thuần nhất. Một nhược điểm khác của tế bào gốc là khả năng chuyển dạng thành ác tính. Ví dụ, khi các tế bào gốc của phôi chuột chưa biệt hóa được ghép vào chuột khác giống bị đột quy, thì quá trình biệt hóa thành tế bào thần kinh có thể diễn ra. Nhưng khi các tế bào đó ghép vào não chuột cùng giống thì các tế bào này không di chuyển và tạo nên u ác tính [26].

Các tế bào thai lợn

Các bệnh nhân bị bệnh Parkinson và Huntington được ghép tế bào thần kinh của thai lợn [27, 28] và nguồn cung cấp tế bào này được coi là khá an toàn. Tuy nhiên, việc ghép tế bào ngoại lai tạo nên nguy cơ đào thải tổ chức ghép và phải dùng liệu pháp ức chế miễn dịch kéo dài. Hơn nữa, khi ghép khác loài có thể gây nguy cơ truyền các loại vi rút từ lợn sang người, như các loại vi rút nội sinh mặc dù trong nghiên cứu không tìm thấy bằng chứng về vấn đề này [29].

Các dòng tế bào bất tử

Các tế bào bất nguồn từ quá trình biến đổi gen hoặc nuôi cấy phôi và mô của người trưởng thành

tạo nên một nguồn tế bào không giới hạn, do vậy làm giảm được các mối quan ngại về y đức như lúc lấy mô của thai nhi khi phá thai. Ví dụ, các neuron LBS (Layton Bioscience Inc, Sunnyvale, Mỹ) được sản xuất từ dòng tế bào tiền thân của người NT2/D1 và biệt hóa thành neuron khi bổ sung thêm a xít retinoic. Dòng tế bào này bắt nguồn từ u tinh hoàn người hơn 20 năm trước [30] và sản phẩm cuối cùng tạo nên một quần thể tế bào thần kinh hầu như không khác các neuron đã biệt hóa [31]. Sự chuyển dạng ác tính sau ghép loại tế bào này là mối quan tâm chính của phương pháp điều trị này.

Các tế bào gốc từ máu và tủy xương

Các tế bào đệm của tủy xương, máu của dây rốn và các tế bào gốc của máu ngoại vi (PBSC) là các nguồn tế bào gốc khác nhau. Việc sử dụng các tế bào này khi ghép tự thân ít gặp khó khăn về vấn đề y đức. Tủy xương và máu dây rốn được cấu tạo bởi nhiều loại tế bào gồm các tế bào tạo máu và tiền thân của tế bào nội mạc (các tế bào CD34⁺) và các tế bào không tạo máu (tế bào đệm của trung mô hoặc các tế bào CD34⁻). Khoảng 10-20% các tế bào gốc bắt nguồn từ tủy xương (BMSC) có tính đa năng. Phần còn lại là các tế bào biệt hóa chuyên biệt hơn [32]. Vấn đề gây tranh cãi là liệu các tế bào này có thể biệt hóa sang thành các tế bào thần kinh hay không. Các tế bào từ tủy xương có thể mang các đặc tính của tế bào thần kinh [30-33] nhưng những tế bào này không điển hình (có hình cầu và ít quá trình hoạt động chức năng hơn)[36]. Người ta lập luận rằng các tế bào ghép sẽ tự hòa nhập với các tế bào tiếp nhận, và về sau sẽ mang các đặc trưng của những tế bào đó [37]. Hơn nữa, khả năng tự đổi mới của HSC ở chuột giảm đi, tỷ lệ chết theo chương trình tăng lên theo tuổi, đồng thời hoạt động chức năng giảm rất nhiều trong điều kiện bị stress [38]. Tuy nhiên, BMSC đã cải thiện được tiến triển trong mô hình đột quỵ thực nghiệm [39,40]. Chức năng nhận thức vẫn được bảo tồn khi ghép các tế bào gốc của trung mô (MSC) qua đường tĩnh mạch cho chuột bị gây tắc động mạch não giữa (MCAo) [41]. Người ta thấy có sự cải thiện về hành vi và triệu chứng thần kinh khi truyền tĩnh mạch các tế bào CD 133⁺ cho chuột bị đột quỵ [42]. Marker CD 133⁺ của tế bào mầm, một kháng nguyên ở màng tế bào, có ở 30-75% các tế bào CD34⁺ và có lợi ích đối với ghép tế bào

gốc do chúng ít biệt hóa hơn. Tuy nhiên, trong nghiên cứu đặc biệt này [42], sự cải thiện về hành vi chỉ rõ nét khi ghép qua đường tĩnh mạch trong vòng 1 giờ sau đột quỵ (so với thời điểm 3 ngày sau đột quỵ) và giảm thể tích ổ nhồi máu chỉ gặp khi các tế bào được ghép trong não.

Các tế bào gốc tạo máu (HSC) (các tế bào CD 34⁺)

HSC là tế bào gốc của người trưởng thành (không rõ nguồn gốc), tạo nên tất cả các loại tế bào máu bao gồm các dòng của tủy xương và bạch huyết. Phân tử CD 34 là một glycoprotein bề mặt của tế bào có ở HSC và được sử dụng để tạo thuận lợi cho việc xác định các tế bào gốc tạo máu mặc dù CD 34⁺ có thể tồn tại [43]. Nhồi máu não dẫn tới việc huy động các tế bào CD 34⁺ (như trong trường hợp nhồi máu cơ tim [44]). Hiện tượng này xảy ra thành nhiều đợt trong vòng 10 ngày sau đột quỵ [45, 46]. Những người huy động được mức độ tế bào CD 34⁺ nhiều hơn thì tiến triển bệnh tốt hơn [45]. Nguồn gốc và số phận các tế bào này vẫn chưa được biết. Điều lý thú là lượng tế bào CD 34⁺ lưu thông tỷ lệ nghịch với nhồi máu não tái phát [47] và các biến cố tim mạch [48]. Cân nhắc các thay đổi này, giả thuyết thúc đẩy việc huy động tế bào CD 34⁺ có thể mang lại lợi ích điều trị hoàn toàn hợp lý. Trong một nghiên cứu gần đây, những tế bào đơn nhân đã được phân lập từ máu ngoại vi của 30 bệnh nhân đột quỵ cấp và nuôi cấy trong môi trường ngoài cơ thể [49]. Các tế bào này là một quần thể tế bào không thuần nhất có hình thể giống tế bào thần kinh và tế bào nội mạc. Các tế bào có hình dạng giống tế bào thần kinh sẽ được ghép vào não chuột bị đột quỵ tại thời điểm ngày thứ tư của bệnh. Các tế bào này có thể sống sót (trong 6 tháng), biệt hóa thành tế bào thần kinh và cải thiện sự hồi phục chức năng.

Huy động các tế bào gốc

Việc sản xuất các tế bào gốc nguồn gốc tủy xương được kích thích bởi hormone có tên colony stimulating factors (CSF) (yếu tố kích thích khuẩn lạc). Yếu tố của tế bào gốc (SCF) điều hòa sự biệt hóa của tế bào CD 34⁺, yếu tố CSF của tế bào hạt (G-CSF) điều hòa biệt hóa bạch cầu trung tính, erythropoietin (EPO)- điều hòa biệt hóa hồng cầu; Granulocyte-macrophage- CSF (GM-CSF) - điều hòa biệt hóa bạch cầu trung tính và đại thực bào; Macrophage - CSF (M-CSF và CSF-1) - điều hòa

biệt hóa đại thực bào và thrombopoietin - điều hòa biệt hóa tiểu cầu. Tất cả các yếu tố SCF, G-CSF, EPO, GM-CSF; M-CSF đều được đánh giá trong một mô hình tiền lâm sàng của nhồi máu não [50-54]. Các nghiên cứu sử dụng G-CSF và EPO đã tiến tới các thử nghiệm về đột quy ở người.

G-CSF

Sự tập hợp các tế bào gốc tạo máu CD 34⁺ từ tủy xương về máu ngoại vi cùng với G-CSF là một quá trình lâm sàng được gọi là sự huy động PBSC. Mặc dù cơ chế của quá trình này phần lớn chưa được biết, nhưng G-CSF đơn thuần hoặc phối hợp với hóa liệu pháp thường được sử dụng trong thực hành lâm sàng để rút ngắn thời gian giảm bạch cầu trung tính ở những bệnh nhân bị bệnh máu hoặc huy động và tập hợp PBSC để truyền lại tự thân hoặc dị sinh. Việc sử dụng chất này trong đột quy là hoàn toàn mới và đang được nghiên cứu cả trên động vật và trên người. Đối với các mục đích điều trị, có thể lấy được các tế bào gốc của tủy xương tự thân. Tuy nhiên, cách này không khả quan lắm do phải chọc tủy xương nhiều lần.

Trong các mô hình đột quy của chuột, nhiều nhóm nghiên cứu đã chứng minh G-CSF có tính bảo vệ thần kinh ở những liều khác nhau [55] với sự hiện diện của thuốc tiêu huyết khối [56, 57] làm hồi phục chức năng [52, 58] và thúc đẩy tân sinh mạch [58-60] và sinh thần kinh [58, 60, 61]. Tất cả đều minh chứng G-CSF làm giảm thể tích ổ nhồi máu. Tuy nhiên, G-CSF có thể dẫn tới rối loạn hành vi [62] và có thể không mang lại lợi ích khi dùng trong giai đoạn mãn tính của đột quy [63] hoặc trong mô hình nhồi máu não toàn thể [64].

Cơ chế tác động của G-CSF có thể có nhiều hình thức. Tân sinh mạch và sinh thần kinh có thể xảy ra sau khi có sự huy động các tế bào CD 34⁺ nhưng các nghiên cứu sâu hơn về tác dụng của G-CSF cho thấy nơ ron và các tế bào mầm thần kinh đều có thụ thể của G-CSF và nhồi máu não gây nên sự giải mã nó [61]. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cũng cho thấy G-CSF cũng có vai trò kháng viêm vì nó gây ức chế men inducible nitric oxide synthase (iNOS) [65] và các chất trung gian của quá trình viêm như interleukin-1 β [66]. Người ta nghĩ rằng tác dụng bảo vệ thần kinh của G-CSF thông qua tác dụng chống hiện tượng chết theo chương trình. Tác dụng này có được là nhờ sự điều hòa hướng

thượng của Stat 3 (chất dẫn truyền tín hiệu và hoạt hóa sự sao chép số 3) và đường truyền tín hiệu JAK/STAT [65].

Các cơ chế hồi phục sau đột quy

Rối loạn chức năng vận động, giác quan và nhận thức là các hậu quả thường gặp, gây tàn tật và suy giảm hoạt động xã hội. Phục hồi động tác và chức năng vận động là trọng tâm của việc phục hồi chức năng dựa trên liệu pháp vận động cơ thể. Sự phục hồi chức năng vận động và nhận thức xảy ra ở mức độ khác nhau thông qua nhiều đường [67-71] :

- Bộc lộ - tập hợp các đường liên hệ đã tồn tại nhưng tiềm tàng.
- Mọc chồi - phát triển các đường liên hệ thần kinh mới (bao gồm cả việc sinh synáp)
- Tăng tiềm lực kéo dài - tăng cường trí nhớ và khả năng học tập
- Giải quyết tình trạng mất liên hệ chức năng thần kinh (ức chế hoạt động chức năng từ xa)
- Sinh thần kinh - thay thế các nơ ron đã mất.

Hơn nữa, mô hình trên động vật về sự hồi phục chức năng sau đột quy cho thấy việc tập luyện nhiều sẽ kích thích sinh thần kinh nội sinh và giải mã các tín hiệu phân tử (thuật ngữ mô tả chính xác hơn là "regenokine") như là yếu tố dinh dưỡng được chiết xuất từ não (BDNF), thúc đẩy việc sửa chữa tế bào thần kinh, tăng cường khả năng học và trí nhớ [72].

Ngày càng có nhiều mối quan tâm về các can thiệp có thể tăng cường quá trình hồi phục sau đột quy như bằng thuốc amphetamine (phục hồi chức năng bằng thuốc) [73] hoặc gần đây là việc sử dụng tế bào gốc. Các tiến bộ trong ngành sinh học phân tử đang tạo nên nhiều cơ hội cho việc sử dụng các liệu pháp tế bào nhằm tăng cường sự tái sinh nơ ron liên quan đến chương trình phục hồi chức năng thần kinh. Tuy nhiên, cơ chế cải thiện sự hồi phục của tế bào gốc được biết rất ít. Có hai giả thuyết:

- Bảo vệ thần kinh: ngăn cản hiện tượng chết tế bào của các nơ ron bị tổn thương trong giai đoạn cấp của nhồi máu não.
- Sửa chữa thần kinh: sửa chữa các chỗ hổng của mạng lưới thần kinh trong giai đoạn mãn tính của nhồi máu não

Khi cân nhắc cách thức tế bào gốc thúc đẩy sự hồi phục thì có thể có sự trùng lặp giữa hai nhóm.

Giảm phản ứng viêm và chết theo chương trình

Một can thiệp làm giảm kích thước ổ nhồi máu, thường do giảm số tế bào bị chết trong khu vực tranh tối tranh sáng, chứng tỏ tác dụng bảo vệ thần kinh. Cơ chế này được chứng minh với việc sử dụng HSC đường tĩnh mạch và thông qua việc ghép tế bào gốc thần kinh của người vào não trong các mô hình nhồi máu não [74, 75]. Tuy nhiên, không phải lúc nào việc ghép tế bào gốc từ nhiều nguồn khác nhau cũng làm giảm thể tích ổ tổn thương [39, 76-78]. Điều này có thể liên quan đến phương pháp và thời điểm sử dụng sau khi đột quy.

Khả năng bảo vệ thần kinh có thể do giảm phản ứng viêm. Có lẽ các tế bào gốc đóng vai trò quan trọng trong điều hòa quá trình viêm thông qua việc sản xuất các yếu tố tăng trưởng, cytokine và có thể tế bào ghép sẽ gây ra hoặc tăng cường phản ứng viêm. Người ta đã quan sát thấy hiện tượng tăng phản ứng viêm xung quanh khu vực nhồi máu trong mô hình đột quy ở chuột, được điều trị bằng G-CSF [62]. Ngược lại, việc sử dụng các tế bào máu dây rốn của người trong mô hình đột quy ở chuột có tác dụng ngược lại bằng cách giảm sự thâm nhiễm của tổ chức viêm thể hiện bằng việc giảm sản xuất các pro-cytokines [79].

Tập hợp các tế bào gốc thần kinh (NPC) nội sinh

Do các tế bào gốc tồn tại trong não và các nơ ron, tế bào thần kinh đệm và các tế bào mạch máu có thể đổi mới cho nên người ta có thể nghĩ rằng sau đột quy hiện tượng sinh thần kinh có thể xảy ra. Mặc dù có nhiều mô hình đột quy trên loài gặm nhấm nghiên cứu về hiện tượng sinh thần kinh nội sinh trong bệnh tai biến mạch máu não [80-82], nhưng có rất ít nghiên cứu trên người. Trong một nghiên cứu, xét nghiệm mô bệnh học được thực hiện trên một bệnh nhân 84 tuổi bị đột quy một tuần trước khi chết [83]. Sử dụng chất đánh dấu tế bào gốc thần kinh, thì thấy xuất hiện rất nhiều tế bào gốc thần kinh, các yếu tố phát triển nội mạc mạch máu (VEGF), các tế bào miễn dịch và các mạch máu mới xung quanh khu vực nhồi máu chứng tỏ nhồi máu não đã gây nên sự tập hợp các NPC và mạng lưới tưới máu mới. Các nghiên cứu khác cũng chứng minh sự xuất hiện của hiện tượng sinh thần kinh do nhồi máu gây nên [18].

Các yếu tố tăng trưởng như BDNF và các yếu tố tăng trưởng thần kinh tham gia vào việc điều

hòa sự phân chia và biệt hóa của tế bào gốc của não. Tăng cường những yếu tố sinh thần kinh thông qua các tác động ngoại sinh tạo nên một phương pháp điều trị đối với đột quy. Tuy nhiên, cho đến nay chỉ có một phân tử được kiểm tra, trong giai đoạn II/III của thử nghiệm (286 bệnh nhân) đối với yếu tố tăng trưởng của nguyên bào sơ. Việc điều trị không có hiệu quả, thậm chí còn có xu hướng gây hại, tăng bạch cầu và tụt huyết áp [84]. Việc điều trị mà chỉ nhằm vào một yếu tố tăng trưởng trong cả quá trình sinh lý bệnh thường có hiệu quả hạn chế, như đã gặp đối với các chất bảo vệ thần kinh chỉ có một cơ chế tác dụng [85]. Các tế bào gốc tạo một phương pháp điều trị có nhiều cơ chế tác dụng, bao gồm việc tập hợp các tế bào gốc nội sinh thông qua việc bài tiết các yếu tố tăng trưởng.

Sinh thần kinh

Việc liệu các tế bào gốc có thể cải thiện sự hồi phục bằng cách nhân lên và biệt hóa hay không, "sinh thần kinh trực tiếp", nhờ vậy có thể thay thế các tế bào não bị tổn thương và kiến tạo lại mạng lưới thần kinh, vẫn còn chưa rõ ràng do các bằng chứng còn hạn chế và mâu thuẫn. Ở chuột bị gây tắc động mạch não giữa, các tế bào gốc thần kinh có thể tồn tại tới 4 tuần và phần lớn các tế bào biệt lộ các phenotype của tế bào thần kinh (bao gồm doublecortin, β -tubulin và các marker protein xo của tế bào đệm (GFAP)) [76]. Các tế bào gốc thần kinh tách từ não chuột trưởng thành bị đột quy cũng có thể biệt hóa thành tế bào đệm (hoặc nơ ron) và di chuyển vào tổn thương nhồi máu [86]. Dòng tế bào gốc thần kinh ở người (CTX0E03, ReNeuron Group plc [87]), tách ra từ các tế bào gốc cơ thể người, sau khi biến đổi gen, có thể biệt hóa thành nơ ron và tế bào hình sao, tạo nên sự cải thiện đáng kể về vận động giác quan và các chức năng vận động chính ở chuột bị tắc động mạch não giữa, trong khoảng thời gian từ 6-12 tuần sau khi ghép [88]. Cuối cùng, ở những con chuột không có khả năng phát triển các dòng tế bào tủy xương và bạch huyết, thì các tế bào tủy xương người trưởng thành (BMC) sau khi ghép sẽ di chuyển vào não và biệt hóa thành những tế bào có kháng nguyên đặc hiệu của tế bào thần kinh (NeuN, một protein của nhân tế bào chỉ có ở các nơ ron) [34]. Ngược lại, trong một nghiên cứu khác trên chuột được ghép BMC lại không tìm thấy bằng chứng của các tế bào giống tế

bào thần kinh [89]. Các nhóm khác cũng không phát hiện được sự biệt hóa của HSC thành mô thần kinh [90]. Trong thực tế, những nghiên cứu chứng minh được sự biệt hóa của các tế bào gốc thành tế bào thần kinh thì chỉ một số ít tế bào còn sống sót. Điều này cho thấy việc lồng ghép được vào mạng lưới thần kinh của cơ thể vật chủ không phải là cơ chế duy nhất hoặc cơ chế chính của tác dụng tăng cường hồi phục chức năng. Tuy nhiên, việc phát hiện thấy khả năng đáp ứng phụ thuộc vào số lượng tế bào sử dụng (đáp ứng theo liều dùng) hoàn toàn phù hợp với các lợi ích mang lại do ghép thay thế tế bào [91].

Tăng sinh động mạch

Sinh thần kinh đơn thuần sẽ không dẫn đến việc hồi phục vì các tế bào thần kinh cần có dinh dưỡng từ hệ mạch máu và cần phát triển các mạch máu mới. Tăng sinh mạch được thấy trong thực nghiệm, như khi các tế bào CD 34⁺ được tách từ tủy xương ghép cho chuột qua đường tĩnh mạch tại thời điểm 48 giờ sau khi gây đột quỵ [74] thì quá trình tưới máu thần kinh được gia tăng hơn so với những con chuột được ghép các tế bào CD 34⁻. Hơn nữa, sử dụng các chất chống tăng sinh mạch sẽ ngăn cản các lợi ích của tế bào CD 34⁺ [74]. Tăng sinh mạch phản ánh sự biệt hóa của HSC thành các tế bào thành mạch. Đây là một tác dụng gián tiếp của các tế bào CD 34⁺ vì các tế bào này được chứng minh có khả năng tiết nhiều yếu tố gây tăng sinh mạch, bao gồm VEGF và insulin like growth factor (IGF-1) [92]. Do vậy, một môi trường giàu mạch máu nhờ các tế bào CD 34⁺ có thể tăng cường sự tái sinh thần kinh.

Tính mềm dẻo

Tính mềm dẻo của hệ thần kinh nói đến những thay đổi trong tổ chức não để mỗi nơ ron hoặc các mạng lưới thần kinh điều chỉnh chức năng của chúng. Lý thuyết này tạo cơ sở cho việc phục hồi chức năng theo mục tiêu cụ thể. Các tế bào gốc có thể gia tăng quá trình này thông qua nhiều cơ chế hồi phục, bao gồm mọc chồi và bện lộ, nhưng các bằng chứng trong đột quỵ vẫn còn hạn chế. Hiện tượng mọc chồi có thể gặp trong các thực nghiệm về đột quỵ sau khi ghép các tế bào đệm của tủy xương người cho chuột qua đường tĩnh mạch; Thể tích ổ tổn thương giảm được 50% khi so sánh với nhóm chứng chỉ dùng nước muối [93]. Ngược lại, khi điều trị bằng các tế bào máu

dây rốn người không cải thiện được chức năng vận động và nhận thức ở chuột bị đột quỵ trong một số nghiên cứu cho kết quả âm tính.

Sự di chuyển của các tế bào gốc

Một số phương pháp xét nghiệm kiểm tra số phận của các tế bào gốc khi không cấy trực tiếp vào ổ tổn thương. Trong nhồi máu não, các tế bào đệm của tủy xương sau khi ghép cho chuột sẽ di chuyển chọn lọc vào bán cầu bị nhồi máu [94] cho thấy phần não bị tổn thương có khả năng thu hút các tế bào này. Trong một nghiên cứu, các tế bào của phôi (dòng tế bào D3) được nuôi cấy và ủ với các phân tử nano oxit sắt thuận từ (có khả năng nhìn thấy trên phim cộng hưởng từ) sau đó được ghép vào bán cầu não bình thường của các con chuột bị gây tắc động mạch não giữa (MCA) thoáng qua 14 ngày trước đó. Chất cản quang được theo dõi trên thì T2 của phim cộng hưởng từ, thì rất nhạy đối với các chất đánh dấu bằng sắt. Người ta thấy các tế bào trên di chuyển đến bán cầu bị nhồi máu từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 7 sau khi ghép và duy trì ở đó ít nhất trong vòng 20 ngày [95]. Trong một nghiên cứu khác, G-SCF được sử dụng cho người bình thường để huy động PBSC, các tế bào CD 34⁺ được chiết tách, phân lập và đánh dấu [96]. Sau đó, các tế bào này được ghép vào bán cầu bình thường của chuột đã bị gây tắc động mạch não giữa kéo dài 7 ngày trước đó. Các tế bào, được theo dấu trên phim MRI thì T2, di chuyển đến vị trí tổn thương và tồn tại ở đó ít nhất 21 đến 50 ngày [96]. Hơn nữa, các tế bào người thấy xuất hiện trong khu vực tổn thương, ở thể trai và vùng cạnh não thất khi kiểm tra bằng hóa miễn dịch. Người ta vẫn không chắc chắn về các quá trình xảy ra đằng sau sự di chuyển của những tế bào gốc. Ví dụ, có vẻ như yếu tố 1 α chiết xuất từ tế bào đệm (SDF-1 α) và thụ thể của nó CXCR4 đóng vai trò quan trọng trong sự di chuyển của tế bào gốc tủy xương (MSC) sau khi ghép qua đường tĩnh mạch [97].

Các thử nghiệm lâm sàng đối với ghép tế bào gốc sau đột quỵ

Không có các thử nghiệm quy mô lớn đối với ghép tế bào gốc trong đột quỵ; tuy nhiên, nhiều nghiên cứu về tính an toàn đã được báo cáo (xem bảng 1).

Trong một nghiên cứu không đối chứng, các tế bào thần kinh được nuôi cấy, tách ra từ dòng

tế bào bất tử (LBS-neuron) được ghép cho 12 bệnh nhân (tuổi từ 44-75) bị đột quy (ảnh hưởng đến vùng hạch nền) [98]. Bệnh nhân được ghép một lượng tế bào thông qua kỹ thuật định vị dưới hướng dẫn của máy chụp cắt lớp vi tính. Thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng trong khi phẫu thuật và sau đó dùng cyclosporine trong 8 tuần. Mặc dù tiến triển về mặt chức năng khó đánh giá do kích thước của nghiên cứu quá nhỏ và không có nhóm chứng, nhưng hình ảnh PET scan cho thấy tăng hoạt động chuyển hóa trong 6 bệnh nhân, gợi ý khả năng sinh tồn của tế bào hoặc có sự hiện diện của tế bào viêm [98]. Điều lý thú là, khi xét nghiệm giải phẫu bệnh não một bệnh nhân nghiên cứu đã tử vong 27 tháng sau khi cấy tế bào, người ta đã xác định được các tế bào thần kinh ghép vẫn còn sống sót và không có bằng chứng của sự ác tính [99]. Tiềm năng biệt hóa ngược lại thành các tế bào ác tính của những tế bào ghép là một mối quan ngại về mặt lý thuyết khi sử dụng các tế bào gốc được tách từ các khối u mặc dù các nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột với dòng tế bào này (NT2) đã chứng minh không có độc tính và không có khả năng sinh ung thư [100].

Khi tiếp tục theo dõi nghiên cứu này, các nhà nghiên cứu thực hiện giai đoạn II của thử nghiệm, sử dụng cùng một dòng loại tế bào cho 18 bệnh nhân [101]. Các bệnh nhân từ 18 đến 75 tuổi bị thiếu sót vận động kéo dài ít nhất 2 tháng. Nhóm điều trị (n=14) được ghép một lượng tế bào và có chương trình phục hồi chức năng; còn nhóm chứng (n=4) chỉ được phục hồi chức năng đơn thuần. Đánh giá các thay đổi về vận động theo Thang Đánh Giá Đột Quy của châu Âu ở

thời điểm 6 tháng không thấy có khác biệt giữa hai nhóm [101].

Nghiên cứu về độ an toàn và tính khả thi của việc sử dụng các tế bào thai lợn ở những bệnh nhân bị nhồi máu khu vực động mạch não giữa (ảnh hưởng đến thể vân) sau 1,5 đến 10 năm cũng đã được thực hiện [102]. Để ngăn cản sự thải ghép, các tế bào ghép được xử lý trước bằng các kháng thể kháng MHC1 và bệnh nhân không cần sử dụng thuốc ức chế miễn dịch. Trong số 12 bệnh nhân trong kế hoạch thì chỉ có 5 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu và Ủy Ban Quản Lý Thuốc và Thực Phẩm Mỹ đã ngừng thử nghiệm này sớm hơn kế hoạch khi hai bệnh nhân bị tắc tĩnh mạch vùng vỏ não do thủ thuật. Một bệnh nhân khác bị các cơn co giật toàn thân và cục bộ khi tăng đường máu. Những bệnh án này nêu bật các nguy cơ tiềm ẩn khi ghép tế bào gốc vào não và gợi ý cần cân nhắc các cách ghép tế bào gốc khác.

Một trong những cách khác là sử dụng tế bào gốc tự thân. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng gần đây đã kiểm tra MSC đối với những bệnh nhân bị nhồi máu khu vực động mạch não giữa [103]. Năm bệnh nhân bị thiếu sót thần kinh kéo dài 7 ngày sau khi bị nhồi máu não đã được ghép MSC qua đường tĩnh mạch và 25 bệnh nhân đóng vai trò nhóm chứng (không có can thiệp bổ sung nào khác). MSC được lấy từ tủy xương, sau đó nuôi cấy ngoài cơ thể để có đủ số lượng và tiêm trở lại cho bệnh nhân vào thời điểm 4-6 tuần và 7-9 tuần sau khi các triệu chứng khởi phát. Tại thời điểm 1 năm, 10 bệnh nhân trong nhóm chứng không được theo dõi tiếp nhưng không có

Bảng 1: Tóm tắt các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng về ghép tế bào gốc sau đột quy

Tác giả(năm)	Tế bào	Bệnh nhân/chứng	Loại đột quy	Cách ghép	Thuốc ức chế miễn dịch	Bình luận
Kondziolka (2000) [98]	Các nơ ron bất tử	12/0	Nhồi máu vùng hạch nền	Ghép định vị vào vùng nhồi máu	Methylpred trong khi phẫu thuật, Cyclosporine 1 tuần trước phẫu thuật và kéo dài 8 tuần	Không tác dụng trên tiến triển bệnh. Trên PET thấy có tăng chuyển hóa
Kondziolka (2005) [101]	Các nơ ron bất tử	14/4	Nhồi máu vùng hạch nền	Ghép định vị vào vùng nhồi máu	Methylpred trong khi phẫu thuật, Cyclosporine 1 tuần trước phẫu thuật và kéo dài 6 tháng	Không tác dụng trên tiến triển bệnh.
Savitz (2005) [102]	Tế bào thai lợn	5 (theo kế hoạch 12)/0	Nhồi máu MCA	Ghép định vị vào vùng nhồi máu	Không (các tế bào ghép được xử lý trước bằng kháng thể kháng MHC)	Nghiên cứu kết thúc sớm sau 2 biến chứng nặng
Bang (2005) [103]	Tế bào tự thân, thuộc trung mô	5/25	Nhồi máu MCA	Qua tĩnh mạch	Không	Chất lượng nghiên cứu cần xem xét, VD: 10 bệnh nhân bỏ nghiên cứu

biến chứng nào nặng nề như nhiễm trùng hoặc tạo thành u xảy ra. Nghiên cứu này đã chứng minh tính khả thi của việc sử dụng các MSC nuôi cấy ngoài cơ thể nhưng các tác giả của nghiên cứu cũng đã bị phê phán rất gay gắt cả cách sử dụng tế bào gốc và những kết luận đã đạt được [104] và họ đã đưa ra lời xin lỗi về việc đã lấy trộm các ý cho phần thảo luận của mình [105].

G-CSF trong lâm sàng của đột quy

Ba nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng với quy mô nhỏ đã đánh giá tính an toàn của G-CSF sau đột quy (bảng 2). Giai đoạn IIa của một thử nghiệm tăng dần liều để đánh giá G-CSF trên 36 bệnh nhân bị nhồi máu não bán cấp (G-CSF: 24, Placebo : 12) mới được hoàn thành [106]. Các bệnh nhân được điều trị ở thời điểm từ 7 đến 30 ngày sau đột quy với liều G-CSF tăng dần (1-10 µg/kg dùng một lần hoặc dùng hàng ngày trong 5 ngày liên tiếp), tiêm dưới da. G-CSF làm tăng số tế bào CD 34⁺ lưu thông lên 10 lần (đo bằng máy đếm tế bào). Số lượng tế bào tăng phụ thuộc liều và đỉnh cao nhất đạt được ở ngày thứ 5. Số lượng bạch cầu tăng cao nhất ở ngày thứ 3 và tiểu cầu cũng bị giảm, do tác dụng của G-CSF. Tỷ lệ tác dụng phụ nặng không khác biệt nhưng tần xuất nhiễm trùng cao hơn không đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị bằng G-CSF (29% so với 25%). Tỷ lệ đột quy tái phát không khác biệt giữa các nhóm điều trị.

Trong nghiên cứu thứ hai, 10 bệnh nhân với điểm NIHSS dao động trong khoảng 9-20, trong vòng 7 ngày sau đột quy được chọn ngẫu nhiên vào nhóm sử dụng G-CSF (15 µg/kg/ngày, n= 7) trong 5 ngày hoặc nhóm chứng (chăm sóc thường quy, n=3) [107]. Sau 12 tháng theo dõi, các bệnh nhân được sử dụng G-CSF có sự cải thiện tốt hơn đáng kể hơn về chức năng và sự tàn tật so với nhóm chứng. Không có biến chứng tắc mạch và không có sự tăng nặng các triệu chứng thần kinh. Không may, các kết quả này bị mất ý nghĩa do hầu hết bệnh nhân dùng G-CSF bị nhồi máu ổ khuyết, một loại đột quy thường tự hồi phục. Trong nghiên cứu thứ ba, 15 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng G-CSF ở thời điểm trong vòng 7 ngày sau đột quy, và 30 bệnh nhân khác sử dụng placebo [108]. Ở ngày thứ 10, số điểm NIHSS giảm không đáng kể nhưng đến ngày thứ 20 mới thì số điểm NIHSS giảm rất đáng kể.

Trong một đánh giá tổng kết của Hiệp hội Cochrane về ba thử nghiệm G-CSF (cũng như các loại CSF khác) trong đột quy, G-CSF không thay đổi đáng kể sự tiến triển về chức năng mặc dù có xu hướng giảm các rối loạn [109]. Hơn nữa, G-CSF được dung nạp tốt và có vẻ an toàn, và làm tăng đánh kể số lượng bạch cầu [109]. Tính an toàn lâu dài của G-CSF được theo dõi ở 101 người bình thường. Những người này phải dùng G-CSF để huy động PBSC trước khi ghép cho người khác. Không có tác dụng phụ nào rõ rệt trong thời gian theo dõi từ 3 đến 6 năm, nhất là tỷ lệ bệnh ung thư và bệnh mạch máu không gia tăng [110]. Tuy nhiên, G-CSF có thể gây ra tình trạng tăng đông [111], một cơ chế có thể làm tăng tỷ lệ đột quy tái phát. Ở những người cho khỏe mạnh được dùng G-CSF, thời gian chảy máu giảm với nồng độ yếu tố VIII và fibrinogen gia tăng, giảm hoạt động của protein C và S [111].

Các thử nghiệm sâu hơn về G-CSF đang được tiến hành. Một nghiên cứu sử dụng liều tăng dần (30-180 µg/kg) trong đột quy cấp (n=44), một nghiên cứu trong đột quy bán cấp (n= 60) và một thử nghiệm trên 40 bệnh nhân bị đột quy mãn tính (3 tháng kể từ khi bị đột quy) và một nghiên cứu không đối chứng cũng đang được tiến hành [109]. Số liệu từ những thử nghiệm đã hoàn thành và đang thực hiện sẽ cung cấp thông tin liệu có nên thực hiện giai đoạn III của thử nghiệm đối với G-CSF hay không. Mặc dù các loại CSF khác như SCF, GM-CSF và M-CSF hoặc CSF-1 cũng huy động BMSC (và dạng tổng hợp hiện đã có), nhưng các thử nghiệm trên bệnh nhân đột quy chưa được báo cáo [109].

Sự phát triển trong tương lai của tế bào gốc đối với việc điều trị đột quy

Mặc dù nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng đánh giá tế bào gốc trong đột quy đã được báo cáo, nhưng hiện vẫn có rất ít dữ liệu về các thử nghiệm lâm sàng và nhiều câu hỏi vẫn chưa được trả lời. Có ít nghiên cứu báo cáo về các kết quả trung tính hoặc âm tính. Các nhiều của việc xuất bản sẽ có thể kéo dài sự phát triển của các thử nghiệm lâm sàng không thích hợp. Các thử nghiệm này sẽ không trả lời được những điều chưa chắc chắn trong lĩnh vực này [112]. Điều quan trọng là các nghiên cứu trong tương lai phải có chất lượng cao ví dụ: đáp ứng các tiêu chuẩn STAIR [113] và chuẩn hóa quy trình nghiên cứu và các phương

pháp đánh giá kết quả để có thể so sánh các nghiên cứu với nhau.

Một ưu điểm của việc điều trị đột quy bằng tế bào gốc là cửa sổ điều trị rất rộng. Thời điểm tối ưu để điều trị sau đột quy liên quan đến môi trường vi thể của khu vực tổn thương, có nghĩa là liệu các tế bào gốc có nên dùng trong giai đoạn cấp của đột quy ở thời điểm đáp ứng viêm tăng cao nhất hay là việc điều trị trì hoãn sẽ có hiệu quả ở thời điểm đã hình thành sẹo? Phản ứng viêm có thể kéo dài tới vài tuần và tế bào gốc có thể làm tăng cường hoặc yếu phản ứng viêm đi. Có tương đối ít nghiên cứu phân tích tác dụng của tế bào gốc trong chảy máu não nhưng trong một nghiên cứu cho thấy giảm phản ứng viêm khi dùng tế bào gốc thần kinh của người qua đường tĩnh mạch trong mô hình chảy máu não thực nghiệm [114]. Phần lớn tế bào ghép được phát hiện nằm ở vùng ranh giới của lách, rất ít tế bào nằm trong các lớp não. Các tế bào gốc tách từ mô mỡ (ASC) cũng đã được ghép trong mô hình chảy máu não thực nghiệm [115] và một lần nữa lại thấy giảm phản ứng viêm nhưng các ASC không thấy có bằng chứng biệt hóa thành các tế bào thần kinh.

Cách ghép các tế bào gốc lý tưởng cũng chưa rõ ràng. Điều này được giải quyết trong một nghiên cứu tiền lâm sàng so sánh việc ghép các tế bào tiền thân của tế bào thần kinh qua đường tĩnh mạch, đường não thất và đường thể vân và tất cả các đường đều làm tế bào di chuyển tới vị trí tổn thương [116]. Ngược với nghiên cứu này, một nghiên cứu khác đánh giá việc ghép các tế bào máu dây rốn của người cho chuột bị đột quy đã không thấy có bằng chứng của các tế bào gốc tại vị trí tổn thương [117]. Nếu cách ghép nội não là hiệu quả nhất mặc dù đây là cách gây hại nhất thì liệu có nên ghép trực tiếp tế bào gốc vào vị trí tổn thương hay ghép vào vị trí cách xa tổn

thương để làm giảm nguy cơ gây tổn thương các tổ chức não quan trọng và phụ thuộc vào sự di chuyển tự phát của tế bào gốc [76, 95, 118]? Các thử nghiệm an toàn trên người đã tiêm tế bào gốc trực tiếp vào khu vực cạnh chỗ tổn thương [98, 101], một quyết định có vẻ như không dựa vào bất kỳ một nghiên cứu tiền lâm sàng quan trọng nào cả. Vai trò của ức chế miễn dịch trong ghép ngoại sinh này cũng vẫn bị lãng tránh.

Hiện có rất nhiều nguồn tế bào gốc ngoại sinh (có ít nhất 5 loại tế bào gốc của người trưởng thành đang được phát triển với mục đích thương mại [119]). Loại tế bào cần ghép cho một thể đột quy với kích thước nhất định vẫn chưa được xác định. Dùng tế bào gốc nội sinh là một giải pháp hấp dẫn, loại bỏ nhu cầu dùng ức chế miễn dịch. Các tế bào gốc CD 34⁺ được huy động vào máu ngoại vi nhờ G-CSF ở bệnh nhân nhồi máu não. Số lượng tế bào huy động phụ thuộc liều dùng [106]. Tác dụng bảo vệ thần kinh trực tiếp của G-CSF có thể đóng vai trò quan trọng hơn. G-CSF có tính an toàn và hiệu quả về mặt dược lý để sử dụng ở người. Mặc dù cần có các thử nghiệm tiền lâm sàng đầy đủ trước khi có các thử nghiệm lâm sàng trên người (các dữ liệu tiền lâm sàng về liều tối ưu và thời điểm sử dụng G-CSF rất đáng chú ý) nhưng việc sử dụng G-CSF và các CSF khác như EPO đã tiến triển đến giai đoạn II và III của các thử nghiệm về đột quy.

KẾT LUẬN

Có nhiều hy vọng và nhiều quảng cáo cường điệu đi liền với việc phát triển của những liệu pháp tế bào gốc. Tuy nhiên, nhiều câu hỏi vẫn chưa được trả lời và bệnh nhân, ở thời điểm này, chưa nên sử dụng liệu pháp tế bào gốc ngoại trừ các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng được thiết kế hợp lý.

Bảng 2: Tóm tắt các thử nghiệm lâm sàng với G-CSF và nhồi máu não

Tác giả (năm)	Thiết kế nghiên cứu	Chế độ dùng G-CSF	Thời điểm dùng sau đột quy	Bệnh /chứng	Nhận xét
Shyu (2006) [107]	Đối chứng, mù đơn	15 µg/kg/ngày trong 5 ngày, tiêm dưới da	Trong vòng 7 ngày	7/3	Không có biến chứng tắc mạch, cải thiện tiến triển trong nhóm G-CSF, chủ yếu là nhồi máu ổ khuyết
Sprigg (2006) [106]	Đối chứng, mù đôi	Liều tăng dần 1-10 µg/kg trong 1 hoặc 5 ngày	7-30 ngày sau đột quy	24/12	Không khác nhau về tác dụng phụ mặc dù nhóm điều trị tăng nhiễm trùng không đáng kể
Zhang (2006) [108]	Đối chứng, mù đôi	2 µg/kg/ngày trong 5 ngày, tiêm dưới da	Trong vòng 7 ngày	15/45	Không khác nhau về tác dụng phụ, giảm đáng kể NIHSS

LỜI CẢM ƠN

Tim England được tài trợ bởi MRC; Paul Martin và Philip M. W. Bath nhận được tiền thưởng về HBS từ ESRC; Philip M. W. Bath là một giáo sư của hội Đột Quy. Tim England và Philip M. W. Bath đang điều hành giai đoạn II của một thử nghiệm được tài trợ bởi MRC để đánh giá khả năng huy động HBS của G-CSF trong nhồi máu não.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE *et al.* Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366:1773–83.
- Bath PM, Lees KR. ABC of arterial and venous disease. *Acute stroke*. *BMJ* 2000; 320:920–3.
- Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G *et al.* Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001; 358:702–10.
- Ferro JM, Davalos A. Other neuroprotective therapies on trial in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 2:127–30.
- The ATLANTIS ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768–813.
- Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E *et al.* Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials [see comment]. *Lancet Neurol* 2007; 6:215–22.
- StrokeUnit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000197.
- Cowan CA, Melton DA. "Stemness": definitions, criteria and standards; in Lanza R (ed): *Handbook of Stem Cells*, 1st edn. Burlington, San Diego, USA: Elsevier Academic Press, 2004: xxv–xxxii.
- Safety and efficacy study of autologous stem cell transplantation for early onset type I diabetes mellitus. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00315133> (accessed 28 January 2008).
- Donor stem cell transplant in treating patients with hematologic cancer. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00054327> (accessed 28 January 2008).
- Freed CR, Greene PE, Breeze RE *et al.* Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2001; 344:710–9.
- Stamm C, Kleine HD, Choi YH *et al.* Intramyocardial delivery of CD133 bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:717–25.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T *et al.* Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4:1313–7.
- Roy NS, Wang S, Jiang L *et al.* In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus. *Nat Med* 2000; 6:271–7.
- Richardson RM, Holloway KL, Bullock MR, Broaddus WC, Fillmore HL. Isolation of neuronal progenitor cells from the adult human neocortex. *Acta Neurochir* 2006; 148:773–7.
- Zhao M, Momma S, Delfani K *et al.* Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:7925–30.
- Pagano SE, Impagnatiello F, Girelli M *et al.* Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb. *Stem Cells* 2000; 18:295–300.
- Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002; 8:963–70.
- Kukekov VG, Laywell ED, Suslov O *et al.* Multipotent stem/progenitor cells with similar properties arise from two neurogenic regions of adult human brain. *Exp Neurol* 1999; 156:333–44.
- Chu K, Kim M, Park KI *et al.* Human neural stem cells improve sensorimotor deficits in the adult rat brain with experimental focal ischemia. *Brain Res* 2004; 1016:145–53.
- Darsalia V, Kallur T, Kokaia Z. Survival, migration and neuronal differentiation of human fetal striatal and cortical neural stem cells grafted in stroke-damaged rat striatum. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 605–14.
- Seaberg RM, Smukler SR, van der Kooy D. Intrinsic differences distinguish transiently neurogenic progenitors from neural stem cells in the early postnatal brain. *Dev Biol* 2005; 278:71–85.
- Buhmann C, Scholz A, Bernreuther C *et al.* Neuronal differentiation of transplanted embryonic stem cell-derived precursors in stroke lesions of adult rats. *Brain* 2006; 129:3238–48.
- Wei L, Cui L, Snider BJ *et al.* Transplantation of embryonic stem cells overexpressing Bcl-2 promotes functional recovery after transient cerebral ischemia. *Neurobiol Dis* 2005; 19:183–93.
- Pollard S, Conti L, Smith A. Exploitation of adherent neural stem cells in basic and applied neurobiology. *Regen Med* 2006; 1:111–8.
- Erdo F, Buhle C, Blunk J *et al.* Host-dependent tumorigenesis of embryonic stem cell transplantation in experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23:780–5.
- Schumacher JM, Elias SA, Palmer EP *et al.* Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurology* 2000; 54:1042–50.
- Dunnett SB, Rosser AE. Stem cell transplantation for Huntington's disease. *Exp Neurol* 2007; 203:279–92.
- Dinsmore JH, Manhart C, Raineri R, Jacoby DB, Moore A. No evidence for infection of human cells with porcine endogenous retrovirus (PERV) after exposure to porcine fetal neuronal cells. *Transplantation* 2000; 70:1382–9.
- Andrews PW, Damjanov I, Simon D *et al.* Pluripotent embryonic carcinoma clones derived from the human teratocarcinoma cell line Tera-2. Differentiation in vivo and in vitro. *Lab Invest* 1984; 50:147–62.
- Trojanowski JQ, Kleppner SR, Hartley RS *et al.* Transfectable and transplantable postmitotic human neurons: a potential "platform" for gene therapy of nervous system diseases. *Exp Neurol* 1997; 144:92–7.
- Bianco P, Robey G. Skeletal stem cells; in Lanza R (ed): *Handbook of Stem Cells*, 1st edn. Burlington, San Diego, USA: Elsevier Academic Press, 2004: 415–4125.
- Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F *et al.* Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol* 2000; 164:247–56.
- Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000; 290:1779–82.
- Li Y, Chen J, Chopp M. Adult bone marrow transplantation after stroke in adult rats. *Cell Transplant* 2001; 10:31–40.
- Zhao LR, Duan WM, Reyes M, Keene CD, Verfaillie CM, Low WC. Human bone marrow stem cells exhibit neural phenotypes and ameliorate neurological deficits after grafting into the ischemic brain of rats. *Exp Neurol* 2002; 174:11–20. & 2009 The Authors. 108 & 2009 World Stroke Organization International Journal of Stroke Vol 4, April 2009, 101–110
- Terada N, Hamazaki T, Oka M *et al.* Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002; 416:542–5.
- Rossi DJ, Bryder D, Seita J, Nussenzweig A, Hoeijmakers J, Weissman IL. Deficiencies in DNA damage repair limit the

- function of haematopoietic stem cells with age. *Nature* 2007; 447:725–9.
- 39 Chen J, Sanberg PR, Li Yet al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats. *Stroke* 2001; 32:2682–8.
- 40 Nagai A, Kim WK, Lee HJ et al. Multilineage potential of stable human mesenchymal stem cell line derived from fetal marrow. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2007; 2:e1272.
- 41 Sokolova I, Fedotova O, Zin'Kova N, Kruglyakov P, Polyntsev D. Effect of mesenchymal stem cell transplantation on cognitive function in rats with ischaemic stroke. *Bull Exp Biol Med* 2006; 2:511–4.
- 42 Borlongan CV, Evans A, Yu G, Hess DC. Limitations of intravenous human bone marrow CD1331 cell grafts in stroke rats. *Brain Res* 2005; 1048:116–22.
- 43 Guo Y, Lubbert M, Engelhardt M. CD34- hematopoietic stem cells: current concepts and controversies. *Stem Cells* 2003; 21:15–20.
- 44 Shintani S, Murohara T, Ikeda H et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103:2776–9.
- 45 Dunac A, Frelin C, Popolo-Blondeau M, Chatel M, Mahagne M, Philip P. Neurological and functional recovery in human stroke are associated with peripheral blood CD341 cell mobilization. *J Neurol* 2007; 254:327–32.
- 46 Hennemann B, Ickenstein G, Sauerbruch S et al. Mobilization of CD341 hematopoietic cells, colony-forming cells and long-term culture-initiating cells into the peripheral blood of patients with an acute cerebral ischemic insult. *Cytotherapy* 2008; 10:303–11.
- 47 Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H et al. Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function. *Circulation* 2004; 109:2972–5.
- 48 Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation* 2005; 111:2981–7.
- 49 Jung KH, Chu K, Lee ST et al. Identification of neuronal outgrowth cells from peripheral blood of stroke patients. *Ann Neurol* 2008; 63:312–22.
- 50 Jin K, Mao XO, Sun Y, Xie L, Greenberg DA. Stem cell factor stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 2002; 110:311–9.
- 51 Brines ML, Ghezzi P, Keenan S et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:10526–31.
- 52 Gibson CL, Bath PM, Murphy SP. G-CSF reduces infarct volume and improves functional outcome after transient focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25:431–9.
- 53 Schabitz WR, Kruger C, Pitzer C et al. A neuroprotective function for the hematopoietic protein granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 29–43.
- 54 Vincent VA, Robinson CC, Simsek D, Murphy GM. Macrophage colony stimulating factor prevents NMDA-induced neuronal death in hippocampal organotypic cultures. *J Neurochem* 2002; 82:1388–97.
- 55 Schabitz WR, Kollmar R, Schwaninger M et al. Neuroprotective effect of granulocyte colony-stimulating factor after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34:745–51.
- 56 Kollmar R, Henninger N, Urbanek C, Schabitz W, Schneider A, Schwab S. Effects of G-CSF in combination with rt-PA after experimental thromboembolic stroke. *Akt Neurol* 2004; 31: S1, V88. 57 Kollmar R, Henninger N, Urbanek C, Schwab S. G-CSF and rt-PA for the treatment of experimental embolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(Suppl. 2): 23.
- 58 Shyu WC, Lin SZ, Yang HI et al. Functional recovery of stroke rats induced by granulocyte colony-stimulating factor-stimulated stem cells. *Circulation* 2004; 110:1847–54.
- 59 Lee ST, Chu K, Jung KH et al. Granulocyte colony-stimulating factor enhances angiogenesis after focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2005; 1058:120–8.
- 60 Sehara Y, Hayashi T, Deguchi K et al. Potentiation of neurogenesis and angiogenesis by G-CSF after focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2007; 1151:142–9.
- 61 Schneider A, Kruger C, Steigleder T et al. The hematopoietic factor G-CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115:2083–98.
- 62 Taguchi A, Wen Z, Myojin K et al. Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model. *Eur J Neurosci* 2007; 26:126–33.
- 63 Zhao LR, Berra HH, Duan WM et al. Beneficial effects of hematopoietic growth factor therapy in chronic ischemic stroke in rats. *Stroke* 2007; 38:2804–11.
- 64 Matchett GA, Calinisan JB, Matchett GC, Martin RD, Zhang JH. The effect of granulocyte-colony stimulating factor in global cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2007; 1136:200–7.
- 65 Komine-Kobayashi M, Zhang N, Liu M et al. Neuroprotective effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in transient focal ischemia of mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26:402–13.
- 66 Gibson CL, Jones NC, Prior MJ, Bath PM, Murphy SP. G-CSF suppresses edema formation and reduces interleukin-1beta expression after cerebral ischemia in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64:763–9.
- 67 Jacobs KM, Donoghue JP. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 1991; 251:944–7.
- 68 Carmichael ST, Chesselet MF. Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult. *J Neurosci* 2002; 22:6062–70.
- 69 Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361:31–9.
- 70 Pantano P, Baron JC, Samson Y, Bousser MG, Derouesne C, Comar D. Crossed cerebellar diaschisis. Further studies. *Brain* 1986; 109:677–94.
- 71 Jin K, Minami M, Lan JQ et al. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:4710–5.
- 72 Vaynman S, Gomez-Pinilla F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabil Neural Repair* 2005; 19:283–95.
- 73 Sprigg N, Bath P. Pharmacological enhancement of recovery from stroke. *Curr Med Literature Stroke Rev* 2005; 8:33–9.
- 74 Taguchi A, Soma T, Tanaka H et al. Administration of CD341 cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 2004; 114:330–8.
- 75 Ishibashi S, Sakaguchi M, Kuroiwa T et al. Human neural stem/progenitor cells, expanded in long-term neurosphere culture, promote functional recovery after focal ischemia in Mongolian gerbils. *J Neurosci Res* 2004; 78:215–23.
- 76 Kelly S, Bliss TM, Shah AK et al. Transplanted human fetal neural stem cells survive, migrate, and differentiate in ischemic rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:11839–44.
- 77 Nystedt J, Makinen S, Laine J, Jolkonen J. Human cord blood CD341 cells and behavioral recovery following focal cerebral ischemia in rats. *Acta Neurobiol Exp* 2006; 66:293–300.
- 78 Makinen S, Kekarainen T, Nystedt J et al. Human umbilical cord blood cells do not improve sensorimotor or cognitive outcome following transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res* 2006; 1123:207–15.
- 79 Vendrame M, Gemma C, de Mesquita D et al. Anti-inflammatory effects of human cord blood cells in a rat model of stroke. *Stem Cells Dev* 2005; 14:595–604. & 2009 The Authors. & 2009 World Stroke Organization International Journal of Stroke Vol 4, April 2009, 101–110 109

- 80 Lee SH, Kim YJ, Lee KM, Ryu S, Yoon BW. Ischemic preconditioning enhances neurogenesis in the subventricular zone. *Neuroscience* 2007; 146:1020–31.
- 81 Ray J, Gage FH. Differential properties of adult rat and mouse brain-derived neural stem/progenitor cells. *Mol Cell Neurosci* 2006; 31: 560–73.
- 82 Yagita Y, Kitagawa K, Ohtsuki T *et al.* Neurogenesis by progenitor cells in the ischemic adult rat hippocampus. *Stroke* 2001; 32:1890–6.
- 83 Minger S, Ekonomou A, Carta E, Chinoy A, Perry R, Ballard C. Endogenous neurogenesis in the human brain following cerebral infarction. *Regen Med* 2007; 2:69–74.
- 84 Bogousslavsky J, Victor S, Salinas E *et al.* Fiblast (Trafermin) in acute stroke: results of the European–Australian phase II/III safety and efficacy trial. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14:239–51.
- 85 Lees KR, Muir KW. Excitatory amino acid antagonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001244.
- 86 Zhang R, Zhang Z, Wang L *et al.* Activated neural stem cells contribute to stroke-induced neurogenesis and neuroblast migration toward the infarct boundary in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24:441–8.
- 87 Sinden JD. ReNeuron group plc. *Regen Med* 2006; 1:143–7.
- 88 Pollock K, Stroemer P, Patel S *et al.* A conditionally immortal clonal stem cell line from human cortical neuroepithelium for the treatment of ischemic stroke. *Exp Neurol* 2006; 199:143–55.
- 89 Castro RF, Jackson KA, Goodell MA, Robertson CS, Liu H, Shine HD. Failure of bone marrow cells to transdifferentiate into neural cells *in vivo*. *Science* 2002; 297:1299.
- 90 Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297:2256–9.
- 91 Vendrame M, Cassady J, Newcomb J *et al.* Infusion of human umbilical cord blood cells in a rat model of stroke dose-dependently rescues behavioral deficits and reduces infarct volume. *Stroke* 2004; 35:2390–5.
- 92 Majka M, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J *et al.* Numerous growth factors, cytokines, and chemokines are secreted by human CD34(1) cells, myeloblasts, erythroblasts, and megakaryoblasts and regulate normal hematopoiesis in an autocrine/paracrine manner. *Blood* 2001; 97:3075–85.
- 93 Xiao J, Nan Z, Motooka Y, Low WC. Transplantation of a novel cell line population of umbilical cord blood stem cells ameliorates neurological deficits associated with ischemic brain injury. *Stem Cells Dev* 2005; 14:722–33.
- 94 Chen J, Li Y, Wang L *et al.* Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2001; 32:1005–11.
- 95 Hoehn M, Kustermann E, Blunk J *et al.* Monitoring of implanted stem cell migration *in vivo*: a highly resolved *in vivo* magnetic resonance imaging investigation of experimental stroke in rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:16267–72.
- 96 Jendelova P, Herynek V, Urdzikova L *et al.* Magnetic resonance tracking of human CD34 progenitor cells separated by means of immunomagnetic selection and transplanted into injured rat brain. *Cell Transplant* 2005; 14:173–82.
- 97 Wang Y, Deng Y, Zhou GQ. SDF-1 α /CXCR4-mediated migration of systemically transplanted bone marrow stromal cells towards ischemic brain lesion in a rat model. *Brain Res* 2008; 1195:104–12.
- 98 Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S *et al.* Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology* 2000; 55:565–9.
- 99 Nelson PT, Kondziolka D, Wechsler L *et al.* Clonal human (hNT) neuron grafts for stroke therapy: neuropathology in a patient 27 months after implantation. *Am J Pathol* 2002; 160:1201–6.
- 100 Kleppner SR, Robinson KA, Trojanowski JQ, Lee VM. Transplanted human neurons derived from a teratocarcinoma cell line (NTera-2) mature, integrate, and survive for over 1 year in the nude mouse brain. *J Comp Neurol* 1995; 357:618–32.
- 101 Kondziolka D, Steinberg GK, Wechsler L *et al.* Neurotransplantation for patients with subcortical motor stroke: a phase 2 randomized trial. *J Neurosurg* 2005; 103:38–45.
- 102 Savitz SI, Dinsmore J, Wu J, Henderson GV, Stieg P, Caplan LR. Neurotransplantation of fetal porcine cells in patients with basal ganglia infarcts: a preliminary safety and feasibility study. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:101–7.
- 103 Bang OY, Lee JS, Lee PH, Lee G. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann Neurol* 2005; 57:874–82.
- 104 De Keyser J. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients [comment]. *Ann Neurol* 2005; 58:653–4; author reply 654–5.
- 105 Bang OY. An apology: inadvertent error in our article published in June 2005 issue of the *Ann Neurol* (*Ann Neurol* 2005; 57:874–882). *Ann Neurol* 2005; 58:659.
- 106 Sprigg N, Bath PM, Zhao L *et al.* Granulocyte-colony-stimulating factor mobilizes bone marrow stem cells in patients with subacute ischemic stroke: the Stem cell Trial of recovery EnhanceMent after Stroke (STEMS) pilot randomized, controlled trial (ISRCTN 16784092). *Stroke* 2006; 37:2979–83.
- 107 Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, Liu DD, Li H. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006; 174:927–33.
- 108 Zhang JJ, Deng M, Zhang Y, Sui W, Wang L, Sun A. A short-term assessment of Recombinant Granulocyte-Stimulating factor (rhG-CSF) in treatment of acute cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21(Suppl. 4): 143.
- 109 Bath PM, Sprigg N. Colony stimulating factors (including erythropoietin, granulocyte colony stimulating factor and analogues) for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005207.
- 110 Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I *et al.* Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 85–9.
- 111 Sohngen D, Wienen S, Siebler M *et al.* Analysis of rhG-CSF-effects on platelets by *in vitro* bleeding test and transcranial Doppler ultrasound examination. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:1087–90.
- 112 Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 2005; 294:218–28.
- 113 Anonymous. Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke* 1999; 30:2752–8.
- 114 Lee ST, Chu K, Jung KH *et al.* Anti-inflammatory mechanism of intravascular neural stem cell transplantation in haemorrhagic stroke. *Brain* 2008; 131:616–29.
- 115 Kim JM, Lee ST, Chu K *et al.* Systemic transplantation of human adipose stem cells attenuated cerebral inflammation and degeneration in a hemorrhagic stroke model. *Brain Res* 2007; 1183: 43–50.
- 116 Jin K, Sun Y, Xie L *et al.* Comparison of ischemia-directed migration of neural precursor cells after intrastriatal, intraventricular, or intravenous transplantation in the rat. *Neurobiol Dis* 2005; 18:366–74.
- 117 Borlongan CV, Hadman M, Sanberg CD, Sanberg PR. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke. *Stroke* 2004; 35:2385–9.
- 118 Modo M, Mellorow K, Cash D *et al.* Mapping transplanted stem cell migration after a stroke: a serial, *in vivo* magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2004; 21:311–7.
- 119 Martin PA, Coveney C, Kraft A, Brown N, Bath P. Commercial development of stem cell technology: Lessons from the past, strategies for the future. *Regen Med* 2006; 1:801–7.

Vai trò lãnh đạo của Tổ Chức Đột Quy Thế Giới trong Hội Nghị về Y Học Đột Quy, Vienna, 26 Tháng 9 năm 2008: Chẩn đoán hình ảnh chức năng tương quan với sự rối loạn và khả năng hồi phục chức năng ngôn ngữ

WSO Leadership in Stroke Medicine Award Lecture Vienna, September 26, 2008: Functional imaging correlates to disturbance and recovery of language function

Wolf-Dieter Heiss

Translated by Dr. Tran Viet Luc

Revised by Prof. Le Van Thinh

Disturbance of neurologic function in disorders of the central nervous system is expressed as an altered activation pattern in functional networks used by specific tasks and can be studied by functional imaging modalities, e.g., positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. Language, a complex brain function, is based on the interplay of a distributed network in which partial functions are executed in various centers, the primary language areas. These areas are hierarchically organized and activated according to the complexity of the specific language task. The specialization of different centers and the lateralization of integrative functions into the dominant (usually left) hemisphere are achieved by collateral and transcallosal inhibition of secondary language areas that are not used normally for performance of a specific language task. Changes in the interaction within the functional network of language are important for the recovery from aphasia after stroke. In particular, studies of changes in the activation patterns during speech tasks have demonstrated that patients with favourable recovery predominantly activate structures in the ipsilateral hemisphere, but some activation was also seen in the right hemisphere. Increased activation within the right hemisphere may be a marker of failed or faulty recovery attempts in the sense of maladaptive plasticity or the breakdown of normal interhemispheric control within the distributed neural network. The role of activation in the right hemisphere for residual language performance can be investigated by combining repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with functional imaging [e.g., positron emission tomography (PET)]. These studies suggested a less effective compensatory potential of right-sided network areas. Overactivation of right language homologues may represent a maladaptive strategy by paradoxical functional facilitation as a result of decreased transcallosal inhibition attributable to damage of specialized and lateralized speech areas. Suppression of this paradoxical activation might therefore improve aphasic deficits.

Key words: activation studies, aphasia, functional neuroimaging, language recovery, transcranial magnetic stimulation

Tóm tắt: Rối loạn chức năng thần kinh trong các bệnh của hệ thần kinh trung ương thể hiện dưới dạng sự thay đổi cách thức hoạt hóa trong mạng lưới chức năng được sử dụng cho một số nhiệm vụ cụ thể và có thể nghiên cứu bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh chức năng như chụp cộng hưởng từ chức năng (fMRI) hoặc chụp PET. Ngôn ngữ, một chức năng phức tạp của não bộ, dựa trên sự tương tác của một mạng lưới được phân bố trong nhiều trung tâm khác nhau, những khu vực ngôn ngữ nguyên khởi. Các khu vực này được sắp xếp theo bậc và được hoạt hóa tùy theo sự phức tạp của nhiệm vụ liên quan đến ngôn ngữ. Sự chuyên biệt hóa của các trung tâm khác nhau và sự tồn tại của một số chức năng chỉ trên bán cầu ưu thế (thường bên trái) có thể đạt được nhờ sự ức chế các khu vực ngôn ngữ thứ cấp qua đường bên và qua thể trái. Thông thường, các khu vực ngôn ngữ thứ cấp không được sử dụng để thực hiện một nhiệm vụ ngôn ngữ cụ thể. Các thay đổi sự tương tác trong mạng lưới chức năng ngôn ngữ rất quan trọng đối với khả năng hồi phục thất ngôn sau đột quy. Nghiên cứu về những thay đổi cách thức hoạt hóa trong khi nói đã chứng minh những bệnh nhân hồi phục ngôn ngữ tốt thường hoạt hóa chủ yếu các cấu trúc trong bán cầu cùng bên nhưng một số quá trình hoạt hóa cũng xảy ra trên bán cầu phải. Tăng hoạt hóa trên bán cầu phải là một marker của sự thất bại hoặc sự sai sót trong hồi phục theo nghĩa tính mềm dẻo của hệ thần kinh kém hoặc hỏng sự kiểm soát liên bán cầu trong mạng lưới thần kinh. Có thể kiểm tra được vai trò của sự hoạt hóa trên bán cầu phải đối với khả năng hoạt động ngôn ngữ bằng kích thích từ trường xuyên sọ lặp lại nhiều lần (rTMS) kết hợp với chẩn đoán hình ảnh chức năng ví dụ: chụp cắt lớp phát xạ positron (PET). Các nghiên cứu này gợi ý khả năng bù trừ kém hiệu quả của mạng lưới thần kinh trên bán cầu phải. Hoạt hóa quá mức các vùng ngôn ngữ trên bán cầu phải là biểu hiện sự thích nghi kém do giải phóng nghịch thường các hoạt động chức năng. Đây là hậu quả của việc giảm ức chế qua thể trái do tổn thương các khu vực chuyên biệt hóa về ngôn ngữ. Do vậy, xóa đi sự hoạt hóa nghịch thường này có thể cải thiện những thiếu sót về ngôn ngữ.

Từ khóa: Các nghiên cứu sự hoạt hóa, thất ngôn, chẩn đoán hình ảnh chức năng, hồi phục ngôn ngữ, kích thích từ trường xuyên sọ.

Rối loạn hoạt động chức năng sau một tổn thương não khu trú được quyết định bởi vị trí và phạm vi nhu mô bị tổn thương. Sự hồi phục phụ thuộc vào khả năng thích ứng của vùng não không bị tổn thương, nhất là khu vực vỏ não, và các thành phần không bị ảnh hưởng trong mạng lưới hoạt động chức năng. Ở các bệnh nhân bị thất ngôn sau nhồi máu não hoặc do các tổn thương khu trú khác, ví dụ: u não, sự bảo tồn hồi một thùy thái dương (STG) hoặc sự tái hòa hợp về chức năng của khu vực này có tầm quan trọng rất lớn đối với khả năng hồi phục các thiếu sót thần kinh hoặc đối với sự tiến triển bệnh thuận lợi. Vai trò của khu vực ưu thế ngôn ngữ và sự tham gia của nó trong mạng lưới ngôn ngữ có thể chứng minh được qua các phương pháp chẩn đoán hình ảnh chức năng [1, 2]. Các phương pháp này có thể cho thấy hậu quả của các tổn thương những khu vực chức năng. Trong các xét nghiệm này, bất thường trong cách thức hoạt hóa đã được xác định đối với một số rối loạn ngôn ngữ khác nhau [3, 4]. Sự tái hoạt hóa khu vực STG của thùy thái dương trong các lần chụp PET khác nhau liên quan tới sự tiến triển thuận lợi. Sự hoạt hóa các khu vực não chức năng khác hoặc khu vực đồng danh bên bán cầu đối diện có thể tạo nên một số cải thiện [4-6], nhưng không bao giờ khẳng định được sự hồi phục toàn vẹn của ngôn ngữ [7, 8].

Nguyên lý của các nghiên cứu sự hoạt hóa

Nhu cầu năng lượng của não rất cao và phụ thuộc hoàn toàn vào quá trình oxy hóa glucose. Glucose được chuyển hóa trong thân tế bào thần kinh chủ yếu để phục vụ các hoạt động chức năng thực vật của bản thân nơ ron như dẫn truyền của sợi trục, sinh tổng hợp axit nucleic, protein, lipid cũng như các quá trình cần tiêu tốn năng lượng nhưng không liên quan trực tiếp đến điện thế hoạt động. Do vậy, nhu cầu năng lượng của thân tế bào thần kinh tương đối thấp và không bị ảnh hưởng bởi sự hoạt hóa chức năng của nơ ron [9]. Phần lớn sự tiêu tốn năng lượng dành cho việc dẫn truyền tín hiệu, chủ yếu là sự lan truyền của điện thế hoạt động và di chuyển của dòng ion ở màng sau synap. Điều này có thể chiếm tới 87% tổng số năng lượng tiêu thụ và chỉ có 13% năng lượng được dùng để duy trì điện thế nghỉ của màng tế bào [10]. Tốc độ tiêu thụ glucose của thân nơ ron không bị ảnh hưởng bởi sự hoạt

hóa chức năng trong khi đó những sự gia tăng trong hoạt động chuyển hóa (và của dòng máu não) gây ra bởi sự hoạt hóa chức năng lại chỉ giới hạn ở những khu vực giàu synap như: vùng kết thần kinh, nơi chứa các đầu mút của sợi trục, các sợi nhánh, và các tế bào hình sao bao quanh synap [11]. Mức độ của sự gia tăng này liên quan tuyến tính với tần số của các điện thế hoạt động ở các sợi hướng tâm. Sự gia tăng chuyển hóa và lưu lượng máu ở các vùng phóng chiếu xảy ra không liên quan tới việc dẫn truyền đó có tác dụng hoạt hóa hay ức chế. Chỉ ở khu vực nằm cuối đường dẫn truyền thì việc sử dụng glucose (cũng như lưu lượng máu) sẽ bị giảm nếu đường dẫn truyền có tác dụng ức chế và tăng lên nếu đường dẫn truyền có tác dụng hoạt hóa.

Việc sơ đồ hóa hoạt động của nơ ron trong não có thể thực hiện được nhờ sự lượng hóa tốc độ chuyển hóa glucose của các khu vực trong não (rCMRGlc), như đã giới thiệu trong các thử nghiệm điện quang tự động của tác giả Sokoloff [9] và được tác giả Reivich và cộng sự điều chỉnh trong phim chụp PET ở người [12]. Hiện nay, việc sơ đồ hóa hoạt động chức năng, như đã sử dụng ở nhiều nơi, chủ yếu dựa trên đáp ứng huyết động học do người ta thừa nhận có mối liên hệ chặt chẽ giữa quá trình chuyển hóa năng lượng và lưu lượng dòng máu. Trong khi người ta nhận thấy sự gia tăng lưu lượng máu liên quan chặt chẽ với việc tiêu thụ glucose trong quá trình hoạt hóa của nơ ron thì sự gia tăng tiêu thụ oxy lại bị trì hoãn một cách đáng kể, dẫn tới giảm phân xuất oxy trong quá trình hoạt hóa [13]. PET phát hiện được, và nếu cần, thì có thể lượng hóa những thay đổi của lưu lượng máu não (CBF) và CMRGlc trong những trạng thái hoạt hóa khác nhau của nhu mô não. Các giá trị của CBF và CMRGlc tại khu vực thể hiện hoạt động của nhu mô não ở một trạng thái hoặc khi thực hiện một nhiệm vụ nhất định và khi bị kích thích so với trạng thái nghỉ ngơi. Các sơ đồ mã hóa theo màu sẽ được ghi cùng với những hình ảnh của não. Nhờ hoạt tính phóng xạ của các chất đánh dấu, những nghiên cứu về hoạt hóa bằng phim PET được giới hạn ở 12 liều chất đánh dấu O^{15} , 12 phim về lưu lượng, hoặc 2 liều chất đánh dấu F^{18} , 2 phim về sự chuyển hóa. Đối với các nghiên cứu về sự tiêu thụ glucose, phải cân nhắc đến thời gian để đạt sự cân bằng về chuyển hóa (20-40 phút), cũng như khoảng thời gian để các chất

đồng vị phân rã giữa các lần chụp (đối với F^{18} là 108 phút và đối với O^{15} là 2 phút).

Phim chụp cộng hưởng từ chức năng (fMRI) đo các tín hiệu dựa trên giá trị từ tính của haemoglobin đã oxy hóa và không oxy hóa. Các tín hiệu này được gọi là tín hiệu phụ thuộc nồng độ oxy máu (BOLD). Việc đo các tín hiệu này sẽ dự tính những thay đổi của lượng oxy sẵn có trong máu [14]. Điều này có nghĩa là chủ yếu chỉ ghi được lượng deoxyhemoglobin trong các mạch máu nhỏ, và việc này phụ thuộc vào lưu lượng máu động mạch bão hòa oxy (CBF), lưu lượng oxy đến các mô ($CMRO_2$) và thể tích máu não (CBV) [15]. Mức độ thay đổi trong cường độ tín hiệu liên quan đến các trạng thái nghỉ ngơi được mã hóa theo màu để tạo nên các hình ảnh cộng hưởng từ chức năng. Các hình ảnh này sẽ vẽ sơ đồ các thay đổi trong hoạt động chức năng của não. Sơ đồ này sẽ ghép lên trên các hình ảnh về giải phẫu não. Việc này tạo nên độ phân giải về không gian của fMRI khoảng 1-3mm và độ phân giải về thời gian khoảng 10 giây. Do fMRI không liên quan đến quá trình ion hóa chất phóng xạ nên xét nghiệm này được sử dụng không hạn chế ở người khỏe mạnh, cho phép thu nhận tín hiệu nhanh hơn và việc chuẩn bị xét nghiệm linh hoạt hơn. Xét nghiệm này trở thành phương pháp chẩn đoán hình ảnh chức năng chủ đạo. PET có một số ưu điểm như đánh giá đặc hiệu về sinh lý, lượng hóa tốt hơn, tỷ suất signal to noise tốt hơn, ít nhiễu hơn, cho các giá trị tham khảo và hoạt hóa thực tế. Những điều này ủng hộ việc sử dụng liên tục xét nghiệm này nhất là trong các bệnh cảnh lâm sàng phức tạp và phối hợp với các kỹ thuật kích thích đặc biệt như kích thích từ trường xuyên sọ (TMS).

Sự hoạt hóa ngôn ngữ ở người khỏe mạnh

Khả năng hiểu và biểu đạt ngôn ngữ thường nằm trên bán cầu ưu thế ở hầu hết các cá nhân. Ngoại trừ một số trường hợp ngoại lệ, bán cầu ưu thế là bán cầu trái ở người thuận tay phải trong khi đó những người thuận tay trái thì vùng ngôn ngữ có thể nằm trên một trong hai bán cầu hoặc thậm chí có ở cả hai bán cầu [16, 17]. Ngoài sự ưu thế về ngôn ngữ, các chi tiết về định khu giải phẫu của vùng ngôn ngữ vận động và giác quan (vùng Broca và Wernicke (Hình 1)) có thể thay đổi một cách đáng kể thậm chí giữa những người bình thường. Có rất nhiều cách thức hoạt hóa ngôn

ngữ khác nhau được ứng dụng đối với việc định khu chức năng ngôn ngữ bằng PET hoặc fMRI [1, 2, 18, 19] tạo nên nhiều dữ liệu mâu thuẫn nhau [20].

Để phân tích triệu chứng thất ngôn sau đột quỵ hoặc do u não nên áp dụng một phương pháp đơn giản [2]: quá trình xử lý những từ được nghe thấy sẽ hoạt hóa hồi thái dương trên cả hai bên, các khu vực thái dương sau, thái dương đỉnh, khu vực thái dương trước dưới. Để tạo thành ngôn ngữ, hoạt động trong khu vực rãnh thái dương sau trên và vỏ não thái dương sau dưới bên trái được gia tăng. Hoạt động trong các rãnh thái dương sau trên được gia tăng hơn nữa nếu lặp lại các từ hoặc chuỗi các từ. Ngược lại, vỏ não thái dương sau dưới bên trái, bên cạnh khu vực ngữ nghĩa của hồi thoi giữa được hoạt hóa bởi sự trôi chảy của từ. Khu vực này tham gia vào việc tạo từ vựng của ngôn ngữ. Quá trình phát âm sẽ hoạt hóa phía trước của thùy đảo bên trái và vùng ranh giới hồi nắp trán. Khả năng lưu giữ âm vị đòi hỏi sự toàn vẹn và thống nhất của phía trước thùy đảo/ hồi nắp, và rãnh thái dương sau trên hoặc hồi thái dương sau dưới bên trái. Cuối cùng, vỏ não vận động giác quan hai bên được hoạt hóa để kiểm soát phần vận động trong quá trình tạo ngôn ngữ. Việc nghe thấy câu trả lời sẽ làm tăng sự hoạt hóa hồi thái dương trên.

Các khu vực này cũng tham gia trong quá trình xử lý chữ viết. Đọc sẽ hoạt hóa chọn lọc hồi lồi và hồi thoi sau. Các hồi này cũng tham gia nhận biết tranh vẽ. Đối với khả năng đọc, vỏ não thị giác và vùng rãnh thái dương sau trên được hoạt hóa. Việc này góp phần vào sự toàn vẹn và thống nhất về chức năng trong hệ thống ngôn ngữ. Theo mô hình này, chức năng của vùng Wernicke nằm ở phần trên của rãnh thái dương sau trên. Phần trước thùy đảo (không phải khu vực Broca) chịu trách nhiệm việc phát âm. Hồi góc tham gia vào việc kết nối ngữ nghĩa và không tham gia nhận biết các chữ. Chức năng nhận biết nghĩa của các từ nằm ở hồi thái dương giữa và dưới bên trái. Việc đọc và nhớ lại tên sẽ hoạt hóa hồi thái dương sau dưới. Đối với các chức năng này và cả đối với mức độ trầm trọng của tổn thương chức năng, thứ bậc của các khu vực trong mạng lưới và sự ưu thế của các khu vực vỏ não bên trái có tầm quan trọng rất lớn [21]. Sự ưu thế được thể hiện và được tạo nên bằng sự ức chế qua thể trai và qua đường bên [22, 23].

Cần luôn nhớ rằng tất cả các chức năng ngôn ngữ thông thường, những chức năng này thường phức tạp và đòi hỏi sự thống nhất của một số chức năng khác nhau, sẽ hoạt hóa phần lớn các thành phần trong hệ thống cả hai bên. Ví dụ: việc nhớ lại các danh từ và động từ sẽ hoạt hóa phần lớn khu vực lưng giữa của vỏ não trước trán bên trái, phần trước hồi khuy cũng như khu vực vận động phụ. Việc xử lý các kết nối có ý nghĩa sẽ hoạt hóa hồi thái dương giữa bên trái, cực thái dương hai bên cũng như khu vực trước trán bên trái. Nghe, xử lý các từ và tạo ra các động từ liên quan đến từ nghe thấy liên quan đến một hệ thống bao gồm hồi nắp, thể tam giác của phần dưới thùy trán bên trái, phần sau rãnh thái dương cho tới planum temporale, phần trước của hồi thái dương dưới bên trái. Trong hệ thống này, thậm chí một số phần của tiểu não và hạch nền cũng được hòa nhập vào [24]. Các hình thức hoạt hóa phức tạp này liên quan đến rất nhiều khu vực khác nhau nên sẽ làm rối loạn khả năng dự đoán mức độ trầm trọng và sự hồi phục của các rối loạn ngôn ngữ do đột quỵ hoặc do các tổn thương não khu trú khác.

Thất ngôn sau đột quỵ

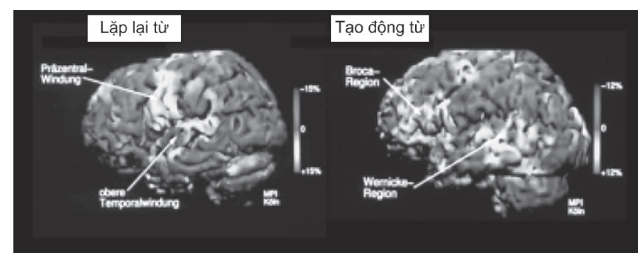
Thất ngôn là một triệu chứng nặng của đột quỵ và là nguyên nhân chính gây rối loạn chức năng. Theo ước tính trên 20% bệnh nhân đột quỵ bị thất ngôn. 10-18% những người sống sót sau đột quỵ bị di chứng rối loạn ngôn ngữ [25]. Hầu hết bệnh nhân bị thất ngôn do một tổn thương não cấp, không tiến triển, như trong trường hợp đột quỵ hoặc chấn thương sọ não, thường hồi phục ở một mức độ nào đó sau khi bị tổn thương vài ngày, vài tháng hoặc thậm chí vài năm. Khả năng hồi phục rất khác nhau, dao động từ những hồi phục rất kín đáo, khó nhận thấy đến mức hồi phục gần như hoàn toàn, chỉ còn thất ngôn rất nhẹ do một tổn thương đột quỵ nhỏ dưới vỏ. Người ta cũng biết rõ rằng những cải thiện về ngôn ngữ không chỉ thấy ở những bệnh nhân được phục hồi chức năng mà còn gặp ở những bệnh nhân không có bất cứ phương pháp điều trị đặc hiệu nào.

Rối loạn lưu lượng máu và chuyển hóa tại khu vực đối với mức độ trầm trọng và sự tồn tại dai dẳng của các rối loạn ngôn ngữ.

Các nghiên cứu sự chuyển hóa glucose sau đột quỵ [26] đã chứng minh các rối loạn chuyển hóa

bán cầu cùng bên do tổn thương và trong bán cầu đối bên do sự bất hoạt chức năng (mất liên hệ chức năng thần kinh) [27]. Hầu hết các nghiên cứu được thực hiện trên người thuận tay phải với ưu thế ngôn ngữ nằm trên bán cầu trái. Khu vực thái dương, đỉnh trái, và nhất là hồi góc, hồi trên viền, hồi thái dương trên (STG) mặt bên và ngang thường hay bị tổn thương. Mức độ tổn thương liên quan đến độ trầm trọng của thất ngôn [28, 29]. Ngược lại, sự rối loạn chuyển hóa ở các cấu trúc dưới vỏ liên quan chủ yếu đến sự thuần thục của ngôn ngữ và các khía cạnh của hành vi, nhưng không liên quan đến mức độ trầm trọng của thất ngôn [30]. Ở các bệnh nhân bị thất ngôn chỉ do đột quỵ dưới vỏ. Các thăm dò thực hiện trong giai đoạn bán cấp sau đột quỵ cho thấy sự tương quan đáng kể đối với khả năng ngôn ngữ được đánh giá trong quá trình theo dõi sau 2 năm [34]. Các rối loạn ngôn ngữ tiếp nhận tương quan với rCMRGlc ở vỏ não thái dương trái và sự thuần thục của từ tương quan với rCMRGlc ở vỏ não trước trán bên trái. Các kết quả này cho thấy nếu các rối loạn hoạt động chức năng được đánh giá sớm sau khi đột quỵ bằng rCMRGlc ở các khu vực não liên quan đến ngôn ngữ sẽ có giá trị dự báo sự tiến triển của thất ngôn sau này. Tuy nhiên, không chỉ bất hoạt chức năng (mất liên hệ chức năng thần kinh) mà mất các nơ ron cũng góp phần gây ra những thay đổi về tưới máu và chuyển hóa trong khu vực cạnh ổ nhồi máu. Tình trạng vùng nhu mô bao quanh ổ nhồi máu có thể ảnh hưởng tới sự hồi phục của từng cá nhân. Trong bối cảnh này, cần lưu ý rằng việc tái tưới máu sớm cho một số khu vực nhất định có thể khôi phục các chức năng bị rối loạn, như đã chứng minh đối với sự hồi phục khả năng gọi tên thông qua việc tái tưới máu cho một số khu vực quan trọng như BA27, BA 44/45 (Broca), và BA 22 (Wernicke) [35].

Các phương thức hoạt hóa trên nhóm chứng thuận tay phải



Hình 1: Hoạt hóa dòng máu bằng "nhắc lại từ" (bên trái); và "tạo động từ" ở những người khỏe mạnh, thuận tay phải.

Các thay đổi trong cách thức hoạt hóa đối với khả năng hồi phục chức năng ngôn ngữ

Trên cơ sở này, không có gì ngạc nhiên khi các bệnh nhân bị thất ngôn nặng sau đột quy, hoạt động chuyển hóa ở phần bán cầu não nằm ngoài ổ nhồi máu thấp hơn đáng kể những người có sự hồi phục tốt hơn về ngôn ngữ đã cho thấy trong giai đoạn thiếu máu rất nhiều nơ ron ở khu vực bên ngoài trung tâm ổ nhồi máu đã mất đi [36]. Bên cạnh đó, hoạt động chức năng của mạng lưới thần kinh bị giảm đi ở những bệnh nhân có sự tiến triển bệnh xấu. Trong khi thực hiện nhiệm vụ, những bệnh nhân có sự hồi phục tốt sẽ hoạt hóa chủ yếu các cấu trúc trong bán cầu cùng bên. Cần phải nhớ rằng các triệu chứng của thất ngôn và cả cách thức hoạt hóa sẽ được cải thiện khi khôi phục lưu lượng máu trong khu vực [37].

Một trong những vấn đề trung tâm của nghiên cứu thất ngôn là câu hỏi tại sao có thể hồi phục thất ngôn và những cơ chế của sự hồi phục này là gì. Tập hợp bằng chứng từ các nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu hình ảnh thần kinh của những bệnh nhân thất ngôn cho thấy khả năng hồi phục ở những bệnh nhân thuận tay phải, bán cầu ưu thế ngôn ngữ là bán cầu trái, bao gồm những phần của mạng lưới ngôn ngữ trong bán cầu trái và với phạm vi nhỏ hơn mạng lưới ngôn ngữ trên bán cầu phải không bị tổn thương [38]. Do mạng lưới ngôn ngữ không chỉ giới hạn ở bán cầu ưu thế, vai trò của bán cầu phải sau nhồi máu đã được giải quyết trong một số nghiên cứu. Nhìn chung, trong giai đoạn bán cấp của nhồi máu, bán cầu phải của bệnh nhân được hoạt hóa nhiều hơn khi hoạt hóa chức năng ngôn ngữ so với người bình thường nếu thực hiện cùng một nhiệm vụ [6, 39-41]. Mặc dù có các đáp ứng như trên của hồi thái dương trên (STG) bên phải ở các bệnh nhân thất ngôn Wernicke [6, 42] và của hồi trán dưới (IFG), nhưng sự khôi phục ngôn ngữ thường chỉ đạt được khi các khu vực thuộc thùy thái dương trái được bảo tồn và có thể tái hòa nhập vào mạng lưới hoạt động chức năng [8]. Riêng chức năng cơ bản như lặp lại từ có vẻ được thực hiện chỉ nhờ sự hoạt hóa bán cầu phải là đủ [43]. Dựa vào nghiên cứu trên các bệnh nhân thất ngôn, Belin và cộng sự [44] đã gợi ý sự gia tăng hoạt hóa trong bán cầu phải có thể là dấu ấn của những lỗi trong quá trình hồi phục do kém thích ứng hoặc do sự rối loạn

việc kiểm soát liên bán cầu trong mạng lưới thần kinh. Sự hồi phục ngôn ngữ trong những tháng ngay sau khi thất ngôn thường đi kèm với sự thoái triển của hiện tượng bất hoạt (mất liên hệ chức năng thần kinh) ở những khu vực không bị tổn thương cấu trúc, nhất là trong bán cầu phải [26, 41]. Sự hoạt hóa bán cầu phải sau khi thùy trán và thái dương trái bị tổn thương không liên quan đến mức độ hồi phục [45] nhưng có thể phản ánh việc ức chế qua thể chai là một sự sắp xếp lại sai sót của tế bào thần kinh hơn là sự bù trừ về mặt chức năng [40]. Mặc dù não sử dụng các khu vực trên bán cầu phải để xử lý ngôn ngữ khi bán cầu trái bị tổn thương [46], nhưng các nghiên cứu về tiến triển bệnh đã cho thấy phương pháp này kém hiệu quả hơn việc sửa chữa lại mạng lưới thần kinh liên quan đến ngôn ngữ ở người trưởng thành [23].

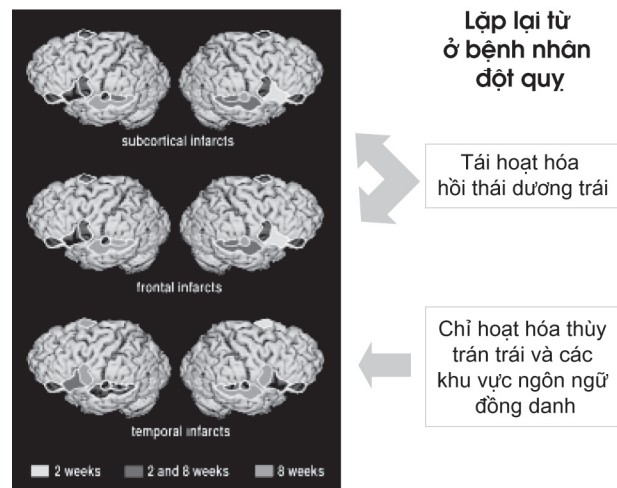
Các thay đổi cách thức hoạt hóa khi lặp lại các từ trong giai đoạn sau nhồi máu não thường liên quan đến sự hồi phục của thất ngôn sau đột quy [4]. Việc nhắc lại các từ đã tăng lưu lượng máu của 10 người bình thường hơn 10% so với lúc nghỉ ngơi ở cả hai hồi thái dương trên, tăng 5-10% ở vùng cực thái dương và hồi Heschl hai bên và phần thấp của hồi trung tâm bên trái, tăng < 5% ở vùng Broca. Quy trình xét nghiệm này được ứng dụng cho 23 bệnh nhân bị nhiều loại thất ngôn khác nhau. Các thay đổi hình thái được xác định trên phim cộng hưởng từ MRI / cắt lớp vi tính (CT) và bệnh nhân được phân nhóm theo vị trí tổn thương. Nghiên cứu hoạt hóa bằng PET được thực hiện trong giai đoạn bán cấp khoảng 2 tuần sau đột quy và nhắc lại 6 tuần sau đó. Trên phim MRI ghép cặp, các khu vực cần nghiên cứu được xác định trong 14 cấu trúc khác nhau của mạng lưới thần kinh liên quan đến ngôn ngữ ở cả hai bên. Ba nhóm bệnh nhân thất ngôn khác nhau có phương thức hoạt hóa khác nhau trong giai đoạn cấp và mãn tính. Sự cải thiện của họ hoàn toàn khác nhau: trong khi các bệnh nhân bị nhồi máu dưới vỏ và vùng trán có cải thiện đáng kể trong các trắc nghiệm còn các bệnh nhân nhồi máu vùng thái dương cải thiện rất ít. Những khác biệt trong cải thiện các thiếu sót về ngôn ngữ được phản ánh bằng các cách thức hoạt hóa khác nhau trong giai đoạn sau đột quy [hình 2]. Nhóm bệnh nhân nhồi máu thùy trán và dưới vỏ có cải thiện đáng kể và hoạt hóa khu vực hồi trán dưới và hồi thái

đương trên ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu và hồi phục hoạt hóa của hồi thái dương trên bên trái trong quá trình theo dõi. Nhóm nhồi máu vùng thái dương chỉ cải thiện khả năng hiểu từ. Nhóm này có sự hoạt hóa vùng Broca bên trái và diện vận động phụ và hoạt hóa hồi trước trung tâm hai bên cũng như hồi thái dương trên bên phải khi theo dõi, nhưng không thể hoạt hóa lại hồi thái dương trên bên trái. Các cách thức hoạt hóa khác nhau cũng thể hiện rất rõ khi các bệnh nhân bị nhồi máu dưới vỏ và thùy trán được nhóm lại với nhau theo mức độ hồi phục: những bệnh nhân có giảm sút trong trắc nghiệm Token trên 50% có thể hoạt hóa hồi thái dương trên bên trái còn những người tiến triển không thuận lợi không thể làm được điều này. Cách thức hoạt hóa lại có thể gặp ở một số bệnh nhân ít hơn [5, 47]. Một nghiên cứu gần đây bằng chụp fMRI lặp lại nhiều lần song song với các trắc nghiệm ngôn ngữ từ giai đoạn cấp đến giai đoạn mãn tính đã chứng minh cách thức hoạt hóa tương tự [41]. Tất cả 14 bệnh nhân hồi phục trên lâm sàng, được chứng minh qua các trắc nghiệm về thất ngôn. Trong giai đoạn cấp (trung bình: 1,8 ngày sau đột quỵ), phân tích nhóm đã chứng minh có sự hoạt hóa rất ít các cấu trúc ngôn ngữ không bị nhồi máu não của bán cầu trái. Trong giai đoạn bán cấp (12,1 ngày sau đột quỵ) có sự gia tăng hoạt hóa rất nhiều trong hệ thống ngôn ngữ hai bên, cao nhất ở khu vực đồng danh với vùng Broca trên bán cầu phải. Trong giai đoạn mãn tính (1321 ngày sau đột quỵ), sự hoạt hóa bình thường trở lại với hiện tượng đảo chiều sang các khu vực trên bán cầu trái. Việc tổ chức lại các khu vực phụ trách ngôn ngữ tương quan chặt với sự cải thiện của thất ngôn. Khả năng bình thường hóa phản ánh sự hồi phục và thống nhất của hệ thống ngôn ngữ.

Hiệu quả của việc điều trị thất ngôn sau đột quỵ

Trong khi hiệu quả của vật lý trị liệu trên sự cải thiện các thiếu sót cảm giác vận động không phải bàn cãi thì hiệu quả của liệu pháp ngôn ngữ còn gây nhiều tranh cãi, do nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm được điều trị và không điều trị [48, 49]. Nhiều thử nghiệm đã được thực hiện để tăng cường sự hồi phục thất ngôn với sự bổ sung liệu pháp dược lý, nhưng chỉ một số nghiên cứu đã chứng minh có hiệu quả như

nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng của Walker-Batson và cộng sự [50] đã thấy sự gia tăng đáng kể điểm số ở các bệnh nhân được điều trị bằng dextroamphetamin trước khi sử dụng liệu pháp ngôn ngữ so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt lại không có ý nghĩa thống kê khi theo dõi sau 6 tháng. Tương tự như vậy, donepezil chỉ cải thiện hiệu quả của liệu pháp ngôn ngữ một cách tạm thời [51]. Một tổng kết quy mô lớn của Cochrane [52] đã xác định piracetam là thuốc duy nhất có tác dụng đáng kể trên hồi phục ngôn ngữ. Hiện tượng này cũng được chứng minh trong một nghiên cứu đa trung tâm quy mô lớn [53].



Hình 2: Các phương thức hoạt hóa ở những bệnh nhân bị đột quỵ bán cầu trái ở thời điểm 2 đến 8 tuần sau đột quỵ. Trong trường hợp nhồi máu não thùy trán và dưới vỏ, các khu vực thuộc thùy thái dương trái được tái hoạt hóa và việc này tương quan với khả năng hồi phục chức năng ngôn ngữ tốt hơn. Theo Heiss và cộng sự [4]

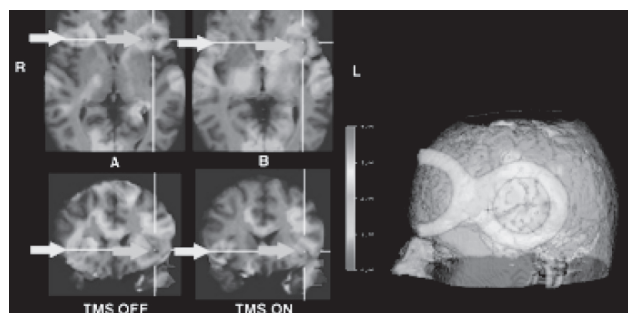
Để trả lời cho câu hỏi liệu hiệu quả của piracetam có được phản ánh thông qua sự thay đổi cách thức hoạt hóa, chúng tôi đã thực hiện một nghiên cứu trên 24 bệnh nhân bị thất ngôn sau đột quỵ [54]. Tất cả bệnh nhân được dùng liệu pháp ngôn ngữ và được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm sử dụng placebo hoặc piracetam 2,4 g x 2 lần. Theo kết quả của các trắc nghiệm về thất ngôn, nhóm dùng piracetam có kết quả tốt hơn đáng kể, nhất là kết quả của các trắc nghiệm đánh giá ngôn ngữ tự phát trong khi nhóm placebo chỉ cải thiện đối với trắc nghiệm Token, đọc, viết và hiểu ngôn ngữ. Sự cải thiện này còn được phản ánh qua những khác biệt

trong cách thức hoạt hóa. Điều này rất ấn tượng. Trong nhóm sử dụng piracetam, sự gia tăng hoạt hóa xảy ra ở hồi thái dương 4 bên trái, ở thể tam giác của hồi trán dưới (IFG) bên trái và hồi thái dương sau trái sau điều trị khi so với các kết quả ban đầu trong khi IFG bên phải có xu hướng giảm hoạt hóa. Nhóm dùng placebo chỉ cho thấy sự gia tăng hoạt hóa ở khu vực phụ trách phát âm bên trái, phần dưới của hồi trung tâm là nơi chỉ huy vận động nguyên phát của miệng, lưỡi, hầu. Có thể kết luận từ các thử nghiệm có đối chứng và nghiên cứu của chúng về cách thức hoạt hóa là piracetam, dùng bổ sung với liệu pháp ngôn ngữ, sẽ cải thiện một số chức năng ngôn ngữ và tác dụng này thường gắn liền với tăng lưu lượng máu ở các khu vực vỏ não chức năng của bán cầu trái. Điều này một lần nữa lại cho thấy vai trò quan trọng của các khu vực được hoạt hóa trên bán cầu trái đối với sự hồi phục của chức năng ngôn ngữ. Các nghiên cứu khác về chẩn đoán hình ảnh đối với các phương pháp điều trị thất ngôn riêng rẽ trên một số ít bệnh nhân đã không chứng minh được những thay đổi trong cách thức hoạt hóa trên phim fMRI [bản tổng kết trong tài liệu tham khảo số 55].

Sự kết hợp kích thích từ trường xuyên sọ (rTMS) với phương pháp chẩn đoán hình ảnh được hoạt hóa.

rTMS là một thủ thuật không xâm phạm nhằm tạo nên các dòng điện ở những khu vực khác nhau của não [56]. Tùy thuộc vào cường độ, tần số và thời gian tồn tại của dòng điện mà có thể dẫn đến sự gia tăng hoặc suy giảm thoáng qua đối với khả năng kích thích của vùng vỏ não bị tác động. Sự gia tăng thể tích máu não (CBV) ở những khu vực ngôn ngữ đồng danh bên bán cầu đối diện khi chụp fMRI ở những bệnh nhân thất ngôn đã chỉ ra sự hoạt hóa quá mức các khu vực phụ trách ngôn ngữ bên phải [57]. Sự hoạt hóa quá mức của bán cầu phải thể hiện sự kém thích nghi, như tác giả Belin và cộng sự [44] và tác giả Rosen cùng cộng sự [38] đã nêu ra trước đây trong các nghiên cứu của họ trên các bệnh nhân thất ngôn mãn tính. Sự hoạt hóa các khu vực ngôn ngữ đồng danh trên bán cầu phải có thể coi như hậu quả của sự giảm ức chế qua thể trai do tổn thương các khu vực chuyên biệt về ngôn ngữ [23].

Hiệu quả của rTMS đối với phương thức hoạt hóa bằng việc tạo động từ



Hình 3: Hiệu quả của rTMS đối với phương thức hoạt hóa bằng việc tạo động từ. Phương thức hoạt hóa (A), vị trí cuộn từ (D) trên hình ảnh 3D. Các ảnh ba chiều cho thấy sự hoạt hóa của hồi trán dưới bên trái trong quá trình tạo động từ (mũi tên đỏ); Các hình ảnh (C) cho thấy rõ ràng sự giảm hoạt hóa bên trái (mũi tên xanh lá cây) và tăng hoạt động bên phải (các mũi tên vàng) trong khi dùng rTMS. Theo Thiel và cộng sự [58].

Cả hai loại ức chế, ức chế theo đường bên trên bán cầu cùng bên và ức chế qua thể trai đối với bán cầu đối diện có thể chứng minh được khi làm đồng thời các xét nghiệm về sự hoạt hóa như PET hoặc rTMS [58]. Trên 6 nam giới tình nguyện bình thường, vùng Broca, được xác định nhờ sự hoạt hóa tối đa trong khi tạo động từ ở hồi trán dưới bên trái, được kích thích bằng rTMS để can thiệp vào hoạt động chức năng ngôn ngữ bình thường. Ở trạng thái nghỉ, rTMS làm giảm lưu lượng máu trên bán cầu cùng bên và đối bên. Trong khi tạo ra các động từ, lưu lượng máu não tại khu vực dưới cuộn dây từ trường bị giảm khi dùng rTMS, nhưng lại gia tăng lưu lượng máu ở khu vực nằm ngoài cuộn từ trường trên bán cầu cùng bên và trên khu vực đồng danh của bán cầu đối diện (hình 3).

Hiệu quả của rTMS thường gắn với sự kéo dài thời gian tiềm tàng của phản ứng đối với kích thích lời nói. Vai trò của sự hoạt hóa trên bán cầu phải có thể thăm dò được bằng cách phối hợp rTMS với phương pháp chẩn đoán hình ảnh chức năng, ví dụ: chụp PET [59]. Phương pháp này được sử dụng ở 11 bệnh nhân bị thất ngôn ở thời điểm 2 tuần sau khi nhồi máu khu vực động mạch não giữa bên trái [60]. Các vị trí kích thích rTMS được lựa chọn theo sự hoạt hóa tối đa dòng máu não trong khu vực IFG hai bên. Trong số các bệnh nhân này, ba hoạt hóa IFG bên trái và tám hoạt hóa IFG hai bên. rTMS (với tần số 4Hz trong 20 giây) đã làm tăng thời gian tiềm tàng của phản ứng hoặc tỷ lệ lỗi trong khi tạo từ ở 5 bệnh

nhân với sự hoạt hóa IFG bên phải. Điều này đã chỉ ra một chức năng ngôn ngữ quan trọng. Đối với sự thuần thục của ngôn ngữ, các bệnh nhân này có kết quả thấp hơn các bệnh nhân chỉ có tác dụng của rTMS trên vùng IFG bên trái, gợi ý khả năng bù trừ của các khu vực trong mạng lưới bên phải. Các kết quả này được ủng hộ bằng nghiên cứu trên các bệnh nhân u não [61]. Ở các bệnh nhân rTMS không có tác dụng trên bán cầu phải thì có sự tương quan đáng kể giữa ưu thế bán cầu và kết quả các trắc nghiệm ngôn ngữ trong khi những người có tác dụng này thì kết quả các trắc nghiệm ngôn ngữ tương đương với nhóm chứng. Kết quả này đã cho thấy ở một số bệnh nhân bị u não bán cầu trái thì sự tiến triển chậm của tổn thương sẽ dẫn đến hiện tượng dịch chuyển chức năng ngôn ngữ sang bán cầu phải. Bán cầu này sẽ bù trừ các khiếm khuyết của bán cầu trái.

Sự tổ chức theo thứ bậc đối với việc hồi phục

Các động lực đối với sự hồi phục chức năng ngôn ngữ ở những bệnh nhân sau đột quy và các bệnh nhân bị u não bán cầu trái gợi ý nhiều cơ chế bù trừ khác nhau đối với một tổn thương trong mạng lưới hoạt động chức năng. Cho dù có sự hạn chế về số lượng nghiên cứu dọc, sự không thuần nhất về loại thất ngôn của các bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, và những khác biệt trong phương pháp hoạt hóa và kích thích [62], nhưng có thể đưa ra thứ bậc của sự hồi phục dựa trên các số liệu sau đây [21]:

- Tốt nhất, hồi phục hoàn toàn thường chỉ đạt được khi khôi phục lại được cách thức hoạt hóa cũ trong mạng lưới thần kinh trên bán cầu ưu thế. Điều này chỉ có thể xảy ra sau một tổn thương nhỏ ảnh hưởng tới một khu vực ít có chức năng quan trọng cho phép tái tạo lại hoạt động chức năng của các thành phần liên kết chính trong mạng lưới thần kinh.
- Nếu các trung tâm chức năng nguyên thủy bị tổn thương thì sẽ gây hoạt hóa các khu vực xung quanh tổn thương do giảm ức chế qua đường bên; Sự bù trừ liên bán cầu này liên quan đến các trung tâm thứ cấp của mạng lưới thần kinh cùng bên và là cơ sở của sự cải thiện chức năng ngôn ngữ không toàn vẹn nhưng có thể chấp nhận được.
- Nếu các thành phần của mạng lưới thần kinh cùng bên bị tổn thương nặng, giảm ức chế

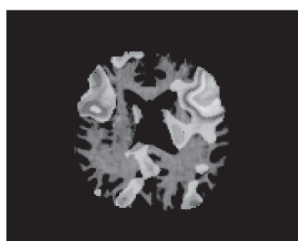
qua thể trai sẽ gây hoạt hóa các khu vực đồng danh bên đối diện. Sự bù trừ liên bán cầu này, liên quan tới các khu vực đồng danh với khu vực tổn thương trên bán cầu bên đối diện, sẽ góp phần cải thiện hoạt động chức năng. Điều này phụ thuộc mức độ dịch chuyển về mặt chức năng giữa các bán cầu, nhưng thường không hiệu quả như sự bù trừ trong một bán cầu. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân có tổn thương não tiến triển chậm và có thể không có sự ưu thế bán cầu rõ nét trong mạng lưới chức năng thì chức năng ngôn ngữ có thể dịch chuyển hoàn toàn sang bán cầu phải. Trong các trường hợp này, khả năng về ngôn ngữ vẫn được bảo tồn và có thể hồi phục hoàn toàn mặc dù có tổn thương bán cầu trái (là bán cầu ưu thế trước đó).

Khái niệm sự khác biệt về hiệu quả của việc bù trừ liên bán cầu và bù trừ trong một bán cầu có thể tiến xa hơn một bước. Bất hoạt khu vực đối bên (khu vực này không bị tổn thương) bằng rTMS có thể được sử dụng để điều hòa sự tương tác có tác dụng ức chế. Trong một nghiên cứu bước đầu ở những bệnh nhân thất ngôn tại thời điểm 5-11 năm sau đột quy, tác giả Naeser và cộng sự đã thấy có sự cải thiện liên tục và đáng kể khả năng gọi tên các bức tranh trong các trắc nghiệm được thực hiện 2 tháng sau hàng loạt đợt kích thích rTMS tần số 1Hz trong 20 phút, 10 lần một đợt để xóa hoạt động của khu vực đồng danh với vùng Broca trên bán cầu phải (thể tam giác bên phải, phần sau). Các tác giả công nhận rằng rTMS làm giảm sự kích thích của khu vực BA 45 bên phải và khu vực này lại điều hòa hoạt động của mạng lưới ngôn ngữ trên hai bán cầu. Kết quả này gợi ý rằng thậm chí trong giai đoạn mãn tính của các bệnh nhân thất ngôn, sự hoạt hóa quá mức của bán cầu đối diện (do mất ức chế qua thể trai, hậu quả của tổn thương bán cầu ưu thế) vẫn có thể giảm hoặc mất đi sau nhiều đợt dùng rTMS tần số 1 Hz tác động vào phần sau thể tam giác bên phải. Trong một nghiên cứu đang tiến hành, rTMS được phối hợp với liệu pháp ngôn ngữ và hiệu quả của nó được chứng minh qua hình ảnh của các nghiên cứu về sự hoạt hóa của não. Các kết quả ban đầu chỉ ra sự giảm hoạt hóa ở các khu vực ngôn ngữ đồng danh bên phải (Hình 4). Điều này phù hợp với mô hình tương tác, trong đó rTMS có thể không khôi phục chức năng một cách đặc hiệu mà

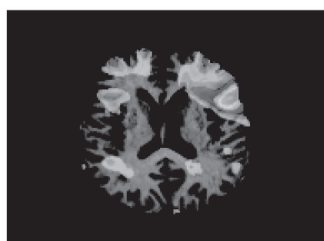
chỉ “làm tăng khả năng chịu đựng của não đối với các thay đổi có tính bù trừ nhằm cải thiện hoạt động chức năng” [64]. Tuy nhiên, hiệu quả lâu dài trên lâm sàng của phương pháp điều trị hỗ trợ mới này đối với thất ngôn vẫn cần được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng với quy mô lớn hơn.

Phương thức hoạt hóa trước và sau điều trị bằng rTMS

Nhóm chứng: điều hòa hướng thượng với việc sử dụng các khu vực ngôn ngữ đồng danh bên phải



Sau điều trị: bình thường hóa cách thức hoạt hóa (Ưu thế bán cầu trái)



Hình 4: Phương thức hoạt hóa trước và sau khi dùng rTMS ở một bệnh nhân thất ngôn do đột quỵ. Trước điều trị (bên trái): điều hòa hướng thượng với việc sử dụng các khu vực ngôn ngữ đồng danh bên phải. Sau điều trị (bên phải): bình thường hóa cách thức hoạt hóa (Ưu thế bán cầu trái).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 1988; 331:585–9.
- Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat* 2000; 197(Part 3): 335–59.
- Wise RJS. Language systems in normal and aphasic human subjects: functional imaging studies and interference from animal studies. *Br Med Bull* 2003; 65:95–119.
- Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol* 1999; 45:430–8.
- Cao Y, Vikingstad EM, George KP, Johnson AF, Welch KMA. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke* 1999; 30:2331–40.
- Weiller C, Isensee C, Rijntjes M et al. Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1995; 37: 723–32.
- Basso A, Gardelli M, Grassi MP, Mariotti M. The role of the right hemisphere in recovery from aphasia. Two case studies. *Cortex* 1989; 25:555–66.
- Gainotti G. The riddle of the right hemisphere's contribution to the recovery of language. *Eur J Disord Commun* 1993; 28:227–46.
- Sokoloff L. Energetics of functional activation in neural tissues. *Neurochem Res* 1999; 24:321–9.
- Laughlin SB, Attwell D. The metabolic cost of neural information: from fly eye to mammalian cortex. *HFSP Workshop 11 – Neuroenergetics*, 2001, pp. 54–64.
- Magistretti PJ. Brain energy metabolism; in Byrne JH, Roberts JL (eds): *From Molecules to Networks*. Amsterdam, Elsevier Academic Press, 2004:67–90.
- Reivich M, Kuhl D, Wolf A et al. The (18 F) fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* 1979; 44:127–37.
- Mintun MA, Lundstrom BN, Snyder AZ, Vlassenko AG, Shulman GL, Raichle ME. Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: theoretical modeling and experimental data. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:6859–64.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:9868–72.
- Turner R, Howseman A, Rees G, Josephs O. Functional imaging with magnetic resonance; in Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC (eds): *Human Brain Function*. San Diego: Academic Press, 1997: 467–86.
- Thiel A, Herholz K, von Stockhausen HM et al. Localization of language-related cortex with 15O-labeled water PET in patients with gliomas. *Neuroimage* 1998; 7:284–95.
- Knecht S, Floel A, Dräger B et al. Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nat Neurosci* 2002; 5:695–9.
- Wise RJ. Language systems in normal and aphasic human subjects: functional imaging studies and inferences from animal studies. *Br Med Bull* 2003; 65:95–119.
- Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:393–402.
- Demonet JF, Fiez JA, Paulesu E, Petersen SE, Zatorre RJ. PET studies of phonological processing: a critical reply to Poeppel. *Brain Lang* 1996; 55:352–79.
- Heiss WD, Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of poststroke aphasia. *Brain Lang* 2006; 98:118–23.
- Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; 272:1791–4.
- Karbe H, Thiel A, Weber-Luxemburger G, Herholz K, Kessler J, Heiss WD. Brain plasticity in poststroke aphasia: what is the contribution of the right hemisphere? *Brain Lang* 1998; 64:215–30.
- Booth JR, Wood L, Lu D, Houk JC, Bitan T. The role of the basal ganglia and cerebellum in language processing. *Brain Res* 2007; 1133:136–44.
- Wade DT, Hower RL, David RM, Enderby PM. Aphasia after stroke: natural history and associated deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:11–6.
- Cappa SF, Perani D, Grassi F et al. APET follow-up study of recovery after stroke in acute aphasics. *Brain Lang* 1997; 56:55–67.
- Feeney DM, Baron JC. Diaschisis. *Stroke* 1986; 17:817–30.
- Metter EJ, Hanson WR, Jackson CA et al. Temporoparietal cortex in aphasia. Evidence from positron emission tomography. *Arch Neurol* 1990; 47:1235–8.
- Karbe H, Herholz K, Szekely B, Pawlik G, Wienhard K, Heiss WD. Regional metabolic correlates of Token test results in cortical and subcortical left hemispheric infarction. *Neurology* 1989; 39:1083–8.
- Metter EJ, Riege WH, Hanson WR, Jackson CA, Kempler D, Van Lancker D. Subcortical structures in aphasia. An analysis based on (18F)-fluorodeoxyglucose, positron emission tomography, and computed tomography. *Arch Neurol* 1988; 45:1229–34.
- Kumar R, Masih AK, Pardo J. Global aphasia due to thalamic hemorrhage: a case report and review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77:1312–5.
- Metter EJ, Kempler D, Jackson CA et al. Cerebellar glucose metabolism in chronic aphasia. *Neurology* 1987; 37:1599–606.

- 33 Heiss WD, Emunds HG, Herholz K. Cerebral glucose metabolism as a predictor of rehabilitation after ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 1784–8.
- 34 Karbe H, Kessler J, Herholz K, Fink GR, Heiss WD. Long-term prognosis of poststroke aphasia studied with positron emission tomography. *Arch Neurol* 1995; 52:186–90.
- 35 Hillis AE, Kleinman JT, Newhart M et al. Restoring cerebral blood flow reveals neural regions critical for naming. *J Neurosci* 2006; 26:8069–73.
- 36 Heiss WD, Kessler J, Karbe H, Fink GR, Pawlik G. Cerebral glucose metabolism as a predictor of recovery from aphasia in ischemic stroke. *Arch Neurol* 1993; 50:958–64.
- 37 Jordan LC, Hillis AE. Disorders of speech and language: aphasia, apraxia and dysarthria. *Curr Opin Neurol* 2006; 19:580–5.
- 38 Rosen HJ, Petersen SE, Linenweber MR et al. Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology* 2000; 55:1883–94.
- 39 Ohyama M, Senda M, Kitamura S, Ishii K, Mishina M, Terashi A. Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics – a PET activation study. *Stroke* 1996; 27:897–903.
- 40 Price CJ, Crinion J. The latest on functional imaging studies of aphasic stroke. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:429–34.
- 41 Saur D, Lange R, Baumgaertner A et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* 2006; 129:1371–84.
- 42 Musso M, Weiller C, Kiebel S, Müller SP, Bühlau P, Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain* 1999; 122(Part 9): 1781–90.
- 43 Berthier ML, Starkstein SE, Leiguarda R et al. Transcortical aphasia. Importance of the nonspeech dominant hemisphere in language repetition. *Brain* 1991; 114(Part 3): 1409–27.
- 44 Belin P, van Eeckhout P, Zilbovicius M et al. Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology* 1996; 47:1504–11.
- 45 Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF et al. Functional MRI followup study of language processes in healthy subjects and during recovery in a case of aphasia. *Stroke* 2004; 35:2171–6.
- 46 Raboyeau G, De Boissezon X, Marie N et al. Right hemisphere activation in recovery from aphasia: lesion effect or function recruitment? *Neurology* 2008; 70:290–8. & 2009 The Author. & 2009 World Stroke Organization International Journal of Stroke Vol 4, April 2009, 129–136 135
- 47 Warburton E, Price CJ, Swinburn K, Wise RJS. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:155–61.
- 48 Greener J, Enderby P, Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 3 2001; Oxford: Update Software. 49 Ferro JM, Mariano G, Madureira S. Recovery from aphasia and neglect. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(Suppl. 5): 6–22.
- 50 Walker-Batson D, Curtis S, Natarajan R et al. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Stroke* 2001; 32:2093–8.
- 51 Berthier ML, Green C, Higuera C, Fernandez J, Hinojosa J, Martin MC. A randomized, placebo-controlled study of donepezil in poststroke aphasia. *Neurology* 2006; 67:1687–9.
- 52 Greener J, Enderby P, Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library* 3 2001; Oxford: Update Software.
- 53 Orgogozo JM. Piracetam in the treatment of acute stroke. *Cns Drugs* 1998; 9:41–9.
- 54 Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke* 2000; 31:2112–6.
- 55 Crinion JT, Leff AP. Recovery and treatment of aphasia after stroke: functional imaging studies. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:667–73.
- 56 Pascual-Leone A, Davey N, Wassermann EM, Rothwell J, Puri B. *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. London: Arnold Press, 2002.
- 57 Naeser MA, Martin PI, Baker EH et al. Overt propositional speech in chronic nonfluent aphasia studied with the dynamic susceptibility contrast fMRI method. *Neuroimage* 2004; 22:29–41.
- 58 Thiel A, Schumacher B, Wienhard K et al. Direct demonstration of transcallosal disinhibition in language networks. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26:1122–7.
- 59 Siebner HR, Takano B, Peinemann A, Schwaiger M, Conrad B, Drzezga A. Continuous transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a suitable tool for imaging regional excitability of the human cortex. *Neuroimage* 2001; 14:883–90.
- 60 Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B et al. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke* 2005; 36:1759–63.
- 61 Thiel A, Habedank B, Herholz K et al. From the left to the right: how the brain compensates progressive loss of language function. *Brain Lang* 2006; 98:57–65.
- 62 Zahn R, Schwarz M, Huber W. Functional activation studies of word processing in the recovery from aphasia. *J Physiol Paris* 2006; 99:370–85.
- 63 Naeser MA, Martin PI, Nicholas M et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open protocol study. *Brain Lang* 2005; 93:95–105.
- 64 Ridding MC, Rothwell JC. Therapeutic use of rTMS. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:559–67.