

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

VÕ NGUYỄN NGỌC TRANG

ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ RỐI LOẠN
THẦN KINH TỰ CHỦ TRÊN BỆNH
PARKINSON VÀ TEO ĐA HỆ THỐNG

Chuyên ngành: Thần Kinh

Mã số: 62720147

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, năm 2022

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. NGUYỄN HỮU CÔNG

2. TS. TRẦN CÔNG THẮNG

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
vào hồi.....giờ.....ngày.....tháng.....năm.....

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Tính cần thiết của nghiên cứu

Hội chứng Parkinson là một nhóm lớn các bệnh thoái hóa thần kinh, bao gồm bệnh Parkinson tự phát, hội chứng Parkinson thứ phát, hội chứng Parkinson không điển hình và hội chứng Parkinson di truyền. Hội chứng Parkinson không điển hình do thoái hóa là nhóm bệnh có các triệu chứng đặc hiệu khác ngoài triệu chứng điển hình của bệnh Parkinson, bao gồm bệnh teo đa hệ thống (MSA), liệt trên nhân tiến triển, thoái hóa vỏ não hạch nền và sa sút trí tuệ thể Lewy. Trong đó, teo đa hệ thống là bệnh lý tương đối hiếm gặp, với tỷ lệ mới mắc mỗi năm khoảng 0,7 trường hợp trên 100,000 dân.

Chẩn đoán sớm bệnh Parkinson và teo đa hệ thống đều có ý nghĩa quan trọng, khi mà đáp ứng với điều trị và tiên lượng hai bệnh này hoàn toàn khác nhau; bệnh teo đa hệ thống gây tàn phế nặng hơn và thời gian sống còn ngắn hơn, với tiên lượng tử vong tính từ lúc chẩn đoán trung bình là 5 năm. Tuy nhiên, do chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng nên có một số trường hợp rất khó phân biệt giữa bệnh Parkinson với teo đa hệ thống, đặc biệt là khi có biểu hiện rối loạn thần kinh tự chủ đi kèm. Chính vì vậy, nhiều phương pháp đã ra đời nhằm giúp chẩn đoán phân biệt hai bệnh này, trong đó có các test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ, bao gồm bộ 5 test Ewing (test hít thở sâu, test biến thiên nhịp tim và huyết áp khi đứng, test Valsalva, test vận động thể lực đẳng trường) và test ghi đáp ứng giao cảm da.

Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu của các test này trong chẩn đoán phân biệt giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống cũng còn khác nhau giữa các nghiên cứu. Ngoài ra, vẫn có vài nghiên cứu cho thấy không thể phân biệt bệnh Parkinson và teo đa hệ thống bằng các test đánh giá thần kinh tự chủ.

Như vậy, câu hỏi đặt ra trong thực hành là mức độ rối loạn thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống khác biệt có ý nghĩa hay không và ngưỡng điểm Ewing nào giúp chẩn đoán phân biệt hai bệnh lý này. Để giải đáp câu hỏi trên, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu “Đánh giá mức độ rối loạn thần kinh tự chủ trên bệnh Parkinson và teo đa hệ thống”.

2. Mục tiêu nghiên cứu

- Mô tả đặc điểm rối loạn thần kinh tự chủ trên bệnh Parkinson và teo đa hệ thống dựa trên các test.
- So sánh mức độ rối loạn thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống.
- Xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của bộ test Ewing trong chẩn đoán phân biệt giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống.
- Xác định mối liên quan giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ với mức độ nặng của bệnh Parkinson và mức độ nặng của bệnh teo đa hệ thống.

3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân Parkinson và bệnh nhân teo đa hệ thống được chẩn đoán bởi bác sĩ chuyên khoa thần kinh và được khảo sát đầy đủ 6 test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ tại phòng điện cơ bệnh viện Chuyên Khoa Ngoại Thần Kinh Quốc Tế.
- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả, có phân tích và so sánh hai nhóm.

4. Những đóng góp mới của nghiên cứu

Các nghiên cứu gần đây trên thế giới đều là nghiên cứu hồi cứu hoặc có cỡ mẫu nhỏ. Đề tài này là nghiên cứu cắt ngang mô tả trên cỡ mẫu tương đối lớn hơn so với các nghiên cứu trên thế giới (45 bệnh nhân Parkinson và 82 bệnh nhân teo đa hệ thống). Trong nghiên cứu,

ngoài thực hiện đầy đủ 5 test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ tim mạch trong bộ test Ewing, chúng tôi còn thực hiện thêm test ghi đáp ứng giao cảm da.

Nghiên cứu cho thấy thấy bệnh teo đa hệ thống gây bất thường thần kinh tự chủ nặng hơn bệnh Parkinson khi so sánh về tỷ lệ và mức độ rối loạn thần kinh tự chủ. Ở điểm cắt điểm Ewing 2,75, bộ test Ewing có độ nhạy 69% và độ đặc hiệu 76% trong chẩn đoán phân biệt giữa teo đa hệ thống và bệnh Parkinson. Ngoài ra, chúng tôi còn ghi nhận có mối liên quan giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ với mức độ nặng của bệnh Parkinson (theo phân độ Hoehn & Yahr sửa đổi, UPDRS phần III) và với mức độ nặng của bệnh teo đa hệ thống (theo thang điểm UMSARS phần II).

5. Bố cục của luận án

Luận án gồm 119 trang, bao gồm Mở đầu và mục tiêu nghiên cứu 3 trang, Tổng quan tài liệu 33 trang, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 18 trang, Kết quả nghiên cứu 30 trang, Bàn luận 33 trang, Kết luận 1 trang và Kiến nghị 1 trang. Luận án có 30 bảng, 12 biểu đồ, 30 hình và 133 tài liệu tham khảo, trong đó 25 tài liệu tiếng việt và 108 tài liệu tiếng anh.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh Parkinson và teo đa hệ thống

Bệnh Parkinson được James Parkinson mô tả vào năm 1817, bao gồm những triệu chứng điển hình là vận động chậm chạp, cứng đờ, run khi nghỉ và mất ổn định tư thế. Tỷ lệ mới mắc bệnh Parkinson ở các nước Châu Á là 1,5 – 17/100,000, thấp hơn so với Châu Âu (9 – 22/100,000) và Bắc Mỹ (11 – 13/100,000). Tỷ lệ mắc bệnh Parkinson ở Mỹ là 107-187/100,000, sau 65 tuổi chiếm 34%.

Teo đa hệ thống (MSA) là một bệnh thoái hóa thần kinh, tăng tiến dần với các triệu chứng của Parkinson, thất điều tiểu não, suy giảm chức năng tự chủ, rối loạn chức năng niệu – sinh dục và bệnh lý của bó vỏ gai. Bệnh được phân chia thành 2 phân nhóm chính là nhóm với triệu chứng tiểu não ưu thế (MSA-C) và nhóm với triệu chứng parkinson ưu thế (MSA-P). Tỷ lệ mới mắc MSA trung bình mỗi năm ước tính khoảng 0,7 trường hợp trên 100,000 dân. Tỷ lệ hiện mắc ước tính 3,4 đến 4,9 trường hợp/100,000 dân, tăng lên 7,8/100,000 ở người trên 40 tuổi.

1.2. Rối loạn chức năng thần kinh tự chủ trên bệnh Parkinson và teo đa hệ thống

1.2.1. Cơ chế sinh bệnh học rối loạn thần kinh tự chủ trong bệnh Parkinson và teo đa hệ thống

Các bệnh của alpha-synuclein là những bệnh thoái hóa thần kinh, đặc trưng bởi sự kết tập quá mức của các protein alpha-synuclein bên trong các tế bào thần kinh, sợi thần kinh, và trong tế bào thần kinh đệm. Bất thường tích tụ alpha-synuclein trong các vùng thần kinh tự chủ trung ương và ngoại biên gây ra rối loạn chức năng thần kinh tự chủ trong bệnh Parkinson và teo đa hệ thống. Tuy nhiên, sự khác biệt vị trí kết tập alpha-synuclein đưa đến khác biệt về bệnh học và biểu hiện lâm sàng giữa hai bệnh lý này. Trong bệnh Parkinson, các thể Lewy nằm trong các tế bào thần kinh, sợi thần kinh và kết tập đầu tiên ở các hạch thần kinh tự chủ ngoại biên, sau đó lan ra các vùng thần kinh tự chủ trung ương. Ngược lại, bệnh teo đa hệ thống ảnh hưởng chủ yếu đến các vùng thần kinh tự chủ trung ương, đặc trưng bằng hiện tượng dư thừa số lớn các thể vùi nằm trong bào tương của các tế bào thần kinh đệm ít nhánh.

1.3. Test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ và vai trò trong chẩn đoán bệnh Parkinson và teo đa hệ thống

1.3.1. Các thang điểm đánh giá chức năng thần kinh tự chủ

Phân loại kinh điển và sử dụng phổ biến hiện nay là bảng phân loại của tác giả Ewing. Tác giả khảo sát 5 test, bao gồm: 3 test khảo sát biến thiên nhịp tim (theo tư thế, hít thở sâu, Valsalva) và 2 test khảo sát biến thiên huyết áp (theo tư thế, vận động thể lực). Dựa vào các chỉ số biến thiên nhịp tim và huyết áp, tác giả phân thành các nhóm: bình thường (0 điểm), ranh giới (0,5 điểm) và bất thường (1 điểm). Từ đó, tác giả tính tổng điểm của 5 test, gọi là điểm Ewing. Thang điểm Ewing đã được sử dụng cho nhiều nghiên cứu về đánh giá và so sánh mức độ rối loạn thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống. Năm 2015, nghiên cứu của tác giả Baschieri trên 34 bệnh nhân MSA và 65 bệnh nhân Parkinson xác định giá trị của bộ test Ewing trong chẩn đoán phân biệt hai bệnh lý này ngay cả ở nhóm bệnh nhân không có triệu chứng hạ huyết áp tư thế, cho thấy độ chính xác trong chẩn đoán phân biệt MSA và PD độc lập với sự hiện diện triệu chứng hạ huyết áp tư thế. Từ đó, nghiên cứu đưa ra kết luận giống với khuyến cáo của Hội rối loạn vận động thể giới năm 2020, triệu chứng hạ huyết áp tư thế đơn độc không đủ để phân biệt giữa bệnh Parkinson và MSA, do đó để chẩn đoán phân biệt hai bệnh lý này có thể thực hiện cả bộ test Ewing, bao gồm 5 test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ tim mạch.

1.3.2. Vai trò và ứng dụng của các test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ

Khảo sát test thần kinh tự chủ là một phương pháp không xâm lấn, có thể đánh giá độ nặng và kiểu phân bố rối loạn thần kinh tự chủ. Hơn nữa, các test thần kinh tự chủ có độ nhạy trong việc phát hiện các bất thường trước khi triệu chứng lâm sàng xuất hiện. Khuyến cáo

của Hội rối loạn vận động thể giới (MDS) năm 2020 cho thấy các test chức năng thần kinh tự chủ hữu ích trong xác định sự hiện diện rối loạn thần kinh tự chủ, kiểu phân bố rối loạn thần kinh tự chủ và đáp ứng với điều trị. Trong đó, tổn thương thần kinh tự chủ nặng nề hơn, toàn thể và tiến triển nhanh hơn là đặc điểm nghiêng về chẩn đoán bệnh teo đa hệ thống hơn khi so sánh với bệnh Parkinson, đặc biệt là ở giai đoạn sớm. Trong các bệnh synuclein, rối loạn thần kinh tự chủ trong bệnh Parkinson chỉ ở mức độ nhẹ và ảnh hưởng chức năng tiết mồ hôi phụ thuộc chiều dài dây thần kinh, bệnh teo đa hệ thống gây rối loạn chức năng thần kinh tự chủ rõ rệt và nặng nề, trong khi đó, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy gây rối loạn tự chủ mức trung bình. Chính vì vậy, một số nghiên cứu cho thấy kết hợp giữa lâm sàng và sử dụng các test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ có thể hỗ trợ phân biệt các hội chứng Parkinson không điển hình và bệnh Parkinson tự phát, dựa vào mức độ bất thường.

1.4. Tình hình nghiên cứu về đánh giá mức độ rối loạn thần kinh tự chủ trên bệnh Parkinson và teo đa hệ thống trong và ngoài nước

1.4.1. Tình hình nghiên cứu trong nước

Năm 2014, chúng tôi (Võ Nguyễn Ngọc Trang và Nguyễn Hữu Công) đã nghiên cứu về đặc điểm các test thần kinh tự chủ trên bệnh teo đa hệ thống. Qua khảo sát 10 trường hợp MSA-C và 2 trường hợp MSA-P, chúng tôi tìm thấy rối loạn thần kinh tự chủ nặng trên cả hệ giao cảm và đối giao cảm, trong đó test biến thiên nhịp tim với hít thở sâu có tỷ lệ bất thường cao nhất (70%). Tuy nhiên, đây mới chỉ là nghiên cứu bước đầu trên nhóm nhỏ bệnh nhân MSA.

Năm 2015, chúng tôi (Võ Nguyễn Ngọc Trang và Nguyễn Hữu Công) công bố nghiên cứu tiếp theo về đánh giá mức độ rối loạn thần kinh tự chủ trên bệnh nhân Parkinson. Kết quả cho thấy, tỷ lệ rối loạn

thần kinh tự chủ trong 60 bệnh nhân Parkinson là 8,3 – 55% tùy theo test thực hiện, rối loạn thần kinh tự chủ trong bệnh Parkinson chỉ ở mức độ nhẹ, ảnh hưởng trên cả hệ giao cảm và đối giao cảm. Ngoài ra, chúng tôi còn tìm thấy mối liên quan giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ với tuổi, thời gian mắc bệnh, mức độ nặng của bệnh theo phân độ Hoehn & Yahr sửa đổi cũng như theo thang điểm UPDRS phần III. Tuy nhiên, hạn chế của nghiên cứu này là chúng tôi không thực hiện test Valsalva do phòng điện cơ lúc này chưa có đủ dụng cụ và chúng tôi cũng chưa dùng thang điểm Ewing để đánh giá mức độ nặng bất thường thần kinh tự chủ.

1.4.2. Tình hình nghiên cứu ngoài nước

Năm 2009, tác giả Reimann và cộng sự tiến hành nghiên cứu cắt ngang trên 38 bệnh nhân MSA, 32 bệnh nhân PSP, 26 bệnh nhân Parkinson, và 27 đối tượng khỏe mạnh cùng độ tuổi. Trong nghiên cứu, tác giả khảo sát test hít thở sâu, test Valsava, test biến thiên nhịp tim và huyết áp theo tư thế, test ghi giao cảm da. Kết quả của nghiên cứu cho thấy, không có test nào giúp phân biệt giữa các nhóm bệnh với nhau. Tuy nhiên, tác giả đã giải thích các mặt hạn chế của nghiên cứu. Đầu tiên, mặc dù các bệnh nhân trong nghiên cứu sử dụng rất nhiều loại thuốc khác nhau, nhưng tác giả đã không loại trừ và không điều chỉnh ảnh hưởng của thuốc đến kết quả. Mặt hạn chế tiếp theo là nghiên cứu vẫn bao gồm các bệnh nhân có bệnh lý tăng huyết áp và đái tháo đường kèm theo, là các bệnh có ảnh hưởng đến chức năng thần kinh tự chủ. Mặt hạn chế cuối cùng là mức độ nặng của bệnh khác biệt giữa các nhóm, cụ thể là nhóm bệnh Parkinson có thang điểm Hoehn & Yahr thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh MSA và PSP, điều này có thể làm ảnh hưởng đến kết quả của nghiên cứu.

Năm 2017, tác giả Anne Pavy-LeTraon và cộng sự nghiên cứu test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ tim mạch và chức năng tiết mồ hôi trên 62 bệnh nhân MSA và 96 bệnh nhân Parkinson. Kết quả test biến thiên nhịp tim với hít thở sâu, test biến thiên huyết áp khi đứng, cũng như test ghi đáp ứng giao cảm da bất thường nặng hơn trên bệnh nhân MSA so với Parkinson. Tổng điểm Ewing trên nhóm MSA (2,98) cũng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm Parkinson (1,79). Từ đó, tác giả kết luận kết hợp cả 3 test này (test biến thiên nhịp tim với hít thở sâu, test biến thiên huyết áp khi đứng, test ghi đáp ứng giao cảm da) là phương tiện nhanh và không xâm lấn trong chẩn đoán phân biệt bệnh Parkinson và MSA. Ngoài ra, tác giả ghi nhận thang điểm Ewing có độ nhạy 84% và độ đặc hiệu 42% trong phân biệt MSA-P từ Parkinson. Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng có những mặt hạn chế. Đây là nghiên cứu hồi cứu và thời gian mắc bệnh ở nhóm Parkinson dài hơn có ý nghĩa so với nhóm MSA.

Năm 2019, tác giả Ji-Yun Park công bố nghiên cứu về các test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ định lượng trên 22 bệnh nhân Parkinson và 14 bệnh nhân MSA-P. Kết quả test biến thiên nhịp tim với nghiệm pháp Valsava khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm Parkinson và MSA-P, tác giả cũng ghi nhận test này có độ nhạy 71,4% và độ đặc hiệu 72,7% trong chẩn đoán phân biệt MSA-P và Parkinson. Đồng thời, tác giả cũng tìm thấy mối tương quan giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ và mức độ nặng của bệnh dựa trên thang điểm UMSARS và phân độ Hoehn & Yahr. Tuy nhiên, nghiên cứu này có mặt hạn chế là bệnh nhân không ngưng thuốc nên không loại trừ được ảnh hưởng của các thuốc điều trị Parkinson đến kết quả các test, và có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh mức độ nặng ban đầu giữa 2 nhóm MSA và Parkinson.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả, có phân tích và so sánh hai nhóm.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Dân số mục tiêu

Bệnh nhân Parkinson và bệnh nhân teo đa hệ thống

2.2.2. Dân số nghiên cứu

Các bệnh nhân Parkinson và bệnh nhân teo đa hệ thống được chẩn đoán bởi bác sĩ chuyên khoa thần kinh và được khảo sát test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ tại phòng điện cơ của bệnh viện Chuyên Khoa Ngoại Thần Kinh Quốc Tế.

2.2.2.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tiêu chuẩn chọn vào chung

- Thực hiện đầy đủ 6 test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ, bao gồm test biến thiên nhịp tim với hít thở sâu, test biến thiên nhịp tim và huyết áp khi thay đổi tư thế, test biến thiên nhịp tim với nghiệm pháp Valsalva, test vận động thể lực đẳng trường và test ghi đáp ứng giao cảm da.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn vào bệnh Parkinson

- Bệnh nhân được chẩn đoán “chắc chắn bệnh Parkinson” trên lâm sàng bằng tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Bệnh Parkinson và Rối Loạn Vận Động Thế Giới (MDS) năm 2015.

Tiêu chuẩn chọn vào bệnh teo đa hệ thống

- Bệnh nhân được chẩn đoán “rất có thể bệnh teo đa hệ thống” trên lâm sàng theo tiêu chuẩn đồng thuận của Hội Thần Kinh Hoa Kỳ và Hội Thần Kinh Tự Chủ Hoa Kỳ năm 2008.

2.2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Hội chứng Parkinson không điển hình khác, bao gồm liệt trên thân tiến triển, sa sút trí tuệ thể Lewy, thoái hóa vỏ não-hạch nền.
- Đã được chẩn đoán suy chức năng thần kinh tự chủ do một bệnh khác đã biết.
- Có thai
- Tiền căn đái tháo đường hoặc tiền căn bệnh lý tim mạch, bao gồm suy tim, loạn nhịp tim (ngoại tâm thu, rung nhĩ, cuồng nhĩ, block nhĩ thất độ cao), đặt máy tạo nhịp tim.
- Đang sử dụng các thuốc có thể ảnh hưởng đến tần số tim: nhóm Digitalis, các thuốc chống loạn nhịp tim, thuốc kháng cholinergic, thuốc ức chế thụ thể beta, thuốc ức chế kênh canxi.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân Parkinson và bệnh nhân teo đa hệ thống điều trị nội trú hoặc ngoại trú tại bệnh viện Chuyên Khoa Ngoại Thần Kinh Quốc Tế từ tháng 5 năm 2017 đến tháng 5 năm 2019.

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Kết cuộc chính của nghiên cứu là mức độ rối loạn thần kinh tự chủ dựa trên điểm Ewing của nhóm Parkinson và nhóm teo đa hệ thống. Áp dụng công thức ước lượng cỡ mẫu của Kirkwood cho nghiên cứu so sánh hai trung bình cho 2 nhóm, với biến số quan tâm là mức độ rối loạn thần kinh tự chủ trên bệnh Parkinson và bệnh teo đa hệ thống dựa trên điểm Ewing.

$$n = \frac{(u + v)^2 (\sigma_1^2 + \sigma_0^2)}{(\mu_1 - \mu_0)^2}$$

Chấp nhận sai số loại I là $\alpha = 0,05$ và power = 0,9, ta có $v = 1,96$ và $u = 1,28 \rightarrow$ hằng số $C = (u + v)^2 = (1,28 + 1,96)^2 = 10,5$

Chọn công bố của nhóm tác giả Pavy-LeTraon và cộng sự để làm cơ sở tính cỡ mẫu vì các lý do sau:

- Đây là nghiên cứu so sánh mức độ rối loạn thần kinh tự chủ trên bệnh Parkinson và teo đa hệ thống có thực hiện đầy đủ 6 test tương tự 6 test chúng tôi thực hiện.
- Tác giả cũng so sánh mức độ rối loạn thần kinh tự chủ giữa 2 nhóm dựa vào thang điểm Ewing, trong đó:
 - Điểm Ewing trung bình trên nhóm Parkinson ($\mu_0 \pm \sigma_0$) là $1,79 \pm 1,28$
 - Điểm Ewing trung bình trên nhóm MSA ($\mu_1 \pm \sigma_1$) là $2,98 \pm 1,23$

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ở trên:

$$n = \frac{(1,28 + 1,96)^2(1,23^2 + 1,28^2)}{(2,98 - 1,79)^2} = 23,4$$

Do đó, mẫu nghiên cứu của chúng tôi tối thiểu là 48 trường hợp, với ít nhất 24 trường hợp cho mỗi nhóm.

2.5. Định nghĩa biến số

- Kiểu rối loạn thần kinh tự chủ: biến định tính, chia làm 3 nhóm: bất thường giao cảm, bất thường đối giao cảm, bất thường giao cảm và đối giao cảm.
- Mức độ nặng rối loạn thần kinh tự chủ: dựa theo phân độ Ewing.
 - Cách phân độ 1: biến định tính, chia làm 2 nhóm: bất thường và bình thường (nhóm bình thường là bao gồm phân độ bình thường và ranh giới theo Ewing)
 - Cách phân độ 2: biến định lượng, theo thang điểm Ewing. Điểm Ewing là tổng điểm của 5 test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ tim mạch.

Bảng 2.1 Phân độ Ewing đánh giá mức độ rối loạn thần kinh tự chủ

Test	Chỉ số	Bình thường	Ranh giới	Bất thường
Valsalva	Chỉ số Valsalva	$\geq 1,21$	1,11 – 1,20	$\leq 1,10$
Nhịp tim theo tư thế	Chỉ số 30:15	$\geq 1,04$	1,01 – 1,03	$\leq 1,00$
Hít thở sâu	Biến thiên nhịp tim giữa hít vào và thở ra	≥ 15	11 – 14	≤ 10
Huyết áp theo tư thế	Mức độ giảm huyết áp tâm thu	≤ 10	11 – 29	≥ 30
Vận động đẳng trường	Mức độ tăng huyết áp tâm trương	≥ 16	11 – 15	≤ 10

Bảng 2.2 Điểm số theo phân độ Ewing

Phân độ	Điểm số
Bình thường	0
Ranh giới	0,5
Bất thường	1

2.6 Phương pháp, công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.6.1. Chuẩn bị bệnh nhân

- Bệnh nhân không dùng các chất kích thích (thuốc lá, trà, cà phê) ít nhất 3 giờ trước khi thực hiện các test.
- Vào ngày thực hiện test: bệnh nhân tạm ngưng các thuốc có thể ảnh hưởng chức năng thần kinh tự chủ, bao gồm thuốc kháng cholinergics, kháng histamines, các thuốc tim mạch (thuốc ức chế thụ thể beta, thuốc ức chế kênh canxi, thuốc corticoid), các thuốc điều trị bệnh Parkinson.

2.6.2. Kỹ thuật thực hiện các test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ

❖ Test biến thiên nhịp tim khi hít thở sâu:

Đặt hai điện cực để ghi điện tim trên ngực, một ở liên sườn 2, và một ở mỏm tim. Bệnh nhân nằm nghỉ trong 5 phút, cho bệnh nhân hít thở bình thường trong 1 phút đầu, sau đó hít thở thật sâu (hít vào sâu trong 5 giây và thở ra trong 5 giây tiếp theo) với nhịp độ 6 lần/phút trong khoảng 1 phút. Đánh giá chênh lệch nhịp tim giữa hít vào (khoảng R – R ngắn nhất) và thở ra (khoảng R – R dài nhất).

❖ Test biến thiên nhịp tim và huyết áp khi thay đổi tư thế:

Cho bệnh nhân nằm ngửa trên giường, đặt hai điện cực để ghi điện tim trên ngực. Đo huyết áp ở tư thế nằm, sau đó bắt đầu cho bệnh nhân đứng dậy. Đo huyết áp ở phút thứ 2, thứ 3 và thứ 5 sau khi đứng dậy. Đánh giá chênh lệch huyết áp khi nằm so với khi đứng. Chỉ số $30:15 =$ khoảng R-R của nhịp tim thứ 30 sau khi đứng/ khoảng R-R của nhịp tim thứ 15 sau khi đứng.

❖ Test biến thiên nhịp tim với nghiệm pháp Valsalva:

Cho bệnh nhân hít sâu vào và thổi mạnh vào một cái ống có lực cản (nối với máy đo huyết áp), sao cho tạo được và duy trì áp lực 40mmHg trong 15 giây. Tỷ số Valsalva = nhịp tim nhanh nhất của pha 2/ nhịp tim chậm nhất của pha 4.

❖ Test biến thiên huyết áp khi vận động thể lực đẳng trường:

Cho bệnh nhân nắm giữ máy đo huyết áp trong 3 phút sao cho duy trì áp lực bằng 1/3 áp lực bóp tay tối đa của chính bệnh nhân. Đánh giá chênh lệch huyết áp khi gắng sức đẳng trường so với khi nghỉ ngơi.

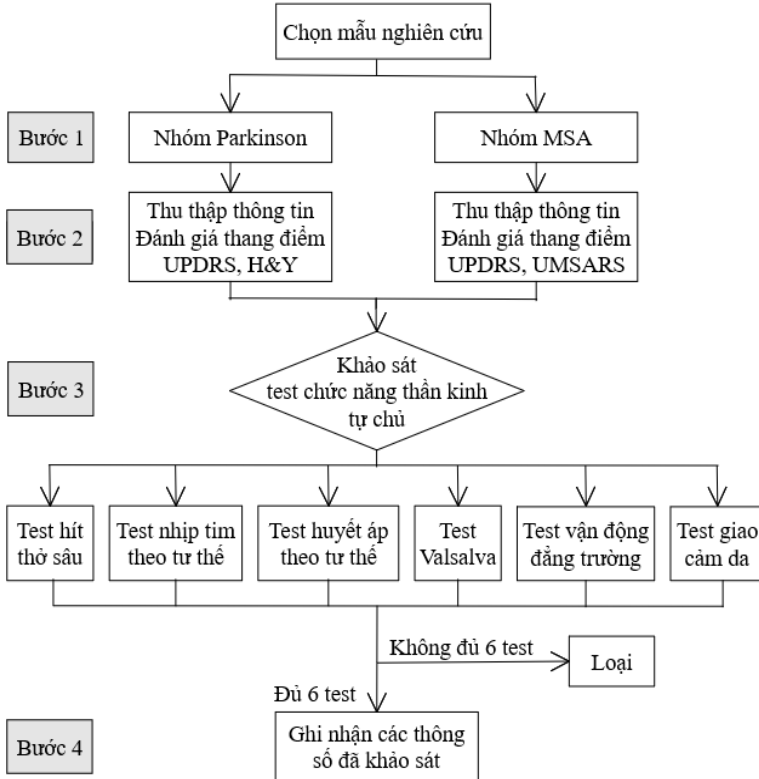
❖ Test ghi đáp ứng giao cảm da:

Đặt các cặp điện cực ghi ở bàn tay và bàn chân, trong đó điện cực hoạt động ở gan bàn tay và gan bàn chân, và điện cực đối chiếu

đặt ở mu bàn tay, bàn chân. Kích thích được thực hiện bằng kích thích điện vào dây thần kinh. Quan sát điện thế đáp ứng trên màn hình.

- Bình thường: đáp ứng giao cảm da là một sóng 2 pha.
- Bất thường: không có sóng đáp ứng trên màn hình.

2.7. Quy trình nghiên cứu



Hình 2.1 Sơ đồ quy trình thực hiện nghiên cứu

2.7. Phương pháp phân tích dữ liệu

Nhập liệu và xử lý số liệu nghiên cứu bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã thông qua Hội đồng y đức của Đại Học Y Dược TPHCM (số 150/ĐHYD-HĐ ngày 5 tháng 5 năm 2017).

Chương 3: KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

3.1.1. Phân bố về giới

Trong nhóm 82 bệnh nhân Parkinson, nữ chiếm tỷ lệ 59,7%, nam 40,3%, tỷ số nữ: nam = 1,48:1 Trong nhóm MSA, nữ chiếm tỷ lệ 51,1%, nam 48,9%, tỷ số nữ: nam = 1,04:1; không có sự khác biệt về tỷ lệ giới nam và giới nữ giữa hai nhóm bệnh ($p = 0,347$).

3.1.2. Phân bố theo tuổi tại thời điểm nghiên cứu

Tuổi trung bình tại thời điểm nghiên cứu của nhóm bệnh Parkinson là $58,62 \pm 1,11$, nhóm MSA là $58,67 \pm 1,12$; không có sự khác biệt về tuổi trung bình tại thời điểm nghiên cứu giữa nhóm bệnh Parkinson và teo đa hệ thống với $p = 0,977 > 0,05$ (kiểm định t-test).

3.1.3. Phân bố theo tuổi khởi bệnh và thời gian mắc bệnh

Ở nhóm Parkinson, tuổi khởi bệnh trung bình là $55,82 \pm 9,83$, với thời gian mắc bệnh trung bình là $2,8 \pm 2,5$ năm. Ở nhóm MSA, tuổi khởi bệnh là $56,11 \pm 7,79$, với thời gian mắc bệnh là $2,6 \pm 1,5$ năm; không có sự khác biệt về tuổi khởi bệnh trung bình và thời gian mắc bệnh trung bình giữa hai nhóm ($p > 0,05$).

3.1.5. Điểm UPDRS và UMSARS

Ở nhóm Parkinson, điểm UPDRS trung bình là $31 \pm 19,2$ (trung vị 25); phần III là $19,8 \pm 11,5$ (trung vị 17,5). Ở nhóm teo đa hệ thống, điểm UPDRS trung bình là $34,9 \pm 17,5$ (trung vị 29), phần III là $21,9 \pm 11,2$ (trung vị 18), điểm UMSARS trung bình là $39,64 \pm 18,48$ (trung vị 35), phần II là $18,09 \pm 9,57$ (trung vị 15); không có sự khác biệt về mức độ nặng của bệnh tính bằng thang điểm UPDRS toàn bộ và UPDRS phần III giữa nhóm bệnh Parkinson và nhóm bệnh teo đa hệ thống với $p > 0,05$ (phép kiểm Mann-Whitney).

3.1.6. Triệu chứng vận động chính

Trong nhóm bệnh Parkinson, tất cả bệnh nhân đều có triệu chứng cử động chậm (100%). Run khi nghỉ chiếm 87,8%, đơ cứng 73,1% và mất ổn định tư thế 19,5%.

Trong nhóm bệnh teo đa hệ thống, triệu chứng thường gặp nhất là thất điều dáng đi (75,6%), kế đến là thất điều chi và cử động cử động, chiếm 71,1%.

3.1.7. Triệu chứng thần kinh tự chủ trên lâm sàng

Ở 82 bệnh nhân Parkinson, triệu chứng rối loạn thần kinh tự chủ trên lâm sàng thường gặp nhất là táo bón, chiếm 35,3%, kế đến là triệu chứng rối loạn đi tiểu (20,6%), bao gồm cảm giác tiểu không hết, tiểu lắt nhắt (15,8%); có 4 trường hợp tiểu không kiểm soát (4,8%).

Ở 45 bệnh nhân MSA, triệu chứng rối loạn thần kinh tự chủ trên lâm sàng thường gặp nhất là rối loạn tiểu, chiếm 93,3%, trong đó tiểu gấp, tiểu không kiểm soát chiếm 71,1%; cảm giác tiểu không hết chiếm 22,2%. Triệu chứng thường gặp tiếp theo là táo bón (88,9%) và rối loạn sinh dục (rối loạn cương ở nam), chiếm 77,2%.

3.2. Đặc điểm rối loạn thần kinh tự chủ trên bệnh Parkinson và teo đa hệ thống

Trong 82 bệnh nhân Parkinson, khi khảo sát trên 6 test, chỉ có 13 trường hợp bình thường (chiếm 15,9%), còn lại 69 trường hợp bất thường ít nhất 1 test khảo sát, trong đó có 44 trường hợp (53,7%) bất thường ảnh hưởng trên cả hệ giao cảm và đối giao cảm. Trong khi đó, ở nhóm teo đa hệ thống, cả 45 trường hợp (100%) đều bất thường ít nhất 1 test. Trong 45 trường hợp bất thường này, 20% chỉ bất thường trên một hệ thần kinh tự chủ, còn 80% còn lại bất thường trên cả hai hệ thần kinh tự chủ giao cảm và đối giao cảm.

3.3. So sánh mức độ rối loạn thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống

3.3.1. So sánh mức độ rối loạn thần kinh tự chủ giữa nhóm Parkinson và teo đa hệ thống

3.3.1.1. So sánh giữa nhóm Parkinson và teo đa hệ thống (MSA)

Bảng 3.1 So sánh kết quả các test khảo sát chức năng thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống

Test khảo sát	Parkinson (n = 82)	MSA (n = 45)	p
Hít thở sâu – BTNT (nhịp/phút)	11,04 ± 5,91	5,05 ± 3,27	< 0,001*
Thay đổi tư thế - Chỉ số 30:15	1,10 ± 0,11 (trung vị: 1,07)	1,06 ± 0,08 (trung vị: 1,04)	0,058**
Nghiệm pháp Valsalva – Chỉ số Valsalva	1,24 ± 0,15	1,19 ± 0,15	0,078*
Vận động đẳng trương – BTHA tâm trương (mmHg)	7,37 ± 6,87	4,36 ± 6,19	0,016*
Huyết áp tư thế - BTHA tâm thu (mmHg)	0,05 ± 14,99 (trung vị: 1)	-18,64 ± 19,54 (trung vị: -16)	< 0,001**
Điểm Ewing	2,02 ± 1,12	3,22 ± 0,96	< 0,001*

* Kiểm định t-test

** Kiểm định Mann-Whitney

BTNT: biến thiên nhịp tim BTHA: biến thiên huyết áp

Có sự khác biệt về mức độ rối loạn thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống tính bằng thang điểm Ewing và khi khảo sát trên test biến thiên nhịp tim với hít thở sâu, test biến thiên huyết áp với vận động thể lực đẳng trương và biến thiên huyết áp theo tư thế ($p < 0,05$).

3.3.1.2. So sánh giữa nhóm Parkinson và teo đa hệ thống thể Parkinson (MSA-P)

Bảng 3.2 So sánh kết quả các test khảo sát chức năng thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và MSA-P

Test khảo sát	Parkinson (n = 82)	MSA-P (n = 18)	p
Hít thở sâu – BTNT (nhịp/phút)	11,04 ± 5,91	4,79 ± 3,30	< 0,001*
Thay đổi tư thế – Chỉ số 30:15	1,10 ± 0,11 (trung vị: 1,07)	1,04 ± 0,07 (trung vị: 1,03)	0,056**
Nghiệm pháp Valsalva – Chỉ số Valsalva	1,24 ± 0,15	1,16 ± 0,13	0,051*
Vận động đẳng trường – BTHA tâm trương	7,37 ± 6,87	4,78 ± 6,28	0,145*
Huyết áp tư thế – BTHA tâm thu (mmHg)	0,05 ± 14,99 (trung vị: 1)	-18,06 ± 20,26 (trung vị: -17,5)	< 0,001**
Điểm Ewing	2,02 ± 1,12	3,39 ± 0,96	< 0,001*

* Kiểm định t-test

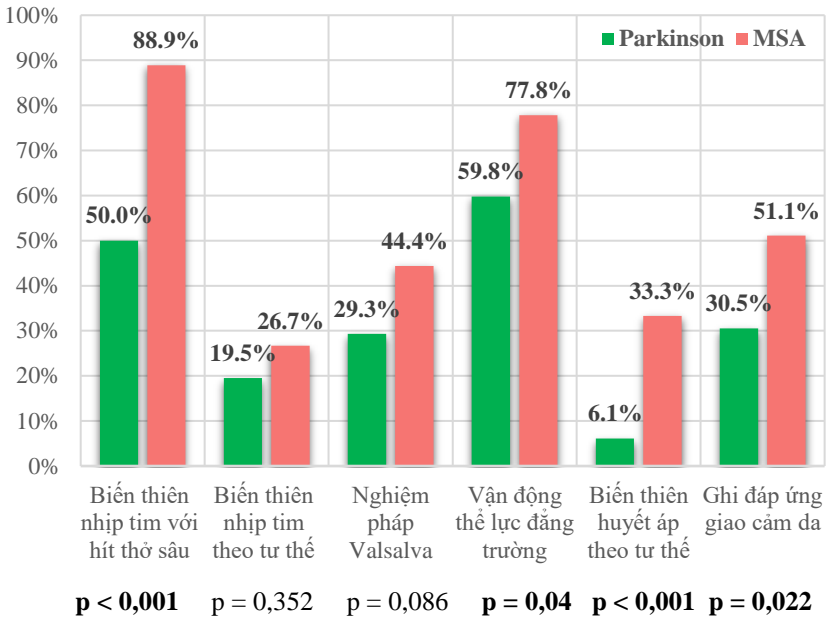
** Kiểm định Mann-Whitney

BTNT: biến thiên nhịp tim BTHA: biến thiên huyết áp

Có sự khác biệt về mức độ rối loạn thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và MSA-P tính bằng thang điểm Ewing và khi khảo sát trên test biến thiên nhịp tim với hít thở sâu và biến thiên huyết áp theo tư thế ($p < 0,001$).

3.3.2. So sánh tỷ lệ rối loạn thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống

3.3.2.1. So sánh giữa nhóm Parkinson và teo đa hệ thống (MSA)



Biểu đồ 3.1 So sánh tỷ lệ rối loạn thần kinh tự chủ dựa trên các test giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống

Tỷ lệ bất thường trên tất cả 6 test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ ở nhóm MSA đều cao hơn nhóm Parkinson.

Kiểm định chi bình phương cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ rối loạn thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và MSA khi khảo sát trên test biến thiên nhịp tim với hít thở sâu, test vận động thể lực đẳng trường, biến thiên huyết áp theo tư thế, và test ghi đáp ứng giao cảm da ($p < 0,05$).

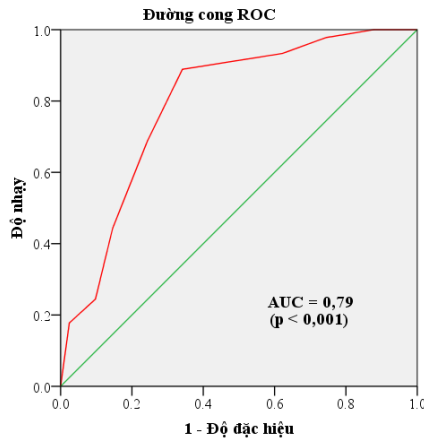
3.3.2.2. So sánh giữa nhóm Parkinson và teo đa hệ thống thể Parkinson (MSA-P)

Bảng 3.3 So sánh tỷ lệ rối loạn thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và MSA-P

Test khảo sát/Tỷ lệ bất thường	Parkinson (n = 82)	MSA-P (n = 18)	P	Kiểm định
	Tần số (%)	Tần số (%)		
Biến thiên nhịp tim hít thở sâu	41 (50)	16 (88,9)	0,003	χ^2
Biến thiên nhịp tim theo tư thế	16 (19,5)	7 (38,9)	0,118	Fisher
Nghiệm pháp Valsalva	24 (29,3)	10 (55,6)	0,033	χ^2
Vận động thể lực đẳng trường	49 (59,8)	14 (77,8)	0,152	χ^2
Biến thiên huyết áp theo tư thế	5 (6,1)	5 (27,8)	0,016	Fisher
Ghi đáp ứng giao cảm da	25 (30,5)	9 (50)	0,041	χ^2

Có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ rối loạn thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và MSA-P khi khảo sát trên test biến thiên nhịp tim với hít thở sâu, test Valsalva và test biến thiên huyết áp theo tư thế ($p < 0,05$).

3.4. Độ nhạy và độ đặc hiệu của bộ test Ewing trong chẩn đoán phân biệt giữa bệnh teo đa hệ thống và Parkinson



Biểu đồ 3.2 Đường cong ROC biểu hiện độ nhạy và độ đặc hiệu của điểm Ewing trong chẩn đoán teo đa hệ thống khi so với Parkinson

Diện tích dưới đường cong AUC = 0,79 (KTC 95% = 0,72 – 0,87) ($p < 0,001$)

Bảng 3.4 Độ nhạy và độ đặc hiệu của điểm Ewing trong chẩn đoán teo đa hệ thống khi so với Parkinson

Điểm cắt Ewing	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm	Chỉ số Youden	Chỉ số Union
1,75	93%	38%	45%	91%	0,31	0,55
2,25	89%	66%	59%	92%	0,55	0,23
2,75	69%	76%	61%	82%	0,45	0,13
3,25	44%	85%	63%	74%	0,14	0,41

Độ nhạy và độ đặc hiệu thay đổi tùy theo ngưỡng điểm Ewing, điểm Ewing càng cao thì độ nhạy càng giảm và độ đặc hiệu càng tăng trong chẩn đoán teo đa hệ thống khi so với bệnh Parkinson.

Có 4 điểm cắt điểm Ewing: 1,75; 2,25; 2,75 và 3,25. Điểm cắt 1,75 cho độ nhạy cao nhất và điểm cắt 3,25 cho độ đặc hiệu cao nhất.

Chọn điểm cắt theo chỉ số Youden và chỉ số Union

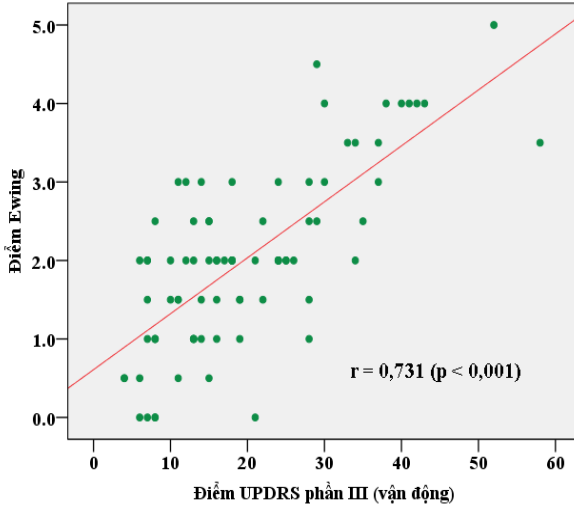
Theo chỉ số Youden (là trị số cao nhất của tổng độ nhạy và độ đặc hiệu trừ đi 1), ngưỡng chẩn đoán teo đa hệ thống là điểm Ewing $\geq 2,25$.

Theo chỉ số Union nhỏ nhất (chỉ số Union = $|\text{Độ nhạy} - \text{AUC}| + |\text{Độ đặc hiệu} - \text{AUC}|$), ngưỡng chẩn đoán teo đa hệ thống là điểm Ewing $\geq 2,75$. Trong nghiên cứu này, mục tiêu chính ưu tiên hơn cho chẩn đoán. Do đó, chọn ngưỡng chẩn đoán là điểm Ewing 2,75.

Như vậy, thang điểm Ewing có độ nhạy 69%, độ đặc hiệu 76%, giá trị tiên đoán dương 61% và giá trị tiên đoán âm 82% trong chẩn đoán teo đa hệ thống khi so với bệnh Parkinson (với điểm cắt điểm Ewing là 2,75).

3.5. Mối liên quan giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ với mức độ nặng của bệnh Parkinson và độ nặng của bệnh teo đa hệ thống

3.5.1. Mối liên quan giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ và điểm UPDRS phần III (vận động) trên nhóm bệnh Parkinson



Biểu đồ 3.3 Biểu đồ phân tán (scatter plot) biểu hiện mối liên quan giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ và điểm UPDRS phần III (vận động) trên nhóm Parkinson (n = 82)

Trong nhóm bệnh Parkinson, quan sát thấy có mối liên quan giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ và mức độ nặng của bệnh theo thang điểm UPDRS phần III, với hệ số tương quan Pearson $r = 0,731$ (mức độ tương quan rất cao). Sự tương quan phù hợp với mô hình hồi qui tuyến tính ($F = 91,57$, $p < 0,001$).

3.5.2. Mối liên quan giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ và phân độ Hoehn & Yahr theo nhóm trên nhóm bệnh Parkinson sửa đổi

Trong bệnh Parkinson, giai đoạn muộn là nhóm có thang điểm Hoehn & Yahr sửa đổi ≥ 2 , giai đoạn sớm là nhóm có thang điểm Hoehn & Yahr sửa đổi < 2 . Nhóm giai đoạn muộn có mức độ rối loạn thần kinh tự chủ trung bình (điểm Ewing $2,71 \pm 1,04$) cao hơn có ý

nghe so với nhóm giai đoạn sớm (điểm Ewing $1,41 \pm 0,81$) với $p = 0,015$ (kiểm định t-test).

3.5.3. Mối liên quan giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ và điểm UMSARS phần II (vận động) trên nhóm bệnh teo đa hệ thống

Trong nhóm bệnh teo đa hệ thống, quan sát thấy có mối liên quan giữa mức độ nặng của bệnh (theo thang điểm UMSARS-II) và mức độ rối loạn thần kinh tự chủ (theo điểm Ewing) và với hệ số tương quan Pearson $r = 0,58$ (mức độ tương quan cao). Sự tương quan phù hợp với mô hình hồi qui tuyến tính ($F = 21,77$, $p < 0,001$).

KẾT LUẬN

1. Trên nhóm Parkinson, 15,9% trường hợp bình thường và 53,7% bất thường ảnh hưởng trên cả hệ giao cảm và đối giao cảm. Trên nhóm teo đa hệ thống, 100% trường hợp đều bất thường ít nhất 1 test và 80% bất thường trên cả hai hệ thần kinh tự chủ giao cảm và đối giao cảm.

Ở nhóm teo đa hệ thống, không có sự khác biệt về tỷ lệ và mức độ rối loạn thần kinh tự chủ giữa 2 phân nhóm MSA-P và MSA-C ($p > 0,05$).

2. So sánh giữa 2 nhóm Parkinson và teo đa hệ thống:

Về mức độ rối loạn thần kinh tự chủ tính bằng thang điểm Ewing, nhóm teo đa hệ thống có bất thường thần kinh tự chủ nặng hơn nhóm Parkinson (điểm Ewing = 3,22 so với 2,02, $p < 0,001$).

Về tỷ lệ rối loạn thần kinh tự chủ khảo sát riêng từng test, nhóm teo đa hệ thống có tỷ lệ rối loạn thần kinh tự chủ cao hơn nhóm Parkinson, khác biệt có ý nghĩa khi khảo sát trên các test biến thiên nhịp tim với hít thở sâu, test biến thiên huyết áp theo tư thế, test vận động thể lực đẳng trường và test ghi đáp ứng giao cảm da ($p < 0,05$).

3. Ở điểm cắt điểm Ewing 2,75, bộ test Ewing có độ nhạy 69% và độ đặc hiệu 76% trong chẩn đoán phân biệt giữa teo đa hệ thống và bệnh Parkinson.
4. Có mối liên quan giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ với mức độ nặng của bệnh Parkinson (theo phân độ Hoehn & Yahr sửa đổi, UPDRS phần III) và với mức độ nặng của bệnh teo đa hệ thống (theo thang điểm UMSARS phần II) ($p < 0,001$). Trong đó, có mối liên quan rất cao giữa mức độ rối loạn thần kinh tự chủ và mức độ nặng của bệnh Parkinson theo thang điểm UPDRS phần III (hệ số tương quan Pearson $r = 0,731$, $p < 0,001$).

KIẾN NGHỊ

1. Ứng dụng thực hiện các test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ trên các bệnh nhân bệnh Parkinson và teo đa hệ thống ở bất kỳ giai đoạn nào, đặc biệt ở những trường hợp đang cần chẩn đoán phân biệt giữa bệnh Parkinson và MSA, nhằm phân tích sự khác biệt về rối loạn chức năng thần kinh tự chủ giữa các hội chứng Parkinson này với nhau, góp phần trong hỗ trợ chẩn đoán.
2. Ứng dụng thang điểm đánh giá rối loạn thần kinh tự chủ bằng các test (điểm Ewing) khi khảo sát các test đánh giá chức năng thần kinh tự chủ trên bệnh nhân Parkinson và teo đa hệ thống.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN CỦA TÁC GIẢ

1. Võ Nguyễn Ngọc Trang, Nguyễn Hữu Công (2020), “Khảo sát mối liên quan giữa mức độ tổn thương thần kinh tự chủ và mức độ nặng của bệnh Parkinson và teo đa hệ thống”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 24 (1), tr 208 – 213.
2. Võ Nguyễn Ngọc Trang, Nguyễn Hữu Công (2021), “So sánh mức độ tổn thương thần kinh tự chủ giữa bệnh Parkinson và teo đa hệ thống”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 25 (2), tr 75 – 81.