

RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC SAU COVID-19

TS. BS. NGUYỄN VĂN VY HẬU

PGĐCM BV GIA ĐÌNH ĐÀ NẴNG

GĐ TRUNG TÂM NỘI TIẾT- ĐÁI THÁO ĐƯỜNG FAMILY

YẾU TỐ NGUY CƠ KINH ĐIỂN

- 1. Lối sống tĩnh tại
- 2. Hút thuốc lá
- 3. Uống nhiều rượu bia
- 4. Thừa cân béo phì
- 5. Căng thẳng kéo dài
- 6. Rối loạn giấc ngủ
- 7. Cường insulin
- 8. Tăng huyết áp
- 9. Đái tháo đường
- 10. Suy giáp
- 11. Đột quy.
- 12. Viêm nhiễm tế bào thần kinh
- 13. Đáp ứng viêm hệ thống
- 14. Di truyền

Increases Risk

Traumatic
Brain
Injury

Mid-Life
Obesity

Mid-Life
Hypertension

Current
Smoking

Diabetes

History of
Depression

Sleep
Disturbances

Hyper-
lipidemia

COGNITIVE DECLINE

Years of
Formal
Education

Physical
Activity

Mediterranean
Diet

Cognitive
Training

Moderate
Alcohol
Consumption

Social
Engagement

Decreases Risk

KEY:

Strong
Evidence

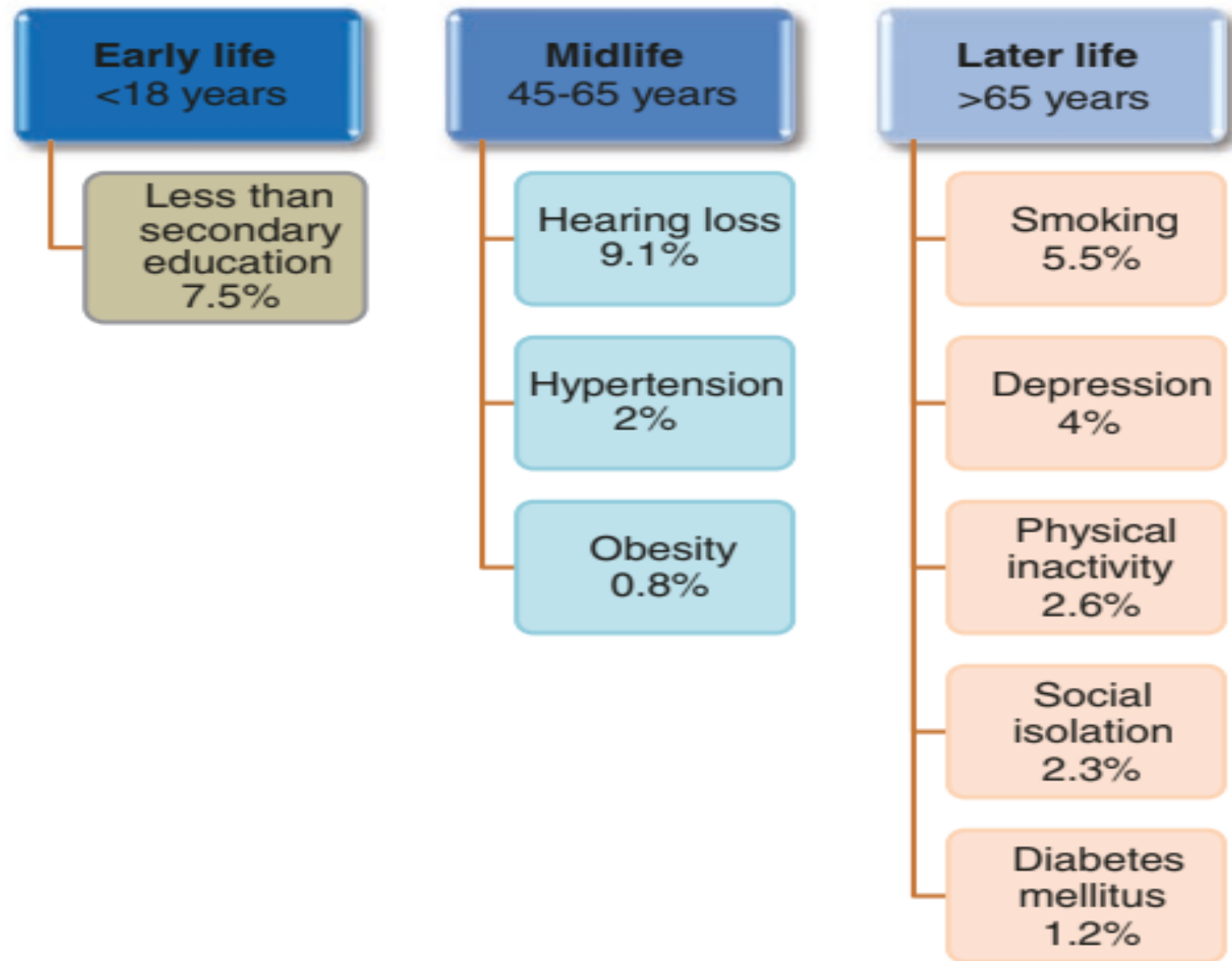
Moderate
Evidence

Lower
Evidence

Unclear
Evidence

YẾU TỐ NGUY CƠ

Fig. 9.3 Potentially modifiable risk factors and their individual contribution* (%) to global major neurocognitive disorder. *Data are %, which represent weighted population attributable fraction (i.e., the relative contribution of each risk factor to the overall population attributable fraction when adjusted for communality). Data extracted from [43]



Genetic Risk factors

E4 ↑
Aβ ↑
E2 ↓

+

Environmental Risk factors

Age ↑
Poor nutrition: HFD ↑
Limited physical activity ↑
Less Education ↑

Detrimental Brain Impact

BBB ↓
Ins Resistance ↑
Cognitive Impairment ↑
Type 2 Diabetes ↑
CVB ↓

Repurposing diabetes drugs

MCI

AD

Exercise

Mediterranean
or ketogenic diet

RISK FACTORS

Across the lifespan

Unhealthy diet

Alcohol misuse

Smoking

Diabetes

Obesity

Hypertension

Dyslipidemia

Neuronal damage

Vascular insults

APOE, other genes

Familial aggregation

Adult life

Mid-life

Late-life

DEMENTIA

0

20

60

75

Transition

Education

Physical activity

Cognitive & social activity

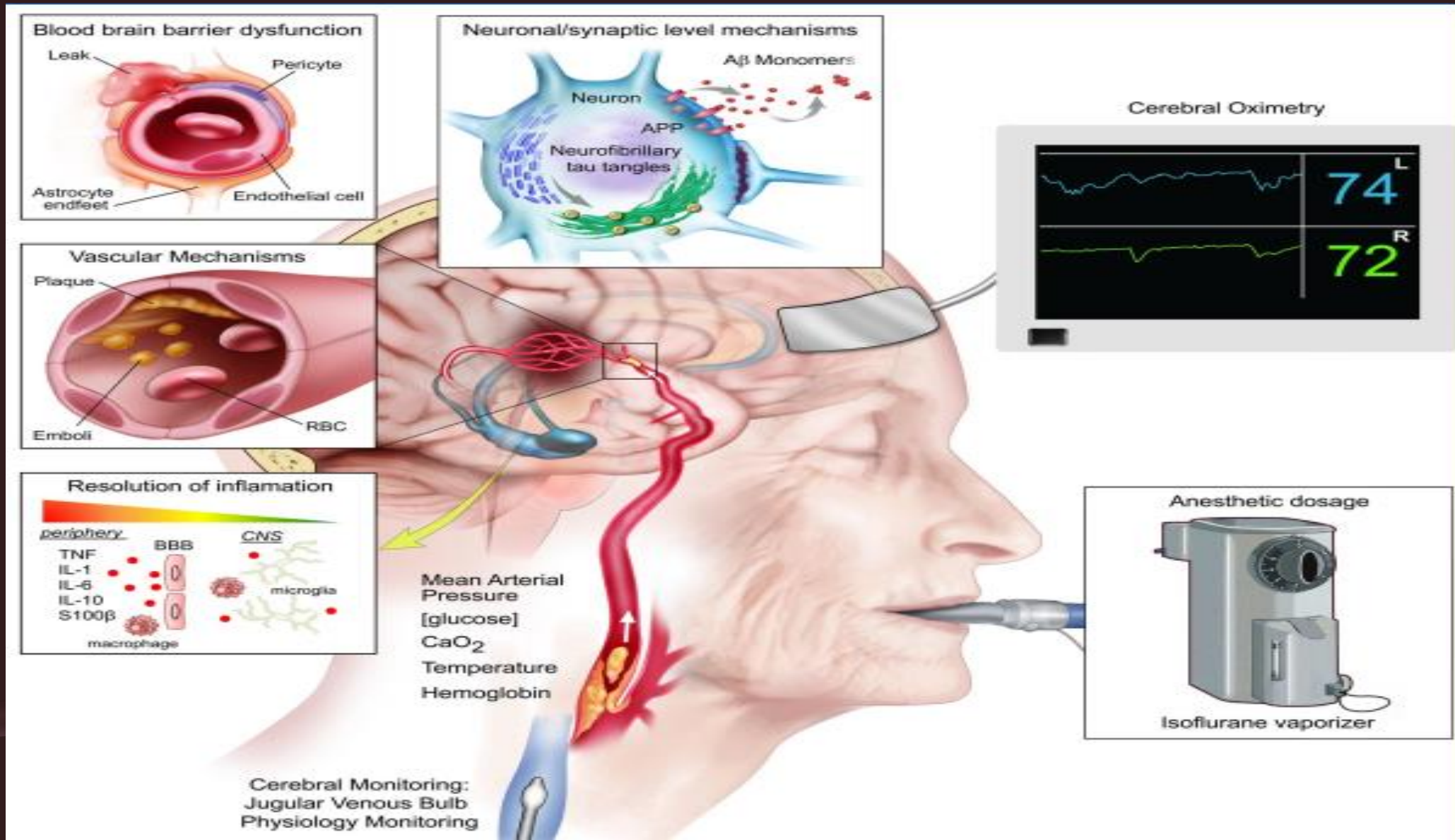
Brain reserve

Cognitive reserve

Across the lifespan

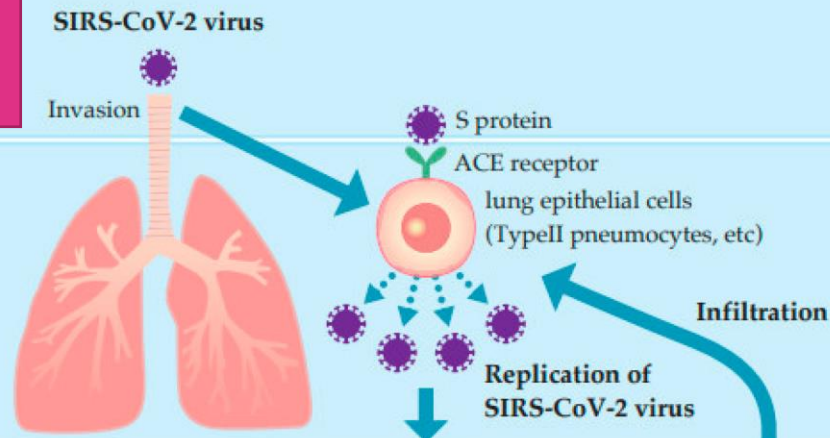
PROTECTIVE FACTORS

NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH



TÁC ĐỘNG VIRUS SARS- COV2 LÊN CƠ THỂ

Lung Injury



Systemic Response



Inflammatory cytokines

Hyper-inflammatory responses

Injury and Dysfunction of Remote organs

Brain, Nerves



Muscle



Other Organs /Systems
(kidney, liver, coagulation.etc)

PICS

Cognitive impairments

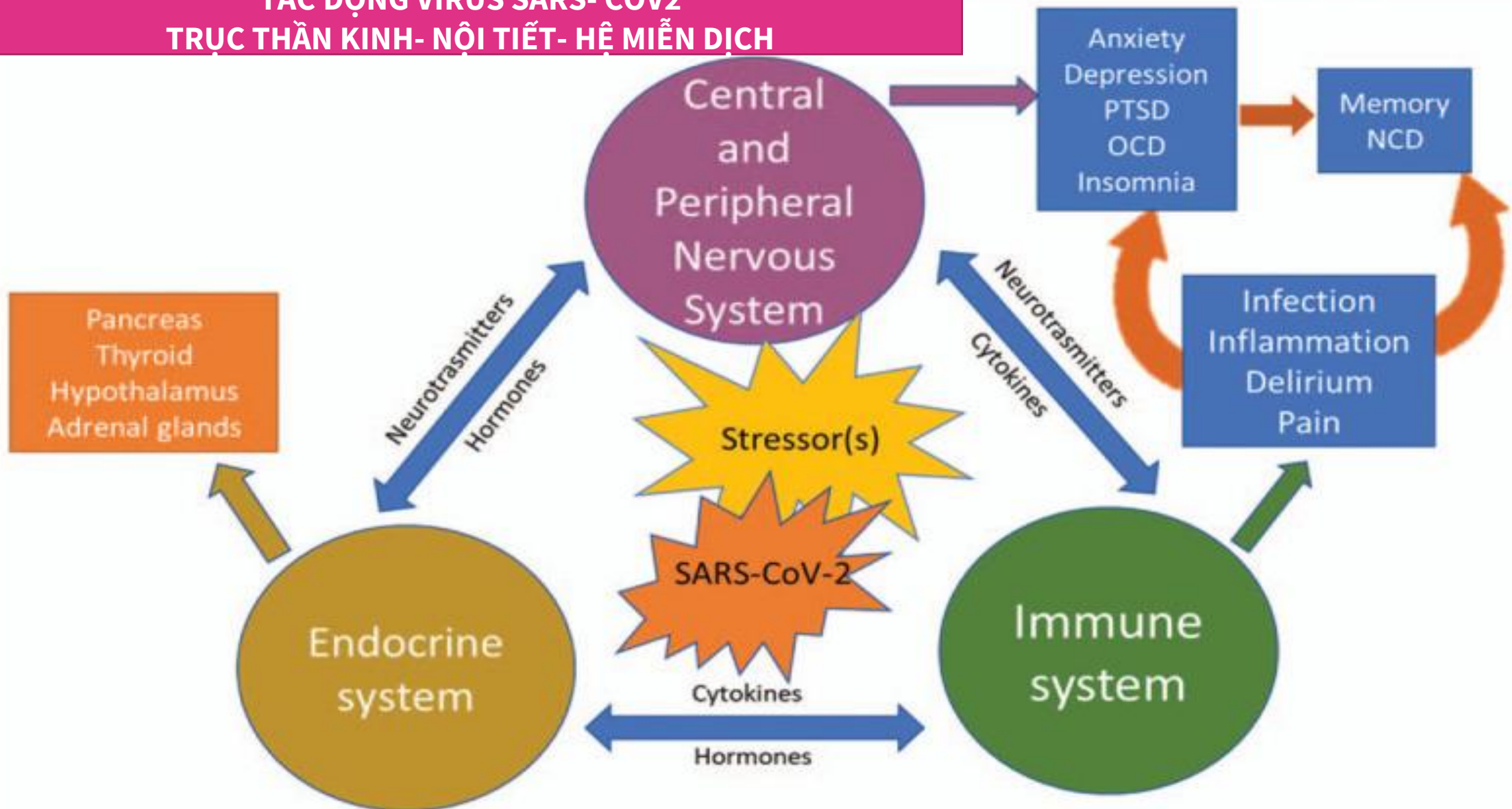
Mental health Problems

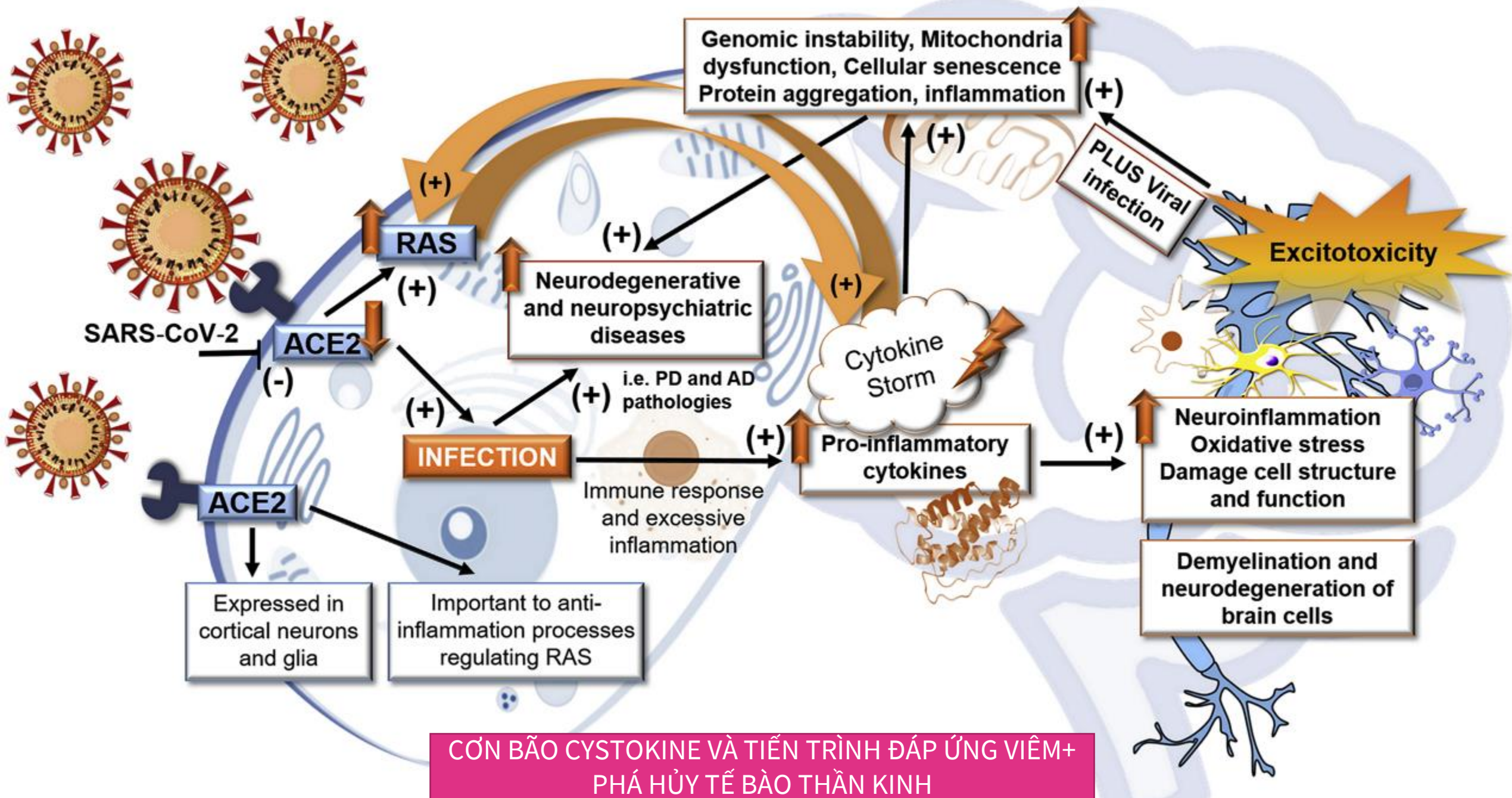
Physical impairments

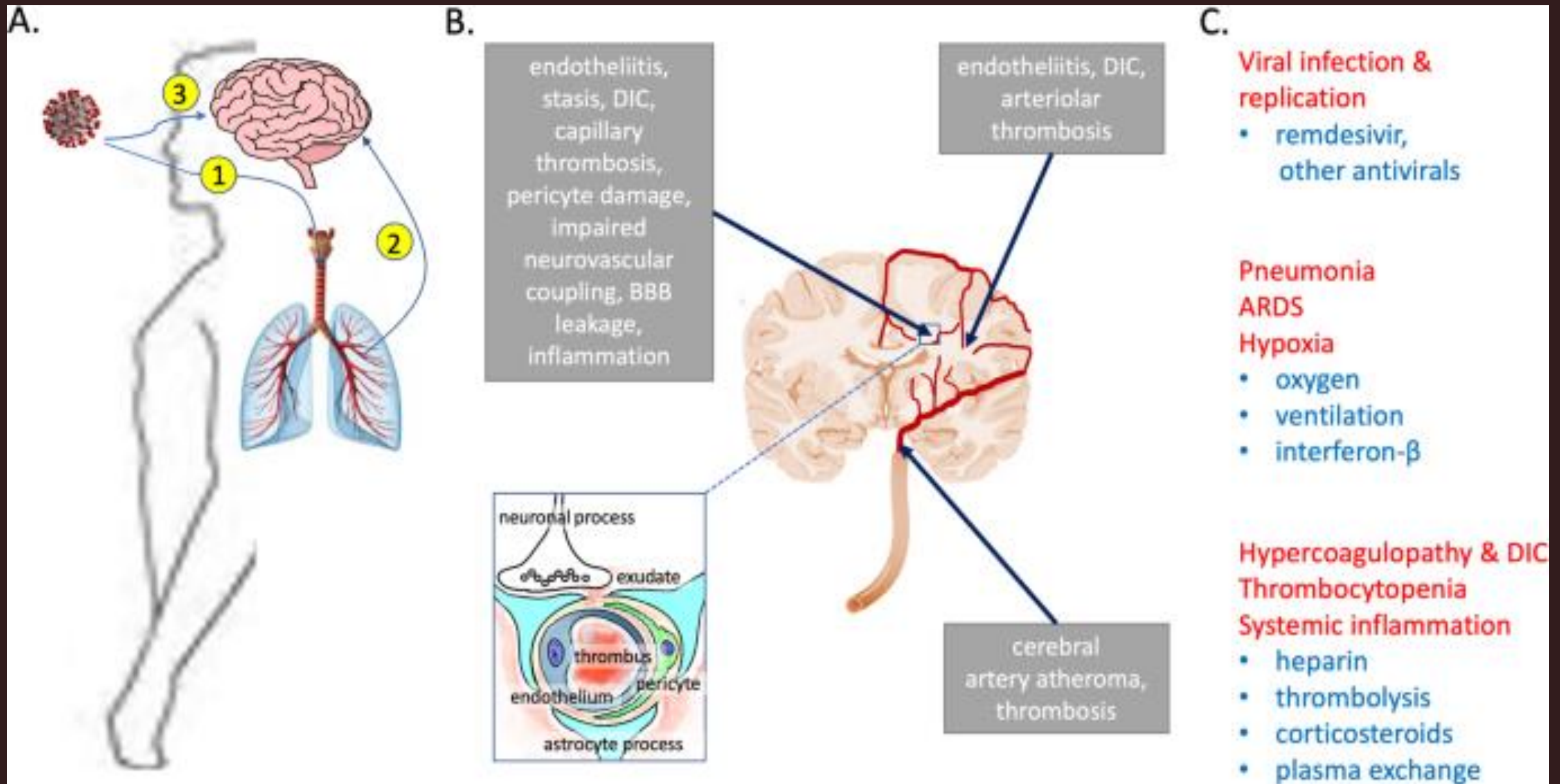
post-COVID-19 syndrome

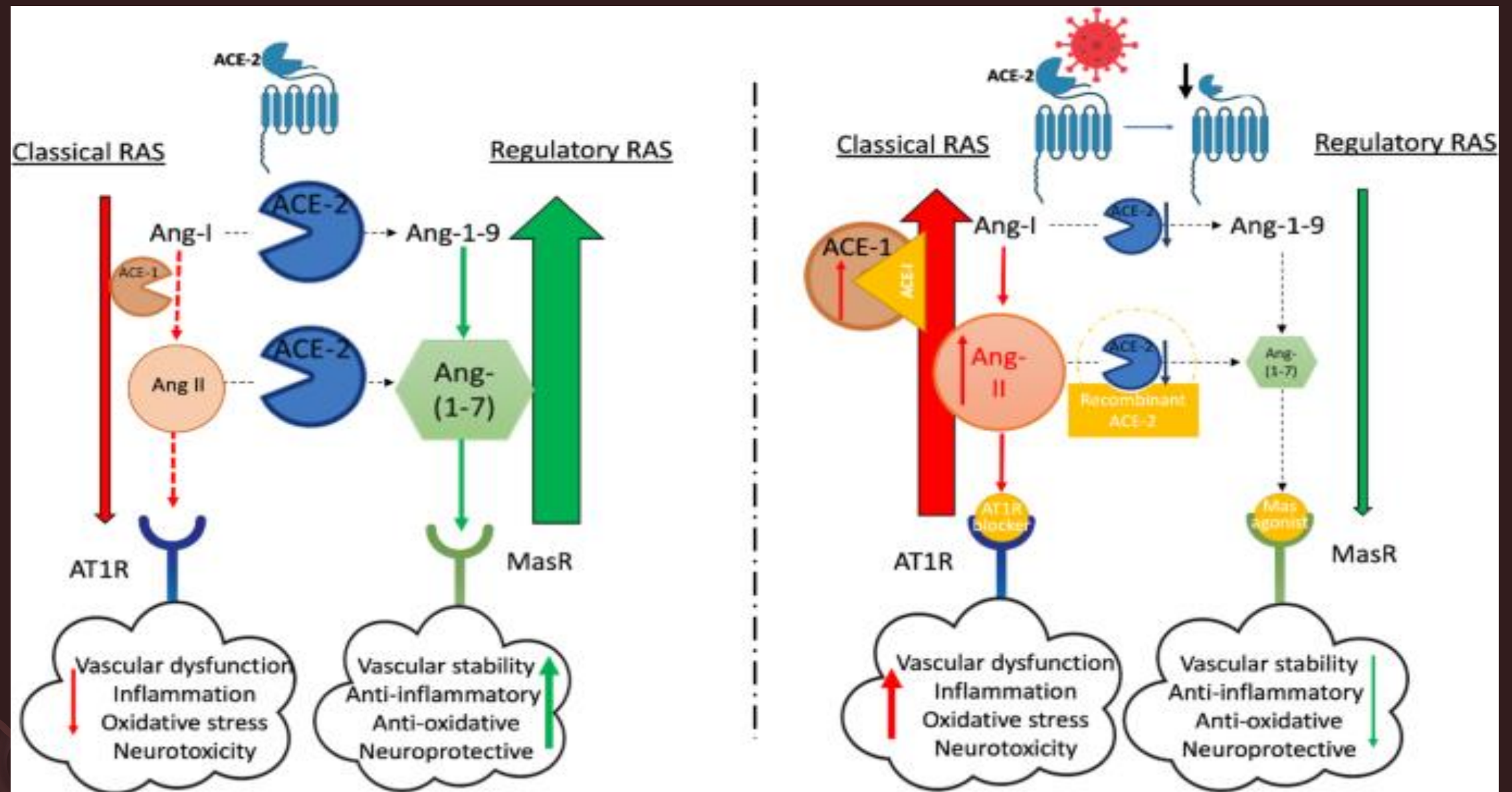


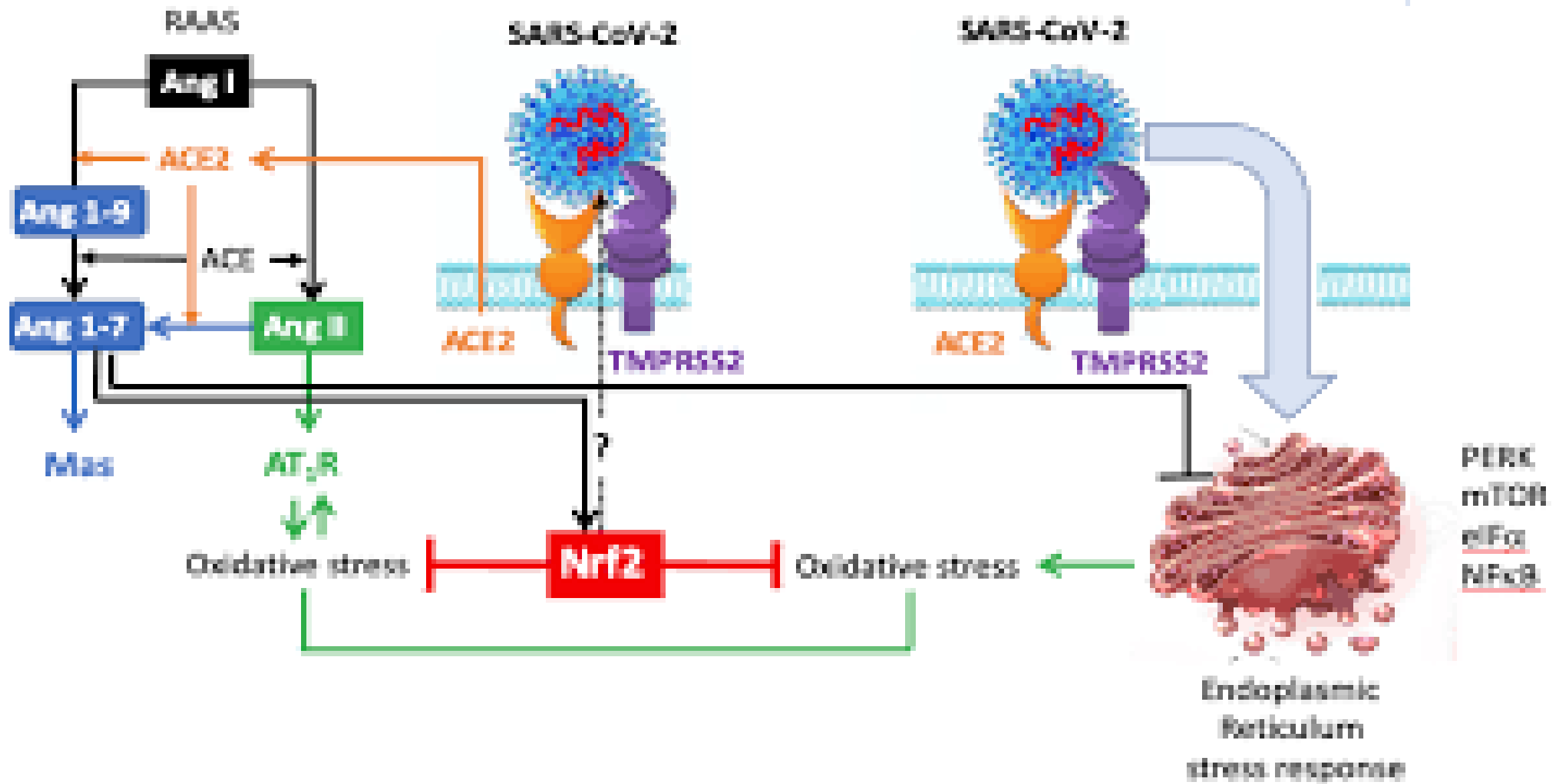
TÁC ĐỘNG VIRUS SARS- COV2
TRỰC THẦN KINH- NỘI TIẾT- HỆ MIỄN DỊCH

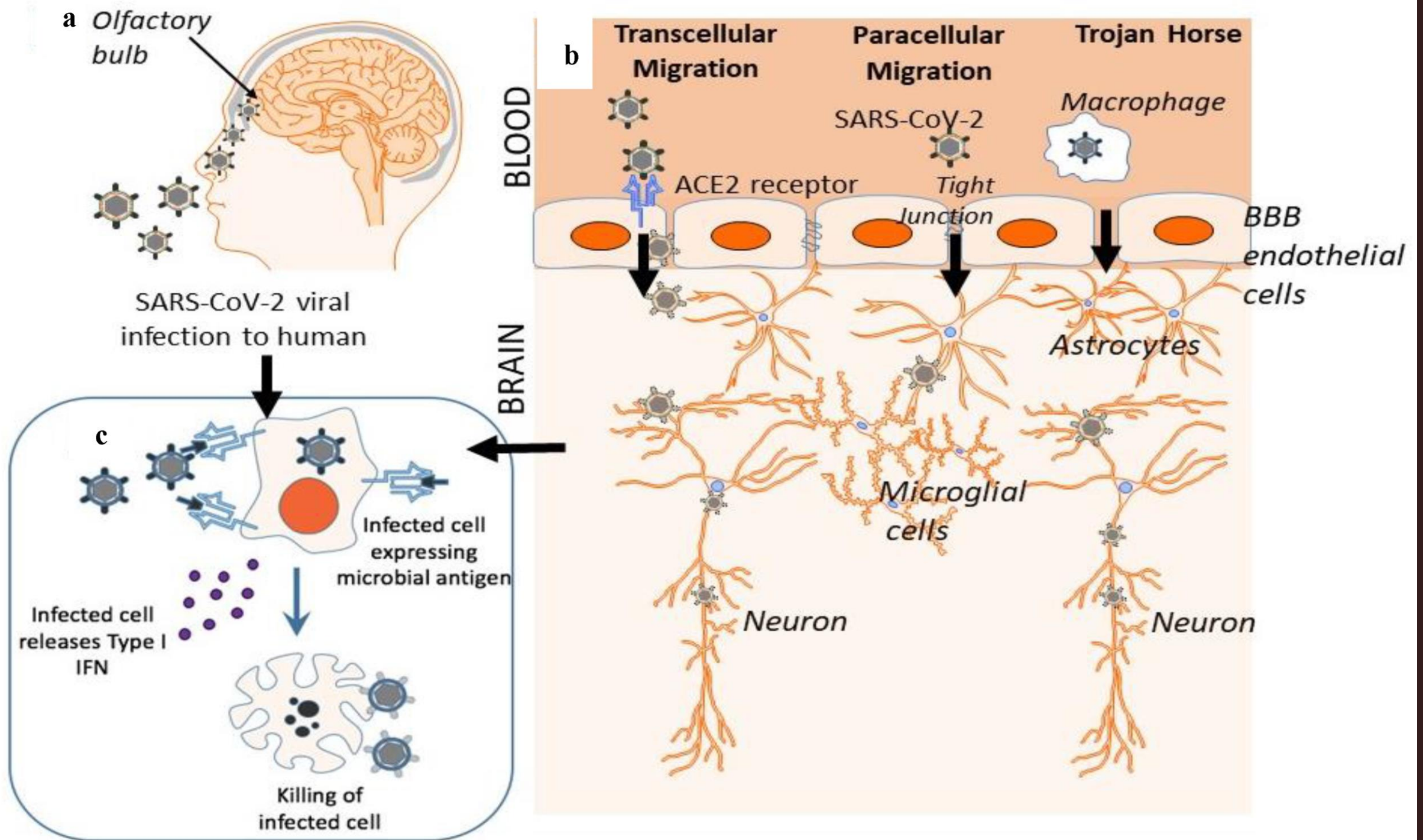


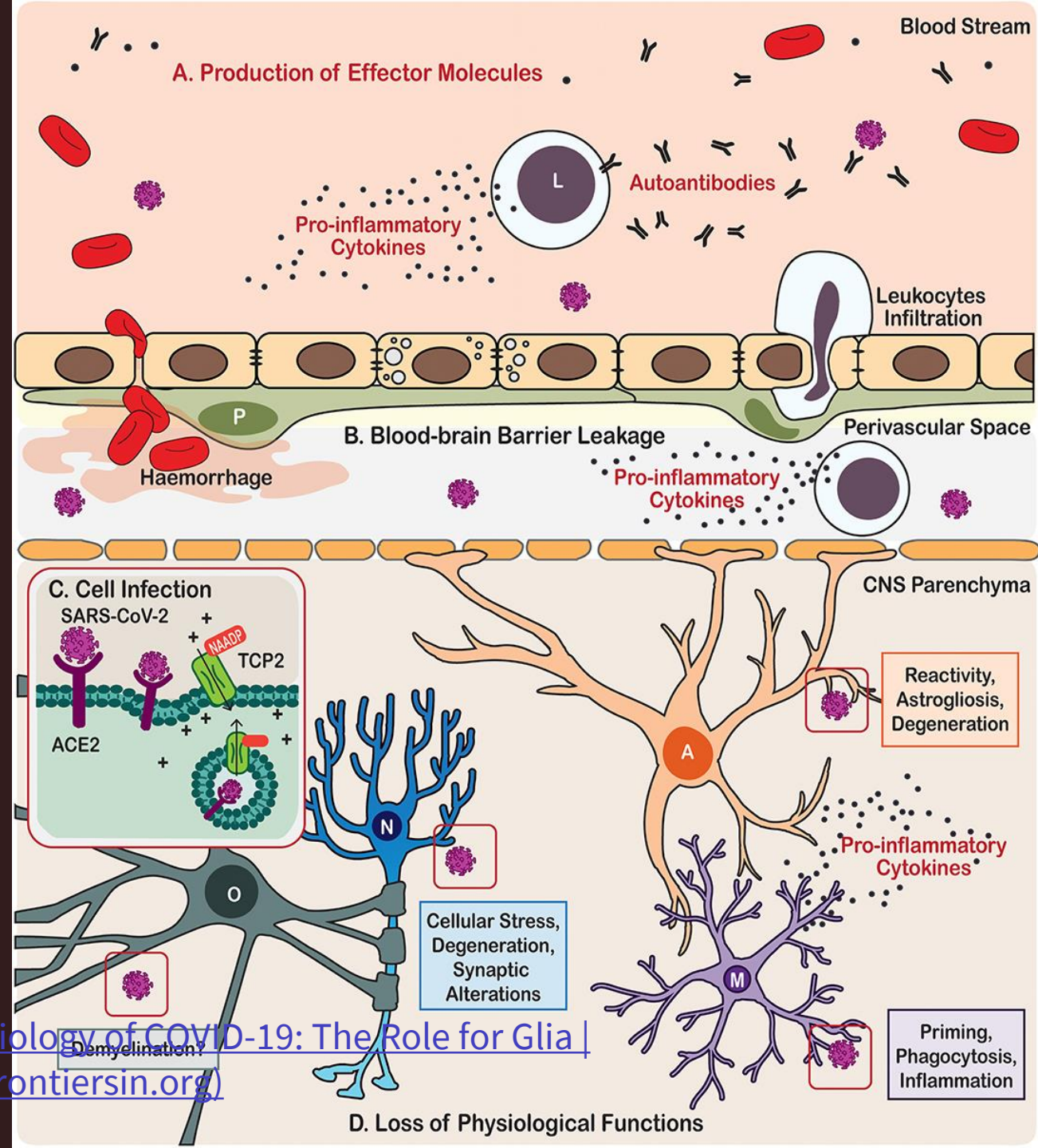




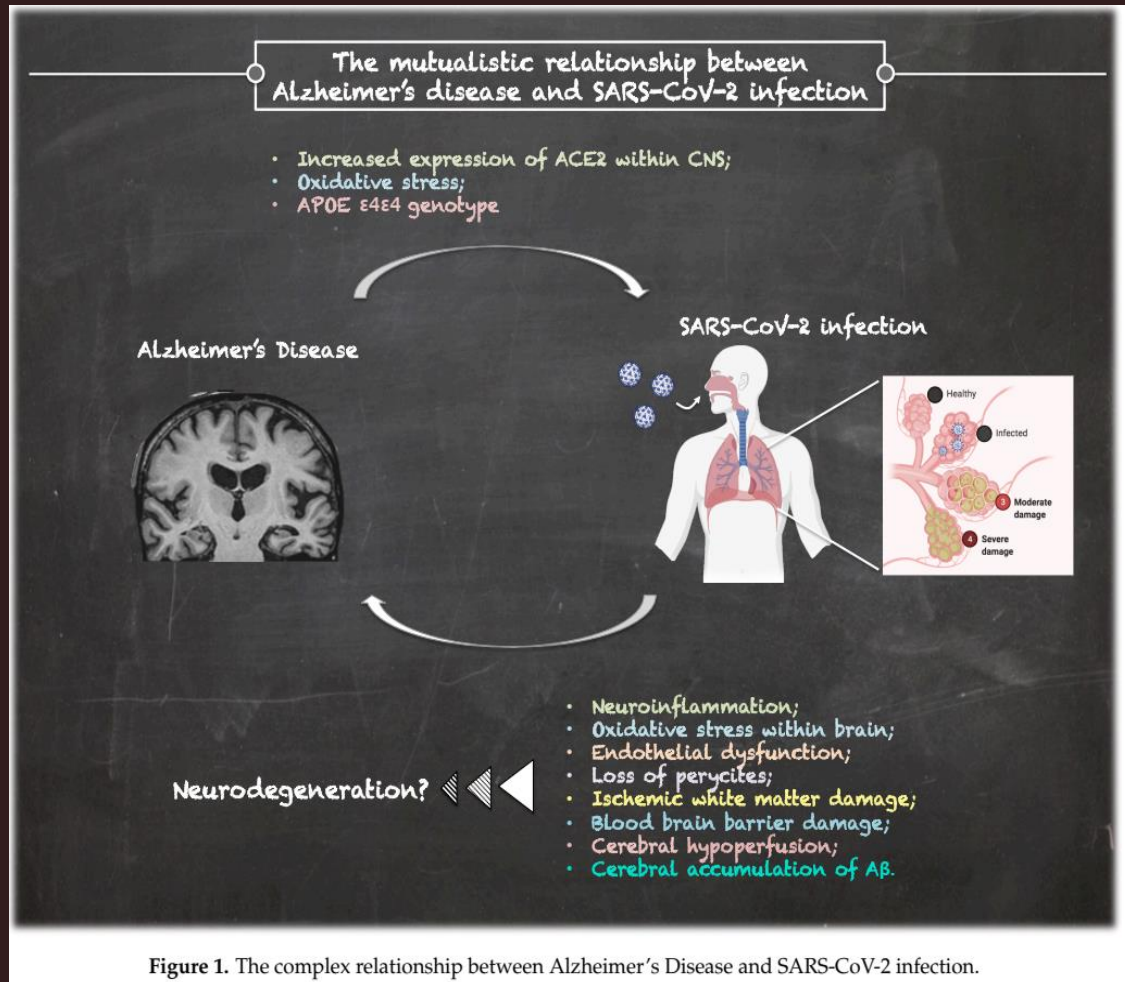








MỐI LIÊN QUAN ALZHEIMER VÀ COVID-19



ALZHEIMER => COVID-19

- Gia tăng liên kết virus SARS-COV2 với thụ thể ACE2 tại hàng rào máu não/
- Phản ứng stress oxy hóa
- Tác động thông qua gen APOE e4

MỐI LIÊN QUAN COVID-19 VÀ ALZHEIMER

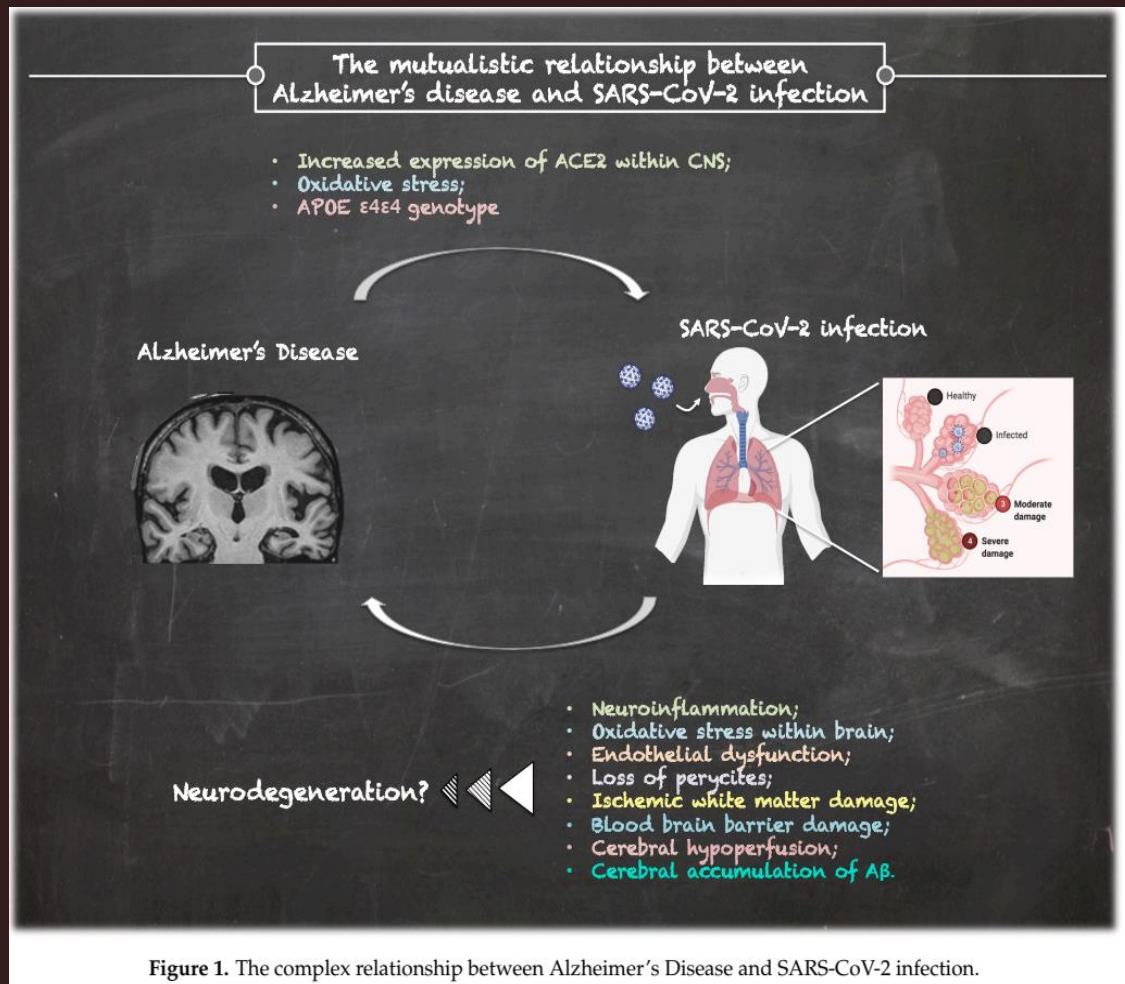


Figure 1. The complex relationship between Alzheimer's Disease and SARS-CoV-2 infection.

COVID-19 => ALZHEIMER

- ◇ Viêm tb thần kinh
- ◇ Stress oxy hóa trong não
- ◇ Rối loạn chức năng nội mô
- ◇ Giảm tưới máu tế bào thần kinh
- ◇ Phá hủy chất trắng, phá hủy hàng rào máu não
- ◇ Gia tăng mảng bám amyloid beta và chuỗi protein tau.

COVID-19 & ALZHEIMER

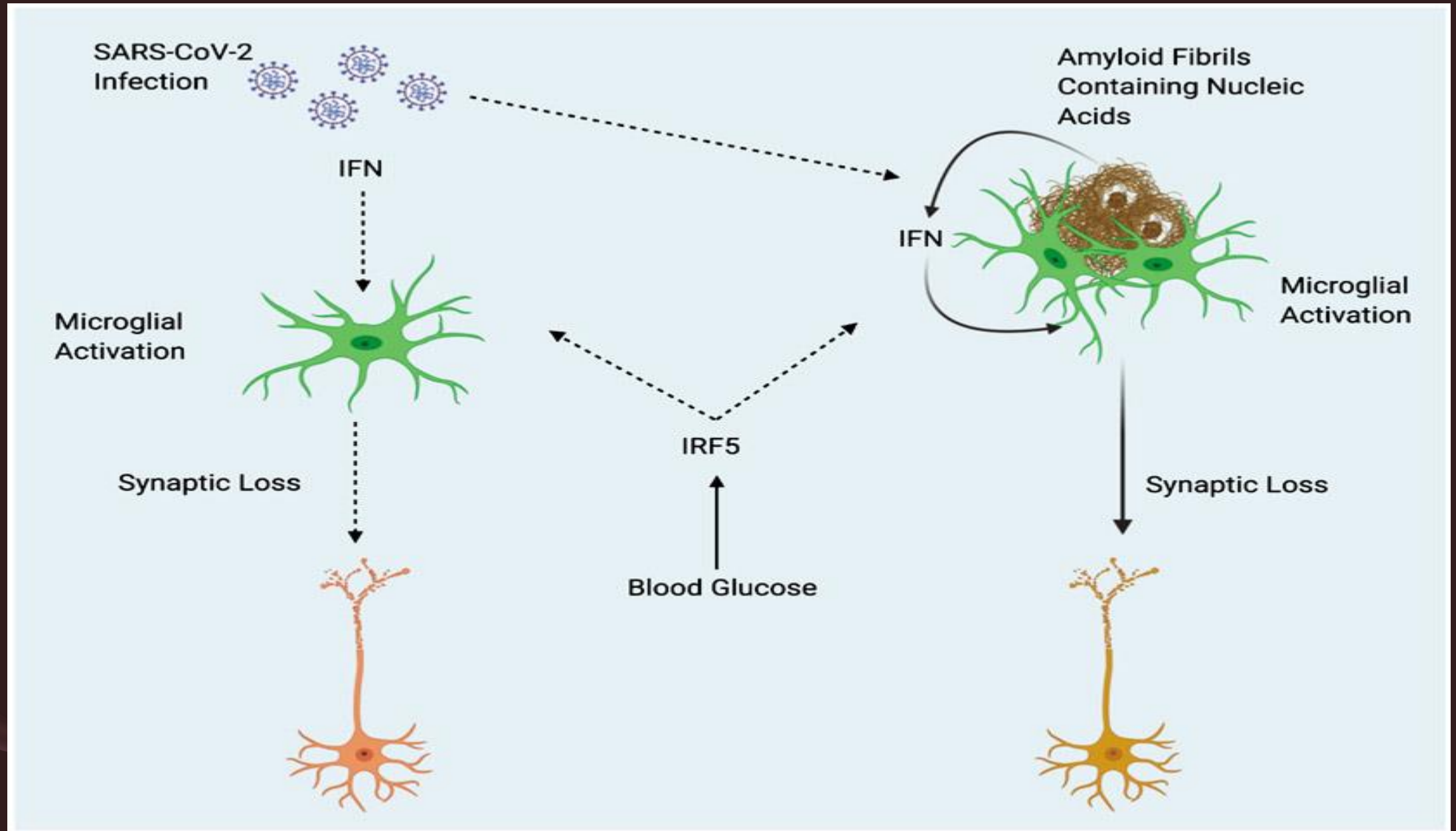


Table 1. Potential mechanisms involved in Alzheimer’s Disease (AD) risk in COVID-19 patients.

Pathway	Mechanisms	References
A β deposition	A β is an antimicrobial peptide produced in response to neural infection as part of the innate immune innate response	[18,21,43]
APOE ϵ 4	• APOEϵ4 represents a risk factor for both COVID-19 and AD; • APOEϵ4 enhance the disruption of BBB; • APOEϵ4 has an important role in neuroinflammation, which contributes to the pathogenic mechanism underlying AD.	[51,52]
Neuroinflammation	• ACE-2 is expressed in the cells of the CNS; • SARS-CoV-2 can infect cells within CNS; • Pro-inflammatory cytokines can enter the CNS by crossing the altered BBB; • Inflammatory response within CNS can alter cells within CNS leading to cognitive decline.	[25,27–29,42]
Microglia activation	• SARS-CoV-2 infection can induce microglial activation leading to neuronal loss; • Microglia activation promotes oxidative stress within brain; • Increased NO levels are neurotoxic and promote AD development.	[30,41]

ACE-2: Angiotensin Converting Enzyme 2; AD: Alzheimer’s Disease; APOE: Apolipoprotein E; BBB: Blood Brain Barrier; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CSN: Central Nervous System; NO: Nitric Oxide; SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.

TRIỆU CHỨNG

Các triệu chứng của suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) thường mơ hồ và bao gồm những điều sau đây:

- Mất trí nhớ
- Rối loạn ngôn ngữ (khó tìm từ để nói)
- Giảm chú ý (khó tập trung vào trong hoặc sau các cuộc trò chuyện)
- Giảm kỹ năng thị giác không gian (thường than phiền mất phương hướng trong môi trường quen thuộc mà không có khiếm khuyết về vận động hay cảm giác)

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

- CÁC THANG ĐIỂM TẦM SOÁT
- HÌNH ẢNH CỘNG HƯỞNG TỪ SỌ NÃO HOẶC PDG PET
- XÉT NGHIỆM MARKER SINH HỌC: AMYLOID β
- TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN DSM5



MCI Test

There are three cognitive fields that comprise a fundamental test for Mild Cognitive Dementia

Episodic Memory

Cognitive process of gaining, storing, and recovering new information, and spontaneously evoking that information after a lapse of some time

Executive Function

Ability to plot, outline, and observe the completing of behaviors that are purposefully framed with a focus on specific objectives

Processing Speed

Mental dexterity by measuring the time span required to cover a set number of givens



CÁC CÔNG CỤ TẦM SOÁT



CÔNG CỤ TÀM SOÁT

1. THANG ĐIỂM MINICOG

2. THANG ĐIỂM MMSE

3. THANG ĐIỂM MOCA



MMSE

MINI MENTAL STATUS EXAMINATION (MMSE)

BN:

HV:

ĐT:

Ngày:

ĐỊNH HƯỚNG

- Hôm nay là thứ mấy
- Hôm nay là ngày bao nhiêu
- Tháng mấy
- Năm nào
- Bây giờ là mấy giờ (mùa nào)
- Ông/bà đang ở chỗ này là chỗ nào
(bệnh viện, tên con đường, ...)
- Ở khoa nào
- Thành phố nào
- Miền nào: Nam, Trung, Bắc?
- Nước nào

..... 1đ
 1đ
 1đ
 1đ
 1đ
 1đ
 1đ
 1đ
 1đ
 1đ



TRÌ NHỚ: Tiếp nhận, ghi nhớ

*Cho nhắc lại ba từ:

Chiếc xe

Cây lúa

Con mèo 1đ

..... 1đ

..... 1đ

(Mỗi từ/1 giây, 1 đ cho mỗi từ đúng)

*Cho lặp lại 1 lần nữa để chắc chắn đã nhớ

SỰ CHÚ Ý: Tính toán Hoặc đánh vần ngược từ "KHÔNG"

Test 100 trừ 7: $100 - 7 = ?(93)$

$93 - 7 = ?(86)$

$86 - 7 = ?(79)$

$79 - 7 = ?(72)$

$72 - 7 = ?(65)$

..... 1đ

..... 1đ

..... 1đ

..... 1đ

..... 1đ

MMSE (tt)

TRÌNH NHỚ: nhớ lại

Nhắc lại 3 từ đã ghi nhớ ở trên: Con mèo 1đ
(không cần đúng thứ tự) Chiếc xe 1đ
Cây lúa 1đ

NGÔN NGỮ:

Đưa BN xem và bảo BN nói tên của:
Đồng hồ 1đ
Cây viết 1đ

Cho lặp lại cụm từ:

"Không có nếu và hoặc nhưng gì cả" 1đ

HIỂU NGÔN NGỮ NỮ: bảo bệnh nhân làm theo lệnh

-Cầm tờ giấy bằng tay phải 1đ
-Gấp lại làm đôi 1đ
-Thả xuống nền nhà 1đ

HIỂU NGÔN NGỮ VIẾT

Cho đọc thầm (không thành tiếng) và thực hiện:
" NHẢM MẮT LẠI" 1đ

CHỮ VIẾT:

Cho viết một câu đúng ngữ pháp và có nghĩa. 1đ

VẼ: Vẽ chép lại hai ngũ giác giao nhau. 1đ

Tổng cộng

.....**30đ**

NHẢM MẮT LẠI

MMSE

Đánh giá kết quả:

≥ 26 điểm: bình thường

$24 \leq \text{MMSE} < 26$: ranh giới

$\text{MMSE} < 24$ điểm là suy giảm nhận thức

$20 \leq \text{MMSE} < 24$ điểm suy giảm nhận thức nhẹ

$14 \leq \text{MMSE} < 20$ điểm suy giảm vừa;

$\text{MMSE} < 14$ điểm suy giảm nhận thức nặng.



THANG ĐIỂM MOCA

THANG ĐÁNH GIÁ NHẬN THỨC MOTREAL(MOCA)

- Phụ lục 4

TÊN NGƯỜI BỆNH:

Trình độ học vấn:

Ngày sinh:

Giới tính: Ngày khám:

Nối theo mẫu []		Vẽ lại hình khối vuông []		Vẽ ĐỒNG HỒ (chỉ mười một giờ mười phút) (3 điểm) [] [] [] Vòng tròn Các số Các kim			ĐIỂM ----/5	
GỌI TÊN CON VẬT [] [] []							ĐIỂM ----/3	
TRÍ NHỚ Đọc danh sách từ, bệnh nhân nhắc lại. Làm hai lần, kể cả khi lần thứ nhất làm đúng. Yêu cầu nhắc lại sau 5 phút		Lần 1	VỀ MẶT	VAI NHUNG	NHA THỜ	HOA CÚC	MAU ĐỎ	ĐIỂM
Lần 2								
SỰ CHÚ Ý Đọc các số (1số/giây)		Bệnh nhân nhắc lại theo chiều xuôi Bệnh nhân nhắc lại theo chiều ngược			[] 2 1 8 5 4 [] 7 4 2		ĐIỂM /2	
Đọc danh sách các chữ cái. Bệnh nhân gõ tay xuống bàn mỗi khi có chữ A. Không cho điểm nếu ≥ 2 lỗi		[] E B A C M N A A I K L B A E A K D E A A A I A M O E A A B						ĐIỂM /1
100 trừ 7 liên tiếp (4 hoặc 5 lần làm đúng: 3 điểm, 2 hoặc 3 lần làm đúng: 2 điểm, 1 lần làm đúng: 1 điểm, 0 lần đúng: 0 điểm)		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	ĐIỂM /3	
NGÔN NGỮ Nhắc lại: Tôi chỉ biết rằng Nam là người cần được giúp đỡ hôm nay Con mèo hay trốn dưới bàn khi con chó ở trong phòng		[] []						ĐIỂM /2
Sự lưu loát: Kể các từ bắt đầu bằng chữ L trong vòng một phút		[] Bình thường ≥ 11 từ)						ĐIỂM ___/1
TƯ DUY TRỪ/TƯƠNG Giống nhau giữa quả chuối - quả cam= hoa quả		[] tàu hỏa - xe đạp [] đồng hồ - thước kẻ						ĐIỂM ___/2
NHỚ LẠI CÓ TRÍ HOÀN Phải nhắc lại các từ KHÔNG GỌI Ý		VỀ MẶT	VAI NHUNG	NHA THỜ	HOA CÚC	MAU ĐỎ	Chỉ cho điểm các từ không gọi ý	ĐIỂM ___/5
Sự lựa chọn Gợi ý về loại Gợi ý nhiều lựa chọn								
ĐỊNH HƯỚNG		[] Ngày	[] Tháng	[] Năm	[] Thứ	[] Địa điểm	[] Thành phố	ĐIỂM ___/6
www.mocatest.org Bình thường: ≥26/30							TỔNG: Thêm 1 điểm nếu học < 12 năm	ĐIỂM ___/30

Người làm test: _____

BẢNG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG IADL

(Instrumental Activities of Daily Living)

1. Dùng điện thoại

Điểm số

Vẫn sử dụng điện thoại được như lúc ban đầu, tìm kiếm và quay số, v.v...	0
Chỉ gọi được một vài số thông dụng, quen thuộc	1
Chỉ trả lời được điện thoại nhưng không quay được số	1
Hoàn toàn không sử dụng được điện thoại	1

2. Dùng phương tiện giao thông

Vẫn đi lại một cách độc lập trên phương tiện công cộng hoặc tự lái xe hoặc nói được lộ trình đi lại	0
Chỉ đi lại nhờ vào taxi, không dùng được phương tiện vận chuyển công cộng nào khác	1
Đi lại bằng phương tiện công cộng khi được người khác dẫn dắt, giúp đỡ	1
Đi lại bị giới hạn ở phương tiện taxi hay xe ô tô với sự trợ giúp của người khác	1
Hoàn toàn không biết cách đi dù được trợ giúp	1

BẢNG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

3. Khả năng uống thuốc

Có khả năng tự lấy thuốc uống, đúng liều và đúng thời gian	0
Có khả năng tự uống thuốc nếu thuốc được chia thành từng liều riêng rẽ	1
Không có khả năng tự lấy thuốc uống	1

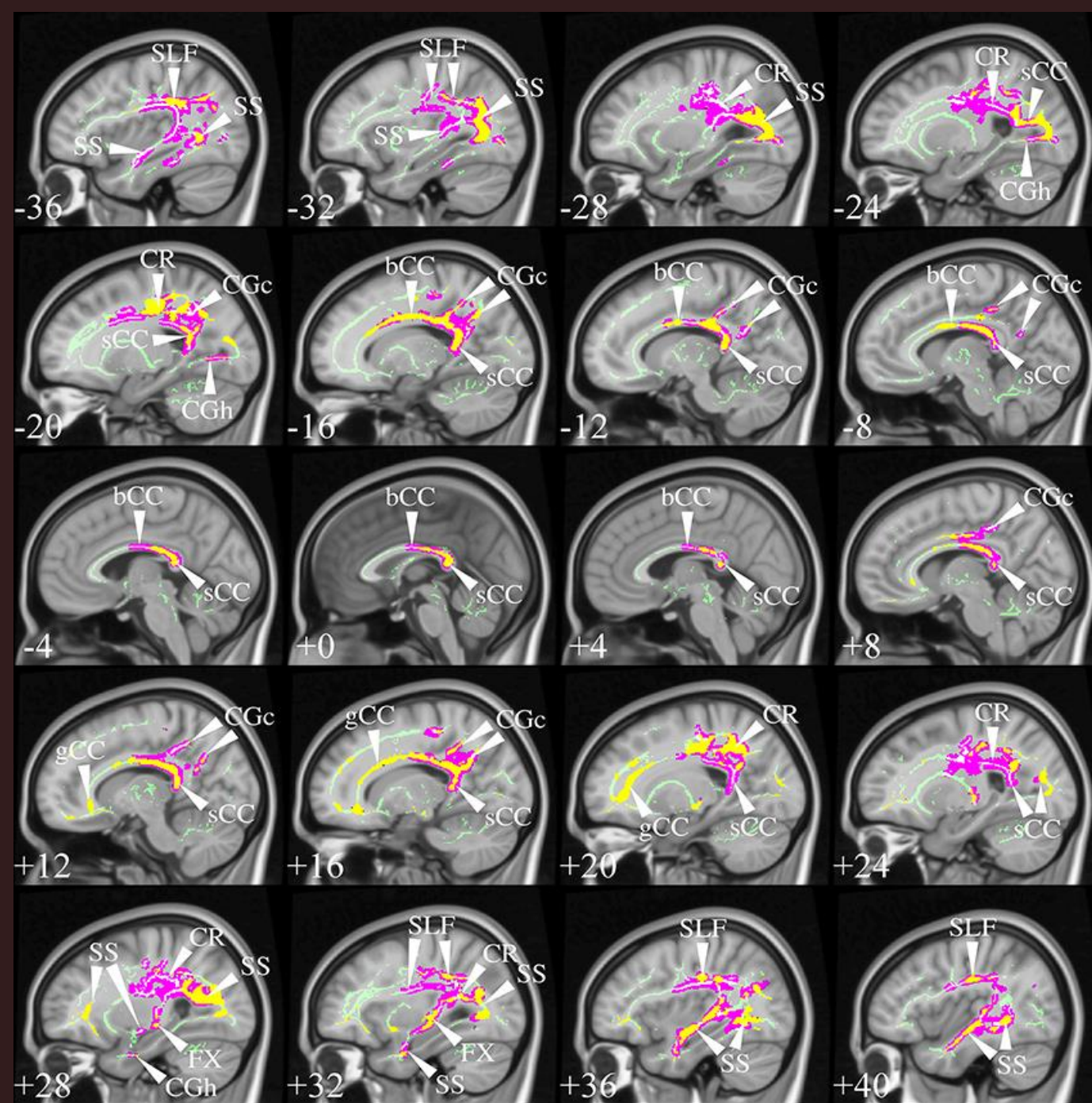
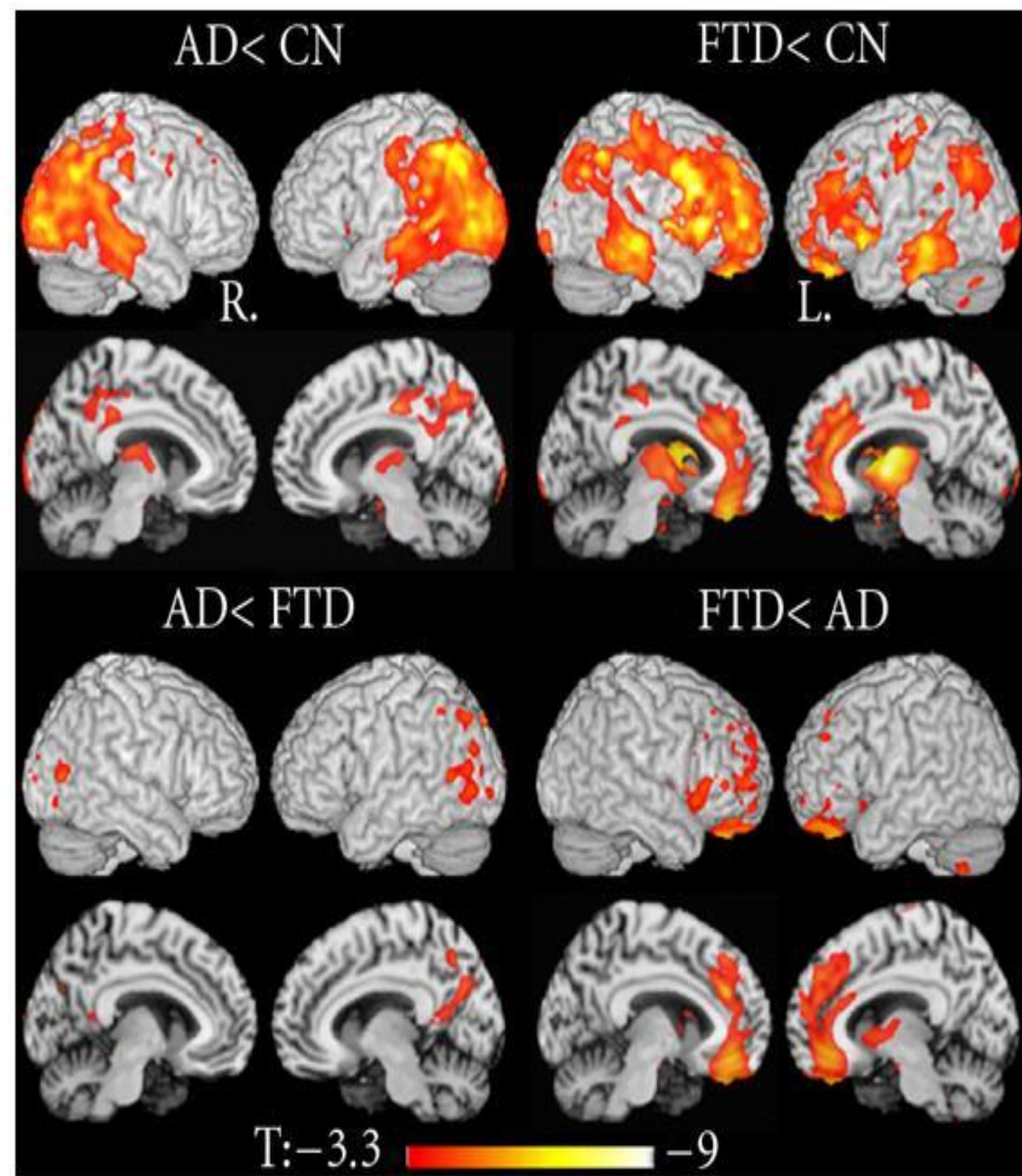
4. Quản lý tài chính

Vẫn còn khả năng quản lý tài chính (dự trù, thanh toán hoá đơn, v.v...)	0
Vẫn còn khả năng mua bán hàng ngày, nhưng cần phải có sự giúp đỡ của người khác cho các tính toán dài hạn, to lớn	1
Mất khả năng quản lý tiền bạc	1

BẢNG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

Đánh giá:

- Tổng số điểm: 0 – 4
- Điểm 0: Hoạt động sống bình thường
- Điểm 1-4: Giảm hoạt động sống



Mild Cognitive Impairment

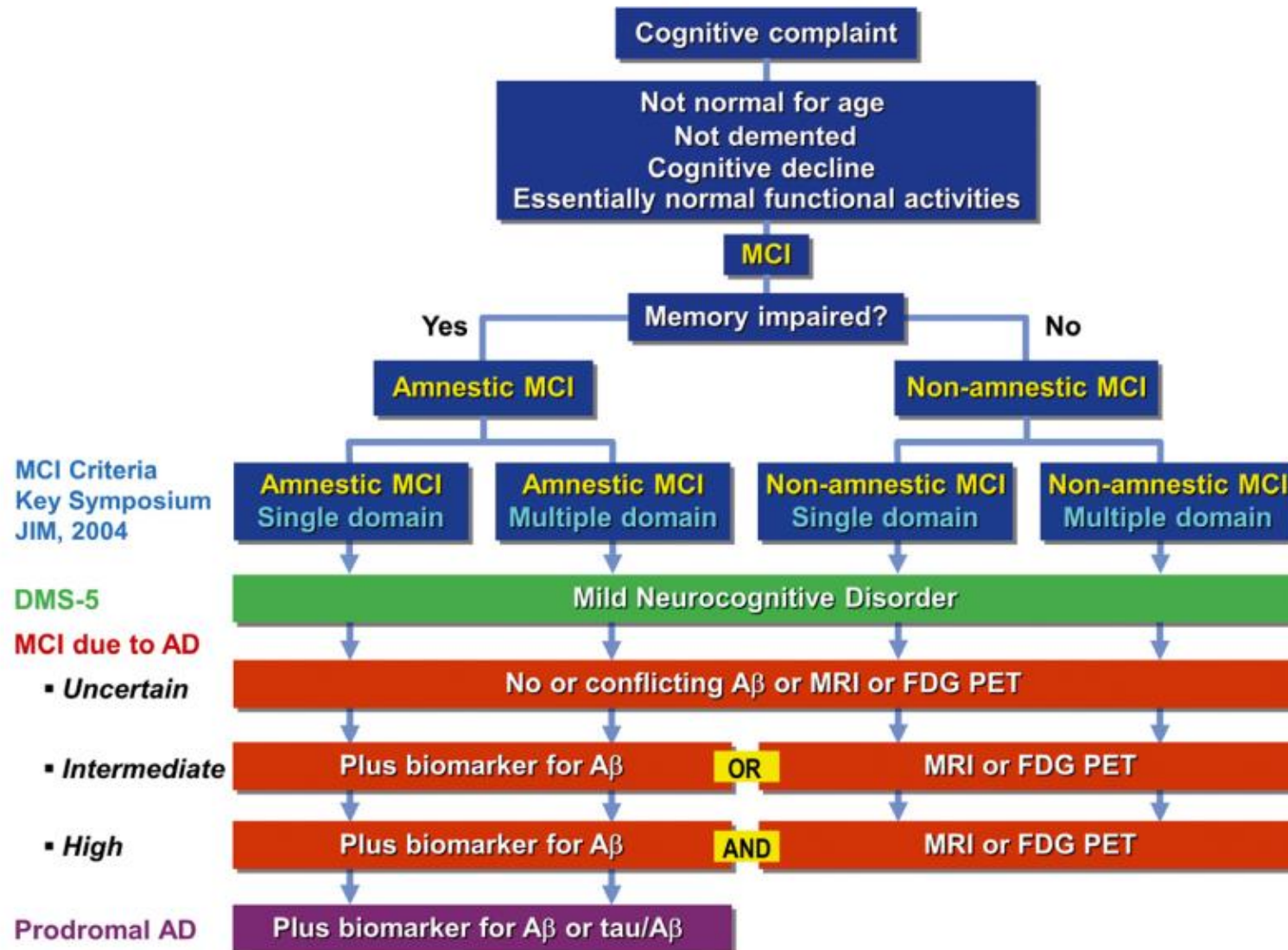


Fig. 1 Comparison of current criteria for mild cognitive impairment (MCI). The criteria outlined in blue were proposed at the Key Symposium in 2003 [7, 8]. Other criteria include those of the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) [15] and MCI due to Alzheimer's disease (AD) [16]. A β amyloid beta; MRI, magnetic resonance imaging; FDG-PET, fluorodeoxyglucose positron emission tomography; tau, tau protein.

Table 9.4 All-cause major or mild neurocognitive disorder: highlights of the diagnostic criteria according to DSM-5 and NIA-AA classifications [14, 16]

Mild neurocognitive disorder	Major neurocognitive disorder
Modest cognitive impairment in ≥ 1 cognitive domains	Substantial cognitive impairment in ≥ 1 cognitive domains
No interference with functional independence (e.g., complex IADLs are preserved, but greater effort and compensatory strategies may be required)	Interference with independence in everyday activities (e.g., requiring assistance with complex IADLs)
Not attributable to delirium or other neuropsychiatric disorders (e.g., major depressive disorder, schizophrenia)	Not attributable to delirium or other neuropsychiatric disorders (e.g., major depressive disorder, schizophrenia)

Specifiers:

With or without behavioral disturbance (e.g., psychotic symptoms, mood disturbance, agitation, apathy, other behavioral symptoms)

Abbreviations: DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IADLs instrumental activities of daily living, NIA-AA National Institute on Aging-Alzheimer's Association

PHÂN BIỆT MCI VÀ SSTT

• RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC NHẸ

- 1. Rối loạn ≥ 1 chức năng thần kinh nhận thức (MMSE, MoCA)
- 2. Chủ động trong các hoạt động sống hàng ngày (IADL, ADLs)
- 3. Không liên quan đến trầm cảm hoặc tâm thần phân liệt, mê sảng

• RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC ĐIỂN HÌNH

- 1. Rối loạn ≥ 1 chức năng thần kinh nhận thức (MMSE, MoCA)
- 2. Phụ thuộc trong các hoạt động sống hàng ngày (IADL, ADLs)
- 3. Không liên quan đến trầm cảm hoặc tâm thần phân liệt, mê sảng

Table 9.10 Major or mild vascular neurocognitive disorder: highlights of the DSM-5 diagnostic criteria [14]

DSM-5 criteria	Designation
The criteria are met for major or mild neurocognitive disorder	Major vascular neurocognitive disorder
Probable, ≥ 1 of the following:	Mild vascular neurocognitive disorder
– Neuroimaging evidence of vascular disease	Probable <i>or</i> possible
– Temporal relationship between vascular disease and neurocognitive disorder	<i>Specifiers:</i> with/without behavioral disturbance
– Both clinical and genetic evidence of vascular disease (e.g., CADASIL)	

RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC MẠCH MÁU DSM5

- Có ≥ 1 các rối loạn như sau:
- Xác định bệnh mạch máu não trên hình ảnh học MRI, PDG PET
- Xác nhận liên quan giữa tổn thương mạch máu não với chức năng thần kinh nhận thức theo thời gian
- Cả triệu chứng lâm sàng và gen của tổn thương mạch máu trong não

• MILD VAS NMD HAY MAJOR VAS NMD
KÈM CÓ HAY KHÔNG CÓ RỐI LOẠN HÀNH VI

PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP

- THAY ĐỔI LỐI SỐNG
- SỬ DỤNG THUỐC ĐẶC TRỊ
- ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ NỀN



20%

of the European
population is 60 or older



30 million

people are affected by
Cognitive Impairment

This number is expected to
double over the next 20 years



DEMENTIA

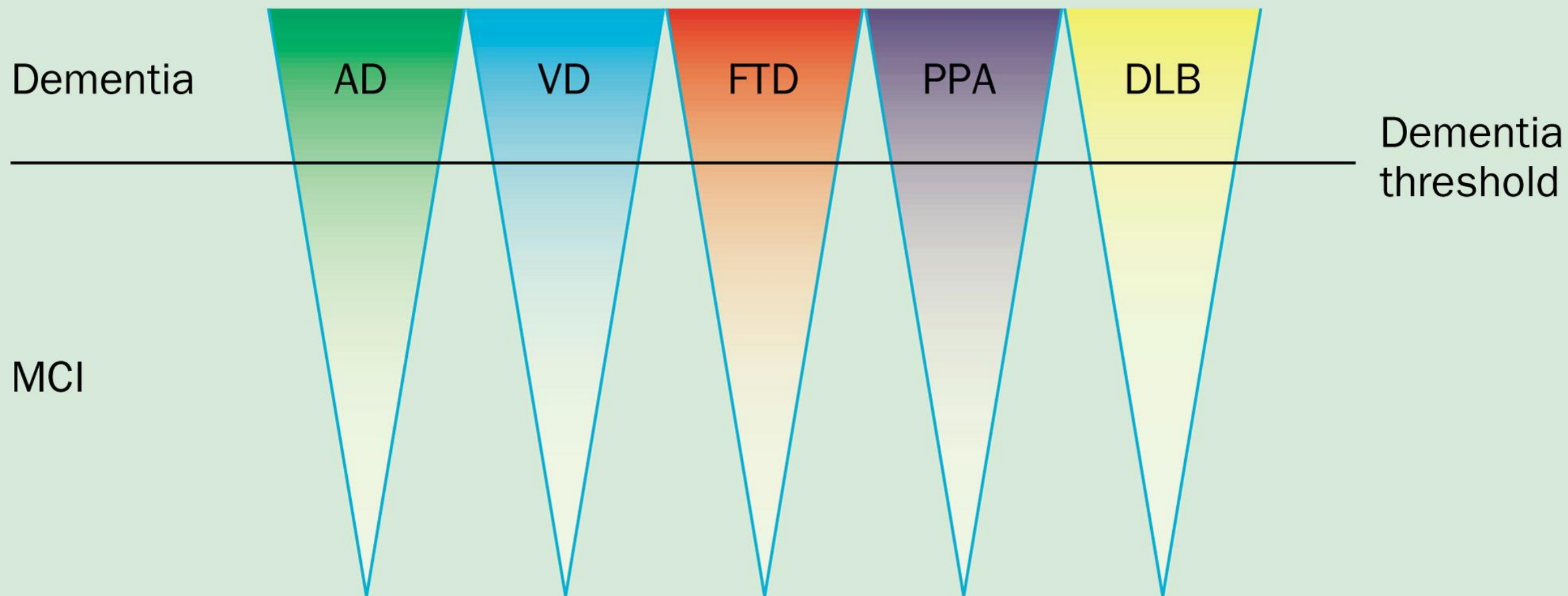
Normal aging

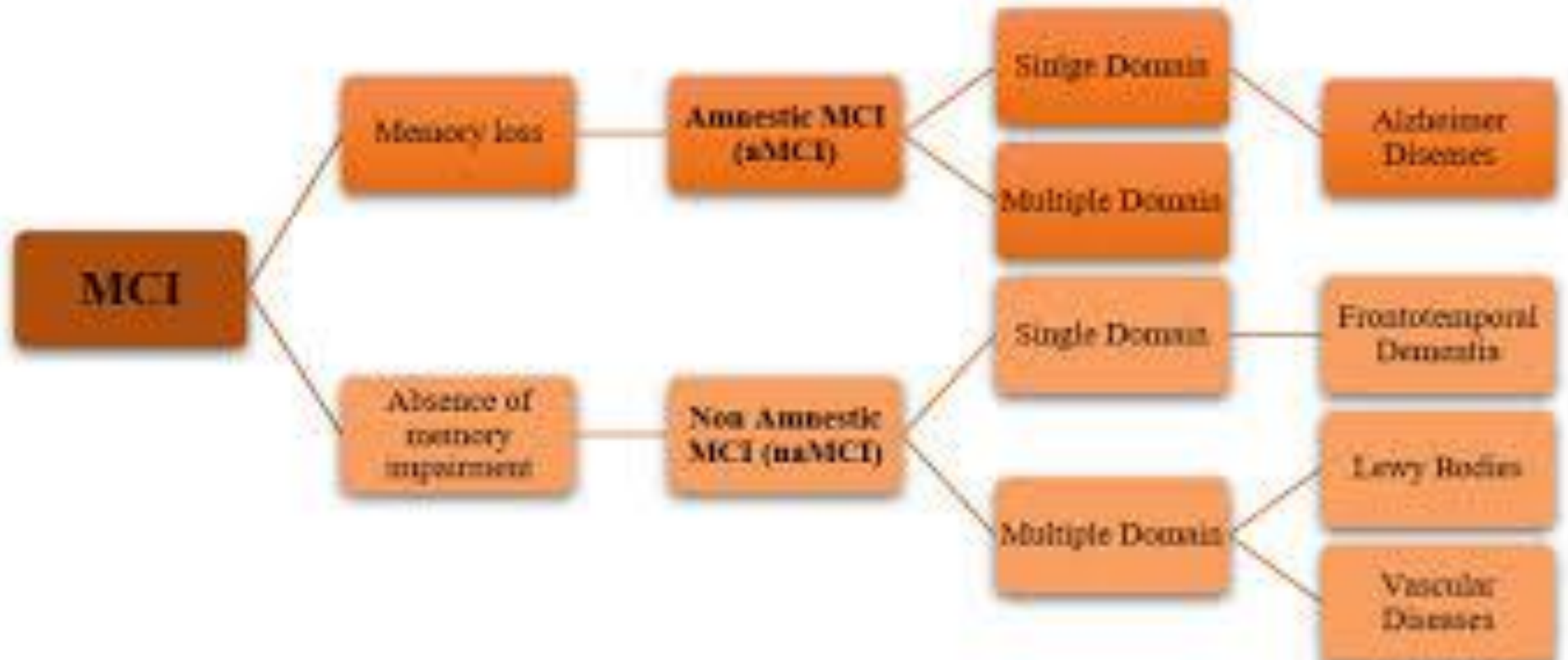
MCI

Dementia

12-15% per year progress to
Alzheimer disease

Progressive deterioration of cognitive function severe enough to impair occupation or social functioning, ADL's and IADL's





BIẾN CHỨNG- TIẾN TRIỂN

- ❖ Các thể MCI khác nhau dẫn đến bệnh Alzheimer (AD) với tỷ lệ khác nhau. Một nghiên cứu của Rountree và cs cho thấy tỷ lệ chuyển đổi AD là:
 - + 56% cho MCI thể mất trí nhớ,
 - + 50% cho MCI dưới ngưỡng mất trí nhớ và
 - + 52% cho MCI thể không mất trí nhớ.
- ❖ Đối với tất cả các thể MCI, tỷ lệ chuyển đổi 4 năm tới SSTT là 56% (14% hàng năm), và đến bệnh Alzheimer là 46% (11% hàng năm).
- ❖ Trong khi đó, những người già khỏe mạnh phát triển AD ở mức 1-2% mỗi năm.

BIẾN CHỨNG- TIẾN TRIỂN

- ❖ MCI có gần 7 lần khả năng để phát triển AD hơn là người lớn tuổi mà không suy giảm nhận thức (Boyle và cộng sự)
- ❖ 80% bệnh nhân MCI sẽ tiến tới mất trí nhớ sau khoảng 6 năm.
- ❖ Đây là một phát hiện quan trọng, AD thường được coi là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ tư ở Hoa Kỳ.

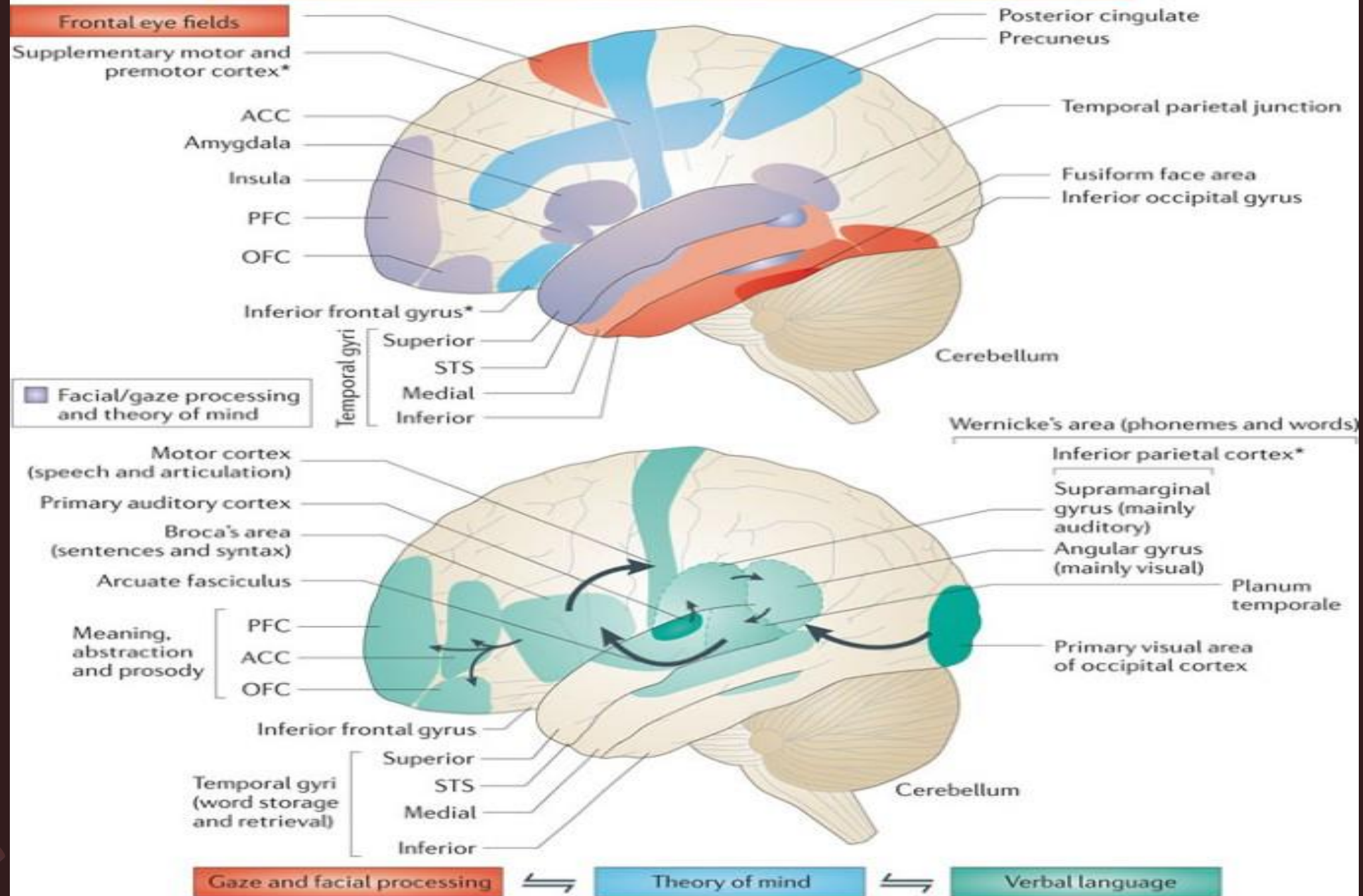


BIẾN CHỨNG – TIẾN TRIỂN

- ❖ MCI cần được chẩn đoán sớm, chụp MRI sọ não xác định tổn thương thuộc nhóm tiền Alzheimer hay các rối loạn SSTT khác.
- ❖ MCI cần theo dõi và điều trị sớm, quản lý các yếu tố nguy cơ, bệnh lý nền



Oculomotor loop Frontal eye fields → Caudate → SNr → Superior colliculus → Thalamus → Cortex



September



World Alzheimer's Month

Remember Me



KẾT LUẬN

RỐI LOẠN THẦN KINH NHẬN THỨC SAU COVID-19 CẦN:

PHÁT HIỆN SỚM

QUẢN LÝ CHẶT CHẼ

KHÔNG CHẬM TRỄ ĐIỀU TRỊ