

Nghiên cứu những biến đổi của hạch hạnh nhân trên hình ảnh cộng hưởng từ ở bệnh nhân nghiện rượu

Study on the change of amygdala on magnetic resonance imaging in alcoholic patients

Nguyễn Thị Sinh*, Nguyễn Duy Bắc*,
Đặng Tiến Trường*, Nguyễn Trường Giang**,
Trần Ngọc Tuấn*, Trần Ngọc Anh*

*Học viện Quân Y,
**Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa tình trạng nghiện rượu với sự thay đổi hình thái hạch hạnh nhân trên hình ảnh cộng hưởng từ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện từ tháng 01/2020 đến tháng 6/2022 tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Phương pháp Stepwise AIC được sử dụng để xác định mô hình tối ưu liên quan đến thể tích hạch hạnh nhân. **Kết quả:** Tổng số 140 bệnh nhân nam đã được tuyển chọn tham gia nghiên cứu với tỷ lệ nghiện rượu trên không nghiện rượu là 1:1. Mô hình tối ưu được đề xuất cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng nghiện rượu với các thể tích nêu trên và thể tích nội sọ có mối liên quan thuận chiều với thể tích hạch hạnh nhân. Nhưng tuổi lại có mối liên quan nghịch chiều với thể tích hạch hạnh nhân bên trái, tuy nhiên mối liên quan giữa tuổi và hạch hạnh nhân bên phải không có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Nghiên cứu của chúng tôi cung cấp bằng chứng về mối liên quan giữa tình trạng nghiện rượu với thể tích hạch hạnh nhân thấp.

Từ khóa: Hạch hạnh nhân, cộng hưởng từ, nghiện rượu.

Summary

Objective: To determine the relationship between alcoholism and changes in amygdala morphology on magnetic resonance imaging (MRI). **Subject and method:** A cross-sectional descriptive study was conducted from January 2020 to June 2022 at Thai Nguyen National Hospital. The Stepwise AIC method was used to determine the optimal model related to the volume of the amygdale. **Result:** A total of 140 male patients were selected to participate in the study with a ratio of alcohol addicted to non-alcohol addicted being 1:1. The optimal model suggested a statistically significant relationship between alcohol addiction status and the aforementioned volume measurements. In addition, the intracranial volume was found to be positively correlated with amygdale volume. However, age was found to have a negative correlation with amygdale volume on the left side, but the correlation between age and amygdale volume on the right side was not statistically significant. **Conclusion:** Our study provides evidence of a relationship between alcohol addiction status and lower amygdale volume.

Keywords: Amygdala, magnetic resonance imaging, alcoholism.

Ngày nhận bài: 25/6/2023, ngày chấp nhận đăng: 12/7/2023

Người phản hồi: Nguyễn Thị Sinh, Email: sinhnguyen.gp@gmail.com - Học viện Quân Y

1. Đặt vấn đề

Nghiện rượu là một rối loạn tái phát mạn tính do nhu cầu uống rượu không được thoả mãn một cách thường xuyên, gây thêm rượu bắt buộc làm ảnh hưởng đến hiệu suất công việc, sức khoẻ tâm thần và thể chất, làm tổn thương đến các mối quan hệ gia đình và xã hội.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2018), sử dụng rượu bia ở mức có hại dẫn đến tử vong (≈ 3 triệu ca tử vong, chiếm 5,3% tổng số ca tử vong trên toàn cầu vào năm 2016). Ảnh hưởng của việc uống rượu đối với tỷ lệ tử vong lớn hơn so với các bệnh khác: Bệnh lao (2,3%), HIV/AIDS (1,8%), tiểu đường (2,8%), tăng huyết áp (1,6%), bệnh tiêu hóa (4,5%), tai nạn giao thông (2,5%) và bạo lực (0,8%) [1].

Rượu gây tổn thương cấu trúc não dẫn đến rối loạn chức năng tâm thần kinh (nhận thức, trí nhớ, cảm xúc, hành vi...). Cảm xúc ảnh hưởng đến các quá trình nhận thức khác nhau, bao gồm học tập và trí nhớ... Hạch hạnh nhân liên quan đến cảm xúc, động lực, khen thưởng và đóng vai trò trong xử lý nỗi sợ hãi [2].

Sự thay đổi về thể tích hạch hạnh nhân trong nghiện rượu cũng đã được quan tâm nghiên cứu. Các nghiên cứu về sự thiếu hụt tế bào và nhận thức do rượu gây ra trong não là cần thiết để tìm kiếm các chiến lược mới nhằm giảm độc tính thần kinh của rượu. Do vậy, mục tiêu của nghiên cứu này nhằm: *Xác định mối liên quan giữa tình trạng nghiện rượu với sự thay đổi hình thái hạch hạnh nhân trên hình ảnh cộng hưởng từ.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 140 đối tượng nam giới, thuận tay phải. Trong đó, 70 bệnh nhân được chẩn đoán nghiện rượu (nhóm NR) và 70 người không nghiện rượu (nhóm chứng), Thời gian tiến hành nghiên cứu từ tháng 01/2020 đến tháng 6/2022.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu: Nhóm nghiện rượu và nhóm chứng (chọn những người không nghiện rượu) được chẩn đoán theo DSM-5 (2013) [3].

Loại trừ: Bệnh nhân chậm phát triển trí tuệ, có tiền sử bệnh thực thể não không do rượu, bị bệnh tâm thần khác, nghiện ma túy... ảnh hưởng đến cấu trúc não.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

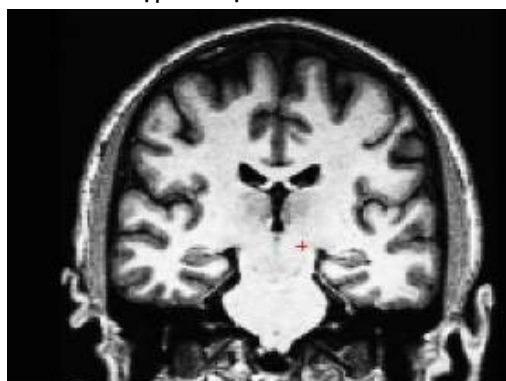
Phương pháp nghiên cứu

Chụp cộng hưởng từ: Hình ảnh cấu trúc não được thu nhận bằng máy chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla (hãng Siemens, Đức). Chuỗi xung 3D, T1-weighted với các thông số cụ thể như sau: lát cắt 1mm theo thiết diện đứng dọc (sagittal), thời gian lặp (repetition time, TR) 15ms, thời gian âm dội (time to echo, TE) 5ms, góc quay lưới từ trường (Flip angle) 30°, trường thị cảm (FOV) là 256 và kích thước ảnh là 256 × 256 điểm ảnh. Hình ảnh sẽ bị loại bỏ khi tín hiệu nhiễu do rung hoặc phát hiện có tổn thương đại thể.

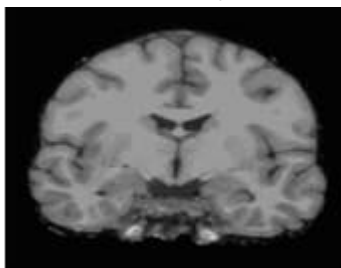
Phân tích hình ảnh: Dữ liệu hình ảnh thu thập dạng DICOM được chuyển đổi sang dạng tệp nén (định dạng file.nii.gz) bằng phần mềm Mango v.4.0.1. Các tệp nén này tiếp tục được mã hoá dưới dạng Subjxx.nii.gz để phân tích bằng phần mềm FreeSurfer (v.6.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Toàn bộ quá trình phân tích được xử lý bởi gói câu lệnh tự động. Các chỉ tiêu nghiên cứu là tổng thể tích nội sọ, thể tích hạch hạnh nhân phải, thể tích hạch hạnh nhân trái.

Toàn bộ quá trình phân tích được xử lý bởi gói câu lệnh, qua các bước:

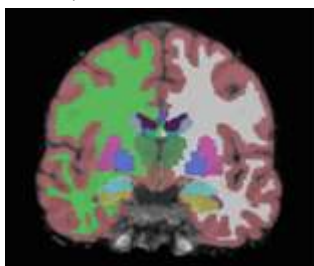
Bước 1: Nhập dữ liệu T1.



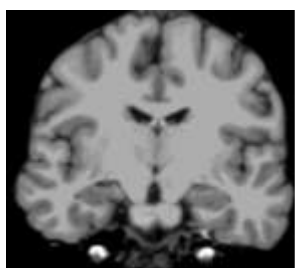
Bước 2: Hiệu chỉnh chuyển động, hiệu chỉnh trục AC-PC và loại bỏ tổ chức không phải chất não.



Bước 3: Xác định các tổ chức não.



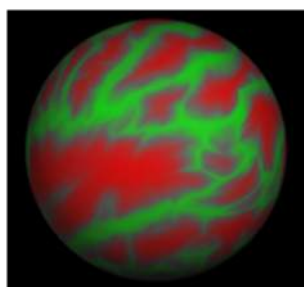
Bước 4: Chuẩn hóa cường độ tín hiệu hình ảnh.



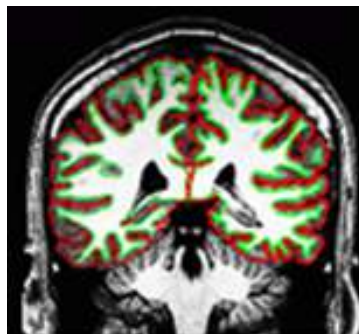
Bước 5: Xác định vùng chất trắng.



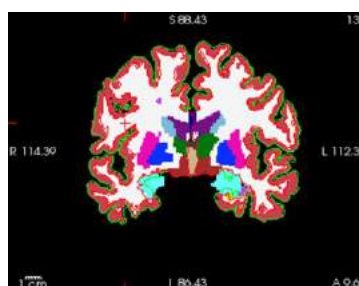
Bước 6: Xác định vùng vỏ não theo Atlas tham chiếu.



Bước 7: Xác định thể tích bề mặt



Bước 8: Ký hiệu các vùng và tính toán thể tích các vùng.



Bước 9: Xác định các chỉ số về thể tích, độ dày... của các vùng não quan tâm

Structure	Volume	Surface	Thickness	Thickness	Thickness	Thickness	Thickness	Thickness
total	1117	111	1.95	1.95	1.95	1.95	1.95	1.95
caudate	179	58	1.98	1.97	1.95	1.94	1.9	1.9
caudate head	176	113	1.98	1.97	1.95	1.94	1.9	1.9
caudate tail	183	119	1.96	1.97	1.95	1.94	1.9	1.9
putamen	436	101	1.98	1.97	1.95	1.94	1.9	1.9
globus pallidus	1107	114	1.98	1.97	1.95	1.94	1.9	1.9
substantia nigra	1104	114	1.98	1.97	1.95	1.94	1.9	1.9
substantia nigra head	1104	114	1.98	1.97	1.95	1.94	1.9	1.9

2.3. Xử lý số liệu

Phân tích thống kê mô tả được thực hiện bằng phương pháp t-test có sử dụng bootstrap. Phân tích chính được thực hiện để đánh giá các yếu tố liên quan tới thể tích của hạch hạnh nhân hai bên. Trong đó, phương pháp Stepwise AIC được dùng để xác định mô hình tối ưu. Tất cả các phân tích nêu trên đều được thực hiện bằng phần mềm R language version 4.3.0.

2.4. Vấn đề đạo đức

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên theo số 48/HĐĐĐ-BVTWTN.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm	Nhóm chứng (n = 70)	Nghiện rượu (n = 70)	p
Tuổi (<i>Mean ± SD</i>)			44,81 ± 8,89	45,51 ± 7,40	0,614
Trình độ học vấn	Tiểu học		6 (8,57%)	12 (17,14%)	<0,001
	Trung học cơ sở (THCS)		26 (37,14%)	39 (55,71%)	
	Phổ thông trung học (PTTH)		19 (27,14%)	18 (25,71%)	
	Trung học chuyên nghiệp, đại học, sau đại học		19 (27,14%)	1 (1,43%)	
	Tổng n (%)		70 (100%)	70 (100%)	
BMI			22,77 ± 2,43	19,91 ± 2,47	<0,001
Thời gian uống rượu (năm) (<i>Mean ± SD</i>)			-	17,70 ± 8,00	-

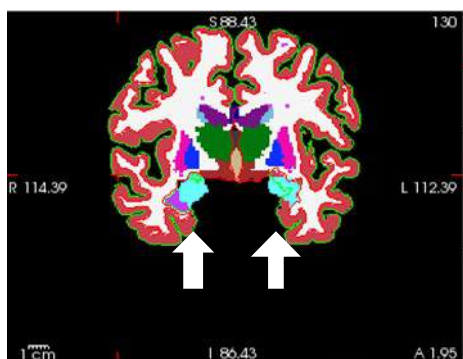
Bảng 1 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa hai nhóm nghiên cứu, với $p=0,614$; trình độ học vấn của hai nhóm nghiên cứu chủ yếu là THCS; BMI của hai nhóm nghiên cứu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p<0,001$. Thời gian uống rượu của nhóm nghiện rượu trung bình là $17,70 \pm 8,00$ năm.

3.2. Đặc điểm hình thái thể tích hạch hạnh nhân

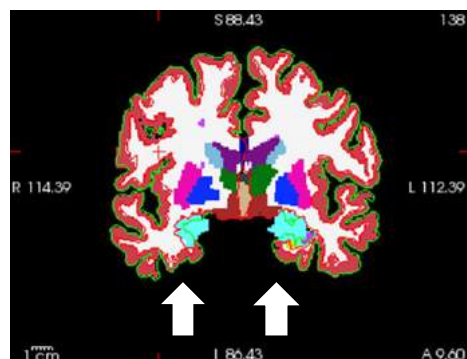
Bảng 2. Thể tích hạch hạnh nhân theo tình trạng nghiện rượu

Thể tích	Nghiện rượu ($\bar{X} \pm SD$)		Khác biệt giữa hai nhóm		p
	Có	Không	$\bar{X}$	95%CI	
Hạch hạnh nhân phải (mm^3)	1454,12 ± 166,72	1728,62 ± 164,07	-275,17	-327,41 - -221,17	<0,001
Hạch hạnh nhân trái (mm^3)	1316,96 ± 162,97	1544,22 ± 157,38	-227,28	-279,02 - -175,54	<0,001

Bảng 2 cho thấy nhóm nghiện rượu có thể tích hạch hạnh nhân bên trái và bên phải đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p<0,001$). Thêm vào đó, thể tích hạch hạnh nhân bên trái đều thấp hơn đáng kể so với thể tích hạch hạnh nhân bên phải.



Nguồn: b001 Trần Văn Q (nhóm NR)
Mã BN: 15025021 (Số lưu trữ: TT200076)



Nguồn: c007 Hứa Văn H (nhóm chứng)
Mã BN: 9210726

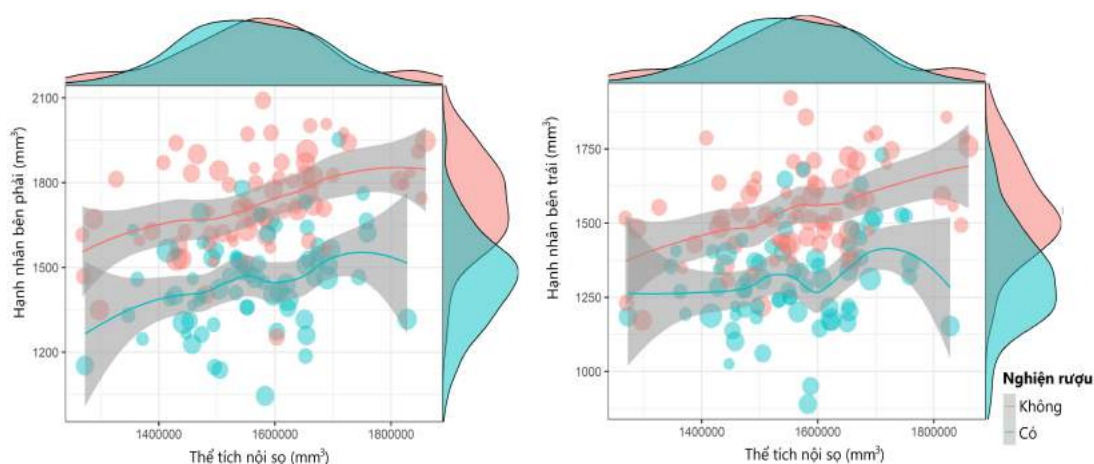
Hình 2. Hình ảnh hạch hạnh nhân (mũi tên chỉ) của đối tượng NC trên freeview

Bảng 3. Mô hình đa biến dự báo thể tích hạch hạnh nhân

Mô hình dự báo thể tích hạch hạnh nhân	Biến số		Mô hình đơn biến			Mô hình đa biến		
			Ước tính	95% CI	p	Ước tính	95% CI	p
hạch hạnh nhân phải	Giá trị chặn		-	-	-	1497,52	1257,31 - 1737,73	<0,001
	Nghiện rượu	Không	<i>Giá trị tham chiếu</i>			<i>Giá trị tham chiếu</i>		
		Có	-274,50	-329,78 - -219,22	<0,001	-240,35	-299,24 - -181,45	<0,001
	Thể tích nội sọ (mỗi 124846mm ³)		69,32	35,10 - 103,54	<0,001	63,52	38,04 - 89,00	<0,001
	BMI		32,08	20,50 - 43,65	< 0,001	10,03	-0,40 - 20,46	0,059
	R ² /R ² hiệu chỉnh		-			0,511/0,501		
hạch hạnh nhân trái	Giá trị chặn		-	-	-	1540,33	1505,60 - 1575,06	<0,001
	Nghiện rượu	Không	<i>Giá trị tham chiếu</i>			<i>Giá trị tham chiếu</i>		
		Có	-227,26	-280,80 - -173,72	<0,001	-219,48	-268,65 - -170,31	<0,001
	Tuổi (8,16 năm)		-30,02	-62,65 - 2,61	0,071	-28,77	-53,46 - -4,08	0,023
	Thể tích nội sọ (mỗi 124846mm ³)		64,62	33,45 - 95,80	<0,001	61,49	36,80 - 86,18	<0,001
	R ² /R ² hiệu chỉnh		-			0,452/0,440		

Thể tích hạch hạnh nhân phải: Bảng 3 cho thấy thể tích hạch hạnh nhân phải của bệnh nhân nghiện rượu thấp hơn 240,35mm³ với khoảng tin cậy 95% dao động từ 181,45mm³ đến 299,24mm³, mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Mô hình cũng cho thấy nếu tăng thêm 124846mm³ thể tích nội sọ có liên quan đến tăng 63,52mm³ thể tích hạch hạnh nhân phải, mối liên quan có ý nghĩa thống kê.

Thể tích hạch hạnh nhân bên trái: Bảng 3 cho thấy thể tích hạch hạnh nhân trái của bệnh nhân nghiện rượu thấp hơn 219,48mm³ với khoảng tin cậy 95% dao động từ 170,31mm³ đến 268,65mm³, mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Mô hình cũng cho thấy nếu bệnh nhân tăng 8,16 tuổi thì có liên quan đến giảm 28,77mm³ thể tích hạch hạnh nhân trái và tăng thêm 124846mm³ có liên quan đến tăng 61,49mm³, mối liên quan có ý nghĩa thống kê.

**Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa thể tích nội sọ, tuổi với thể tích hạch hạnh nhân**

Biểu đồ 1 cho thấy thể tích nội sọ có mối quan hệ tuyến tính với thể tích hạch hạnh nhân ở cả bên trái và bên phải, theo đó thể tích nội sọ não tăng tuyến tính với thể tích hạch hạnh nhân. Phân bố bệnh nhân nhóm nghiện rượu và nhóm chứng theo thể tích nội sọ không có sự khác biệt nhưng phân bố bệnh nhân theo thể tích hạch hạnh nhân ở cả bên trái và bên phải đều cho thấy nhóm chứng cao hơn rõ ràng so với nhóm nghiện rượu ở tất cả các giá trị thể tích nội sọ. Biểu đồ này không ghi nhận sự khác biệt đáng kể về thể tích hạch hạnh nhân liên quan đến tuổi thể hiện đường kính của các điểm dữ liệu trên biểu đồ khá tương đồng ở tất cả các nhóm đối tượng.

4. Bàn luận

Tuổi giữa hai nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt ($p=0,614$), điều này ủng hộ giả thuyết về những thay đổi hình thái cấu trúc não do yếu tố nghiện rượu hơn là yếu tố lão hóa do tuổi. Tuổi trung bình nhóm nghiện rượu trong nghiên cứu này là $45,51 \pm 7,40$ tuổi, tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Đặng Trần Khang và cộng sự (2021) [4]. Đây đang là độ tuổi lao động, điều này phản ánh tác hại của nghiện rượu đối với gia đình và xã hội.

Hạch hạnh nhân gồm nhóm nhân nằm ở vỏ não của móc hải mã, gần cực trước trong của thùy thái dương và sát trước đầu tận của đuôi nhân đuôi. Về mặt chức năng nó thuộc về hệ viền, có vai trò trong cảm xúc, động lực và phần thưởng liên quan đến nghiện rượu.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm nghiện rượu có thể tích hạch hạnh nhân bên trái thấp hơn trung bình $227,28\text{mm}^3$ và bên phải thấp hơn trung bình $275,17\text{mm}^3$ có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p<0,001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Tomasi và cộng sự (2021) [5].

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy thể tích hạch hạnh nhân của bệnh nhân nghiện rượu thấp hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm bệnh nhân không nghiện rượu và thể tích nội sọ có mối liên quan thuận chiều với thể tích hạch hạnh nhân. Nhưng

tuổi lại có mối liên quan nghịch chiều với thể tích hạch hạnh nhân bên trái tuy nhiên mối liên quan giữa tuổi và hạch hạnh nhân bên phải không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Tomasi và cộng sự (2021) [5].

Nghiên cứu của Wrase và cộng sự (2008), cho kết quả giảm thể tích hạch hạnh nhân không bị ảnh hưởng bởi thời gian kiêng khem, thể tích hạch hạnh nhân liên quan đến cảm giác thèm rượu và nguy cơ tái nghiện trong tương lai [6]; tương tự, Fein và cộng sự (2006) cho thấy sự giảm thể tích hạch hạnh nhân ở những đối tượng cai nghiện rượu trong thời gian dài (trung bình 7,1 năm) mà không có mối liên hệ giữa thể tích hạch hạnh nhân và thời gian cai rượu [7]; Thể tích hạch hạnh nhân không có sự khác biệt giữa nhóm nghiện rượu hiện tại so với nhóm nghiện rượu trong quá khứ, cá nhân không nghiện rượu có tiền sử gia đình nghiện rượu có thể tích hạch hạnh nhân giảm so với những người không có tiền sử gia đình nghiện rượu [8]. Những phát hiện này chỉ ra rằng việc giảm thể tích hạch hạnh nhân có thể là kết quả của việc nghiện rượu trong thời gian dài, hoặc nó có thể phản ánh một yếu tố tồn tại từ trước khiến một người mắc chứng nghiện rượu.

5. Kết luận

Kết quả nghiên cứu hiện tại cho thấy nhóm nghiện rượu có thể tích hạch hạnh nhân bên trái thấp hơn trung bình $227,28\text{mm}^3$ và bên phải thấp hơn trung bình $275,17\text{mm}^3$ so với nhóm chứng, với $p<0,001$. Mô hình đa biến dự báo thể tích hạch hạnh nhân cho kết quả thể tích hạch hạnh nhân của bệnh nhân nghiện rượu thấp hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm bệnh nhân không nghiện rượu và thể tích nội sọ có mối liên quan thuận chiều với thể tích hạch hạnh nhân. Nhưng tuổi lại có mối liên quan nghịch chiều với thể tích hạch hạnh nhân bên trái, tuy nhiên mối liên quan giữa tuổi và hạch hạnh nhân bên phải không có ý nghĩa thống kê.

Tài liệu tham khảo

1. World Health Organization (2018) *Global status report on alcohol and health 2018*. World Health

- Organization, Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Janak PH, Tye KM (2015) *From circuits to behaviour in the amygdala*. Nature 517(7534): 284-292.
 3. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, btv (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
 4. Đặng Trần Khang và cộng sự (2021) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị hội chứng cai rượu tại Bệnh viện Quân y 175*. Tạp chí Y dược thực hành 175, 26, tr. 72-85.
 5. Tomasi D, Wiers CE, Manza P et al (2021) *accelerated aging of the amygdala in alcohol use disorders: Relevance to the dark side of addiction*. Cereb Cortex 31(7): 3254-3265.
 6. Wrase J, Makris N, Braus DF et al (2008) *Amygdala volume associated with alcohol abuse relapse and craving*. Am J Psychiatry 165(9): 1179-1184.
 7. Fein G, Landman B, Tran H et al (2006) *Brain atrophy in long-term abstinent alcoholics who demonstrate impairment on a simulated gambling task*. NeuroImage 32(3): 1465-1471.
 8. Dager AD, McKay DR, Kent JW et al (2015) *Shared genetic factors influence amygdala volumes and risk for alcoholism*. Neuropsychopharmacology 40(2): 412-420.