

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ PHƯƠNG CHI

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA TỪ TRƯỜNG
NHÂN TẠO ĐỐI VỚI CẢI THIỆN TUẦN HOÀN NÃO VÀ
PHỤC HỒI CHỨC NĂNG THẦN KINH Ở BỆNH NHÂN
TAI BIẾN NHỒI MÁU NÃO BÁN CẦU**

Chuyên ngành: Phục hồi chức năng

Mã số: 62720165

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS. TS. Nguyễn Trọng Lưu

2. GS. TS. Cao Minh Châu

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường tổ chức tại Trường Đại học Y Hà Nội

Vào hồi: giờ phút, ngày tháng năm 2017

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện Thông tin Y học Trung ương

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Thị Phương Chi, Cao Minh Châu, Nguyễn Trọng Lưu (2015). Tác dụng của Từ trường nhân tạo đối với phục hồi chức năng thần kinh ở bệnh nhân tai biến nhồi máu não. *Tạp chí Y học Thực hành*, 961, 54-58.
2. Nguyễn Thị Phương Chi, Cao Minh Châu, Nguyễn Trọng Lưu (2016). Tác dụng điều trị kết hợp của từ trường trên tuần hoàn não trong phục hồi chức năng thần kinh ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng* 108, 11, 14-19.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tai biến mạch máu não đã và đang là vấn đề thời sự toàn cầu với trung bình 15-17 triệu ca mắc mới mỗi năm, trong đó nhồi máu não là căn nguyên của 70-85% trường hợp. Nhồi máu não là nguyên nhân hàng đầu gây đa tàn tật ở người trưởng thành với 50% bệnh nhân sống sót sau tai biến bị tàn tật.

Đáp ứng viêm và phản ứng ô-xy hóa quá mức là hai cơ chế cơ bản gây tổn thương thêm nhu mô não sau thiếu máu. Quan điểm về quá trình tổn thương và phục hồi sau tai biến mạch máu với vai trò của đơn vị thần kinh-mạch máu đã mở ra nhiều hướng mới cho can thiệp điều trị và cơ hội phục hồi cho người bệnh. Do đó, bảo vệ mạch máu, bảo vệ thần kinh; kích thích sinh mạch máu, sinh thần kinh và tính linh hoạt thần kinh là các mục tiêu cơ bản của quá trình điều trị và phục hồi.

Từ trường là một tác nhân vật lý được các nhà nghiên cứu đánh giá là có tác dụng bảo vệ mô bị thiếu máu và kích thích tạo thuận lợi cho quá trình sửa chữa mô tổn thương. Với mong muốn đánh giá hiệu quả của từ trường đối với sự phục hồi chức năng thần kinh ở bệnh nhân nhồi máu não chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. Đánh giá sự thay đổi tuần hoàn não dưới tác dụng của từ trường nhân tạo ở bệnh nhân nhồi máu não bán cầu.
2. Đánh giá hiệu quả phục hồi chức năng thần kinh ở bệnh nhân nhồi máu não bán cầu sau điều trị bằng từ trường nhân tạo.

Tính cấp thiết của luận án

Nhồi máu não gặp khá phổ biến và di chứng để lại rất nặng nề. Cơ chế tham gia gây tổn thương thêm nhu mô não sau thiếu máu khá phức tạp và đang được tiếp tục nghiên cứu. Hai cơ chế được chú ý nhiều là đáp ứng viêm và phản ứng ô-xy hóa quá mức. Các liệu pháp chủ yếu tập trung vào khơi thông dòng chảy như rtPA, can thiệp mạch nhưng chủ yếu có giá trị với tổn thương tắc động mạch não lớn đến vừa. Với tổn thương tắc mạch não nhỏ hoặc đến cơ sở điều trị muộn (ngoài cửa sổ can thiệp) chiếm tỷ lệ khá lớn (gần 90%). Mặt khác, người ta thấy

rằng nhu mô não vẫn có nguy cơ bị tổn thương sau tái tưới máu do sự tăng ô ạt các gốc tự do. Vì vậy, các phương pháp hỗ trợ khác vẫn rất cần thiết.

Những đóng góp mới của luận án

- Luận án đã góp phần tìm hiểu cơ chế tác động của từ trường trên tuần hoàn não và giải thích hiệu quả phục hồi chức năng thần kinh trên lâm sàng.

- Nghiên cứu đã đóng góp thêm một phương pháp điều trị hỗ trợ trong nhồi máu não cấp góp phần nâng cao hiệu quả phục hồi chức năng.

Bố cục của luận án

Luận án gồm 126 trang: 2 trang đặt vấn đề, 38 trang tổng quan, 22 trang đối tượng và phương pháp nghiên cứu, 30 trang kết quả, 32 trang bàn luận, 2 trang kết luận; gồm 47 bảng, 8 biểu đồ, 3 sơ đồ, 7 hình và 103 tài liệu tham khảo gồm tiếng Việt và tiếng Anh.

Chương 1: Tổng quan tài liệu

1.1. Cơ chế tổn thương tế bào trong nhồi máu não

Ngay khi mất cung cấp máu cho vùng não bộ, sẽ khởi phát thác thiếu máu và gây ra các tổn thương não. Phù độc tế bào do mất cân bằng ion màng và phù não vận mạch do tổn thương hàng rào máu não là dạng tổn thương cơ bản trong nhồi máu não (NMN) tối cấp và cấp tính. Hai cơ chế bệnh học trung gian quan trọng tham gia vào tổn thương thêm nhu mô não sau thiếu máu là đáp ứng ô-xy hóa quá mức và phản ứng viêm.

Tế bào thần kinh chết theo hai dạng chủ yếu là kiểu hoại tử (necrosis) do phù tế bào, bị phá hủy trực tiếp dưới tác động của men tiêu protein, gốc tự do và chết theo chương trình (apoptosis) do sự tăng giải phóng cytochrome C- yếu tố quan trọng hoạt hóa quá trình apoptosis. Chết kiểu hoại tử chủ yếu xảy ra ở vùng trung tâm ổ nhồi máu còn chết theo chương trình gặp chủ yếu ở vùng bị giảm tưới máu

(penumbra) và đáp ứng ô-xy hóa quá mức đóng góp quan trọng vào cả tổn thương chết tế bào kiểu hoại tử và chết theo chương trình apoptosis.

Các liệu pháp điều trị hỗ trợ có thể tập trung vào việc cải thiện tuần hoàn, tăng khả năng chịu đựng của tế bào bao gồm tế bào thần kinh và mạch máu trong điều kiện thiếu máu, giảm tác động của gốc tự do và kiểm soát đáp ứng viêm để gia tăng cơ hội sống sót cho tế bào vùng “nửa tối”, gia tăng cơ hội phục hồi cho người bệnh.

1.2. Quan điểm về điều trị và phục hồi thần kinh sau NMN

Tế bào thần kinh vẫn được sinh mới và có sự mọc chồi synap thần kinh trong mối liên hệ mật thiết giữa các thành phần của đơn vị thần kinh - mạch máu. Đây được coi là đơn vị chức năng đảm bảo sự ổn định vi môi trường não bộ, điều hòa lưu lượng máu, sự trao đổi chất qua hàng rào máu não, đóng góp vào phòng vệ miễn dịch, hỗ trợ dinh dưỡng cho não bộ.

Mục đích tác động của quá trình điều trị là bảo vệ thần kinh, bảo vệ mạch máu; kích thích sinh thần kinh, sinh mạch máu chứ không chỉ chỉ tác động vào tế bào thần kinh và dẫn truyền thần kinh như trước đây.

1.3. Điều trị bằng từ trường

Điều trị bằng từ trường là hình thức sử dụng từ trường không đổi hoặc từ trường xung vào mục đích điều trị. Từ trường có thể tác động đến mô đích mà không phụ thuộc vào tuần hoàn tại chỗ do đó có nhiều ưu điểm với nhóm bệnh lý thiếu máu cục bộ mô. Từ các nghiên cứu thực nghiệm đến các nghiên cứu lâm sàng cho thấy từ trường là một phương pháp điều trị có cơ sở khoa học. Các cơ chế đã được chứng minh bao gồm: cơ chế tác động thông qua việc điều hòa dòng ion canxi nội bào giảm sự phá hủy tế bào trong giai đoạn thiếu máu cấp tính; tăng cường các cơ chế bảo vệ tế bào nội sinh như tăng sản xuất protein sốc nhiệt (heat shock protein- hsp), nitric oxide, opioid; tăng cường tác nhân chống oxy hóa và điều hoà lưu lượng máu tại chỗ. Vì vậy, với khả năng tác động cải thiện tuần hoàn, bảo vệ tế bào trong các điều kiện bất lợi như thiếu máu, kích thích sự hình thành mạch máu tân tạo, từ trường

là một phương pháp có thể chỉ định trong điều trị hỗ trợ nhồi máu não nói riêng, thiếu máu cục bộ mô nói chung.

Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 122 bệnh nhân bị NMN bán cầu đại não, nhập viện trong vòng 1-5 ngày đầu sau khởi phát, có mức độ tổn thương thần kinh trung bình với NIHSS nhập viện $8,57 \pm 3,57$ điểm, được điều trị tại Trung tâm Đột quỵ não bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12/2013 đến tháng 6/2016; chia vào hai nhóm: Nhóm can thiệp (Điều trị nội khoa theo phác đồ NMN cấp, điều trị từ trường, tập phục hồi chức năng); Nhóm chứng (Điều trị nội khoa theo phác đồ NMN cấp, tập phục hồi chức năng, không điều trị từ trường).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, tiền cứu, can thiệp có đối chứng.

2.2.2. Đánh giá

2.2.2.1. Đánh giá sự suy giảm chức năng thần kinh

- *Đánh giá mức độ khiếm khuyết thần kinh theo Thang điểm đột quỵ của Viện sức khỏe Quốc gia Mỹ (National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS):* Rất nặng (21-42 điểm); Nặng (16-20 điểm); Trung bình (7-15 điểm); Nhẹ (1-6 điểm). Phục hồi thần kinh tốt khi NIHSS sau điều trị đạt 0-6 điểm; trung bình 7-15 điểm; kém > 15 điểm.

- *Đánh giá sự cải thiện vận động theo thang điểm đánh giá sức cơ MRC:* Chi trên đánh giá cử động duỗi khuỷu; chi dưới đánh giá cử động gấp gối. Sáu bậc thứ cơ tương ứng với 6 điểm từ 0 đến 5.

- *Thời điểm đánh giá:* NIHSS đánh giá tại 2 thời điểm (trước can thiệp và khi ra viện, 2-3 tuần đầu sau khởi phát). Sức cơ đánh giá hàng ngày.

2.2.2.2. Đánh giá sự cải thiện tuần hoàn não: bằng kỹ thuật ghi lưu huyết não (REG)

- *Đánh giá huyết động mạch máu não:*

+ *Lưu lượng tuần hoàn não*: Số ml máu trong một phút cho mỗi bán cầu đại não, theo công thức của Khajiev:
$$V = \frac{HA_{tb} \times 60}{-3,13 + 1,36 \times X}$$

(ml/phút) V: Lưu lượng tuần hoàn; $X(\%) = (\text{Thời gian alpha}/\text{Thời gian toàn bộ đường cong}) \times 100$; $HA_{tb} (\text{mmHg}) = \frac{2}{3} \text{HATTr} + \frac{1}{3} \text{HATT}$

+ *Tốc độ và cường độ dòng máu lên não*: Thời gian đỉnh (ms) hay thời gian đầy máu động mạch não lớn, bình thường dưới 200ms; Đặc điểm đỉnh sóng (nhọn hay tù).

- *Đánh giá trạng thái chức năng mạch máu não*:

+ *Tình trạng trương lực mạch hệ thống tiểu động mạch não*: Đặc điểm sóng phụ (vị trí, số lượng và cách biểu hiện). Bình thường sóng phụ biểu hiện rõ ở 1/3 giữa phần xuống của đường cong lưu huyết với số lượng 1 hoặc 2.

+ *Tình trạng trương lực mạch của toàn bộ hệ thống mạch máu não* (lớn và nhỏ): chỉ số α/T (%). Bình thường α/T từ 15-22%.

- *Đánh giá chung*: một bản ghi REG được coi là có cải thiện khi lưu lượng tuần hoàn sau điều trị (V_1) tăng so với trước điều trị (V_0)

- *Thời điểm đánh giá*: trước can thiệp và sau can thiệp 1 tuần.

2.2.3. Điều trị can thiệp

- *Điều trị can thiệp bằng từ trường*: Phương pháp dùng từ trường ngoài tác động lên vùng não bộ thông qua máy tạo từ trường xung Model DK-800 do Viện Vật lý ứng dụng và Thiết bị khoa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Quốc gia sản xuất năm 2013.

Liều điều trị: Từ trường xoay chiều, xung 50Hz, cảm ứng từ 40mT-80mT. Điều trị 20 phút/lần/ngày, hàng ngày cho đến khi bệnh nhân ra viện.

Kỹ thuật điều trị: Đặt cực từ hai bên thái dương tương ứng với vùng não tổn thương bằng kỹ thuật đối cực. Yêu cầu của kỹ thuật: đảm bảo đầu phát từ luôn luôn được tiếp xúc với da vùng điều trị.

Thời điểm can thiệp: trong vòng 1-5 ngày đầu sau khởi phát bệnh.

- Điều trị nội khoa: Cả hai nhóm đều được điều trị nội khoa cơ bản như nhau, bao gồm:

+ Điều trị tổng hợp: Điều chỉnh huyết áp; Chống phù não; Kiểm soát đường máu; Rối loạn lipid máu.

+ Chống kết tập tiểu cầu.

+ Thuốc bảo vệ thần kinh.

- Tập phục hồi chức năng: gồm các bài tập theo tầm vận động khớp (tập vận động thụ động, chủ động có trợ giúp đến bài tập kháng trở tùy thuộc tình trạng cơ lực; bài tập vận động chức năng như thăng bằng tĩnh (ngồi, đứng), thăng bằng động (nằm-ngồi-đứng-đi), tập chức năng chi trên; các bài tập vận động môi, má, lưỡi, tập thở, tập thối. Liệu trình tập hàng ngày, 20-30 phút/ngày với người nghiên cứu và kỹ thuật viên phục hồi chức năng đã được tập huấn.

Vì can thiệp được tiến hành vào giai đoạn rất sớm của NMN, ngay từ giai đoạn cấp tính, nên cường độ các bài tập phục hồi chức năng ở mức từ nhẹ đến trung bình theo khả năng đáp ứng của người bệnh.

2.3. Xử lý số liệu: sử dụng phần mềm SPSS16.0 với thuật toán thống kê thích hợp, chọn mức có ý nghĩa $\alpha=0,05$.

2.4. Khống chế sai số: Đảm bảo cỡ mẫu đủ lớn; tuân thủ quy trình lựa chọn và điều trị như nhau ở cả hai nhóm; ghép cặp đối tượng nghiên cứu về mức độ tổn thương, thời gian bị bệnh, tuổi...; kiểm soát các yếu tố nhiễu trong quá trình ghi REG; trực tiếp thực hiện, giám sát việc thu thập thông tin và đánh giá bệnh nhân hàng ngày.

2.5. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng y đức Bệnh viện TWQĐ 108 và được sự chấp thuận của người bệnh; Người bệnh được đảm bảo đầy đủ chế độ điều trị theo phác đồ NMN cấp và chế độ tập luyện PHCN sớm; Các nghiên cứu cho thấy từ trường dưới 100mT điều trị trên vùng não bộ là an toàn.

Chương 3: Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

- Tuổi mắc bệnh trung bình là $65,93 \pm 10,42$; 74,6% có tiền sử THA; 24,6% có tiền sử ĐTĐ type 2; 45% tăng cholesterol; 35% tăng triglyceride máu. Khiếm khuyết thần kinh ở mức độ trung bình với NIHSS nhập viện là $8,57 \pm 3,57$ (điểm).

- Khu vực tổn thương và diện tích tổn thương: tổn thương khu vực cấp máu động mạch não giữa chiếm 84,4%, trong đó 85,44% tổn thương khu vực nhân xám trung ương và bao trong. Tổn thương chủ yếu mức độ vừa và nhỏ (86,3% tổn thương ổ nhỏ; 8,8% vừa và 4,9% diện rộng).

- Tại thời điểm nghiên cứu, không có sự khác biệt giữa hai nhóm về phân bố giới tính, tuổi, tiền sử và mức độ khiếm khuyết thần kinh.

3.2. Sự cải thiện tuần hoàn não dưới tác động của từ trường

Bảng 3.1. Sự cải thiện các chỉ số sóng REG sau điều trị

Chỉ số REG		Nhóm can thiệp (n = 61)	Nhóm chứng (n = 61)
Thời gian đỉnh (ms)	Trước	174,08±46,32	170,08±42,19
	Sau	153,70±52,93	158,26±43,11
	p	<0,001	0,056
α/T (%)	Trước	23,70±4,69	22,38±5,91
	Sau	20,38±5,10	20,91±5,06
	p	<0,001	0,046
V (ml/phút)	Trước	210,62±64,06	239,38±94,00
	Sau	253,36±106,37	244,76±113,57
	p	<0,001	0,69

Nhóm can thiệp: Thời gian đỉnh, chỉ số α/T giảm có ý nghĩa; lưu lượng tuần hoàn tăng 20,29% sau điều trị so với trước điều trị, $p < 0,05$; Nhóm chứng: Chỉ số α/T giảm có ý nghĩa sau điều trị so với trước điều trị. Lưu lượng tuần hoàn tăng 2,25%, $p > 0,05$.

Bảng 3.2. Đặc điểm sóng phụ sau điều trị

Sóng phụ	Nhóm can thiệp (n = 61)	Nhóm chứng (n = 61)
Có, rõ	26 (42,6%)	11 (18,0%)
Có, mờ	24 (39,3%)	35 (57,4%)
Không có	11 (18,0%)	15 (24,6%)
p	0,013	

Tỷ lệ sóng phụ xuất hiện rõ ở nhóm can thiệp là 42,6% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (18,0%), $p = 0,013$.

Bảng 3.3. Đặc điểm đốc lên và đỉnh sóng sau can thiệp

Hình thái sóng REG	Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	
Đỉnh sóng	Nhọn	52 (85,2%)	40 (65,6%)
	Tù	9 (14,8%)	21 (34,4%)
	p	0,034	
Đốc lên	Nhanh	53 (86,9%)	51 (83,6%)
	Chậm	8 (13,1%)	10 (16,4%)
	p	0,61	

Ở cả hai nhóm, sóng REG có đỉnh dạng nhọn và đốc lên nhanh chiếm ưu thế sau điều trị, lần lượt là 65%-85% và 83%-87%.

Nhóm can thiệp, hình thái sóng REG có tình trạng tốt hơn với tỷ lệ đỉnh sóng dạng nhọn cao hơn so với nhóm chứng (85,2% so với 65,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,034$.

Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả tác dụng của từ trường trên tuần hoàn não

Bảng 3.4. Độ lớn của từ trường và sự cải thiện các chỉ số REG

Độ lớn của từ trường		40mT (n=29)	80mT (n=32)
Thời gian đỉnh (ms)	Trước	173,76±47,55	174,38±45,93
	Sau	152,38±50,37	154,81±55,94
	p	0,003	0,008
α/T (%)	Trước	23,96±4,73	23,47±4,73
	Sau	20,80±4,99	19,99±5,24
	p	<0,001	<0,001
V (ml/phút)	Trước	207,98±59,28	213,01±68,97
	Sau	245,74±102,32	260,26±111,09
	p	0,014	0,003

Thời gian đỉnh, chỉ số α/T đều giảm; thể tích máu lưu thông qua bán cầu tăng có ý nghĩa sau điều trị so với trước điều trị ở cả hai mức từ trường 40mT và 80mT. Lưu lượng máu qua bán cầu xu hướng tăng cao hơn ở nhóm 80mT so với 40mT: 47,25ml/phút (22,18%) so với 37,76ml/phút (18,15%), p=0,65.

Bảng 3.5. Đặc điểm sóng phụ và độ lớn của từ trường

Độ lớn của từ trường	40mT (n = 29)	80mT (n = 32)
Có, rõ	10 (34,5%)	16 (50,0%)
Có, mờ	15 (51,7%)	9 (28,1%)
Không có	4 (13,8%)	7 (21,9%)
p	0,17	

Tỷ lệ có sóng phụ từ 78,1-86,2% sau điều trị ở cả hai nhóm cường độ. Sóng phụ xuất hiện rõ ở nhóm cảm ứng từ 80mT là 50% xu hướng cao hơn so với nhóm 40mT (34,5%). Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, p = 0,17.

Bảng 3.6. Tương quan giữa số lần điều trị với chỉ số trương lực mạch và thể tích máu qua bán cầu

	α/T (%)	V (ml/p)
Trung bình \pm Độ lệch	20,38 \pm 5,10	253,36 \pm 106,37
Số lần điều trị (lần)	9,8 \pm 3,11	
Hệ số tương quan	-0,27 (p=0,017)	0,33 (p=0,005)
Hệ số hồi quy β	-0,447 (p=0,034)	11,16 (p=0,01)
Hằng số hồi quy α	24,76 (p<0,001)	143,99 (p=0,002)

Với thời gian điều trị là 20 phút/lần, có mối tương quan thuận, trung bình giữa số lần điều trị và thể tích máu tuần hoàn qua bán cầu với hệ số tương quan pearson $r = 0,33$; $p = 0,005$. Phương trình hồi quy tuyến tính thể hiện mối quan hệ giữa V (ml/p) và số lần điều trị từ trường được viết như sau: $V(\text{ml/p}) = 143,99 + 11,16 \times \text{Số lần điều trị}$.

Có mối tương quan nghịch, yếu giữa số lần điều trị và chỉ số α/T , hệ số tương quan pearson $r = -0,27$; $p = 0,017$. Phương trình hồi quy tuyến tính giữa hai biến được biểu diễn như sau: $\alpha/T = 24,76 - 0,447 \times \text{Số lần điều trị}$.

Bảng 3.7. Thời điểm can thiệp từ trường và sự cải thiện các chỉ số REG

Thời điểm can thiệp		Trước 72 giờ (n=43)	Sau 72 giờ (n=18)
Thời gian đỉnh (ms)	Trước	173,74 \pm 50,71	174,89 \pm 34,88
	Sau	148,00 \pm 52,56	167,33 \pm 52,78
	p	<0,001	0,338
α/T (%)	Trước	24,05 \pm 4,68	22,88 \pm 4,76
	Sau	20,05 \pm 5,02	21,17 \pm 5,33
	p	<0,001	0,034
V (ml/phút)	Trước	205,69 \pm 58,84	222,40 \pm 75,63
	Sau	257,77 \pm 110,03	243,81 \pm 99,29
	p	<0,001	0,265

Nhóm được can thiệp từ trường trước 72 giờ có sự cải thiện các chỉ số REG sau điều trị tốt hơn so với trước điều trị: Thời gian đỉnh giảm,

α/T giảm và thể tích máu lưu thông qua bán cầu tăng 25,32%, $p < 0,001$. Nhóm can thiệp từ trường sau 72 giờ có sự cải thiện các chỉ số REG sau so với trước điều trị không rõ rệt (trừ chỉ số α/T), lưu lượng tuần hoàn tăng 9,63%, $p > 0,05$.

Bảng 3.8. Thời điểm can thiệp từ trường và hình thái sóng REG

Hình thái sóng REG		Trước 72 giờ (n=43)		Sau 72 giờ (n=18)	
		Trước	Sau	Trước	Sau
Sóng phụ	Có (n)	24	36	11	14
	Không (n)	19	7	7	4
	p	0,002		0,25	
Đốc lên	Nhanh (n)	29	38	13	15
	Chậm (n)	14	5	5	3
	p	0,012		0,62	
Đỉnh sóng	Nhọn (n)	24	35	11	17
	Tù (n)	19	8	7	1
	p	0,013		0,031	

Nhóm được can thiệp từ trường trong vòng 72 giờ đầu có sự cải thiện rõ sau điều trị so với trước điều trị trên cả 3 chỉ số: đặc điểm sóng phụ, đốc lên và đỉnh sóng với $p < 0,05$. Nhóm can thiệp sau 72 giờ mức độ cải thiện chưa rõ rệt.

Bảng 3.9. Sự cải thiện REG trên đối tượng có tiền sử THA

THA		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Không (n=31)	REG tốt lên	12 (54,45%)	10 (45,5%)	0,64
	REG không cải thiện	5 (55,6%)	4 (44,4%)	
Có (n=91)	REG tốt lên	32 (62,7%)	19 (37,3%)	0,002
	REG không cải thiện	12 (30,0%)	28 (70,0%)	
	OR	3,93 (95% CI [1,63-9,50])		

Nhóm đối tượng có tiền sử THA, REG cải thiện tốt hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng, với OR = 3,93; $p = 0,002$.

Bảng 3.10. Sự cải thiện REG trên đối tượng có tiền sử ĐTD

Đái tháo đường		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
Không (n=92)	REG tốt lên	34 (70,8%)	20 (45,5%)	0,014
	REG không cải thiện	14 (29,2%)	24 (54,5%)	
Có (n=30)	REG tốt lên	10 (76,9%)	9 (52,9%)	0,17
	REG không cải thiện	3 (23,1%)	8 (47,1%)	
	p	0,05	0,81	

Trên đối tượng có tiền sử ĐTD, ở nhóm can thiệp, REG tốt lên chiếm tỷ lệ 76,9% cao hơn tỷ lệ không có cải thiện sóng REG (23,1%), $p=0,05$. Nhóm chứng, không có sự khác biệt giữa hai tỷ lệ này.

3.2. Sự phục hồi chức năng thần kinh

Bảng 3.11. Sự phục hồi thần kinh ở hai nhóm

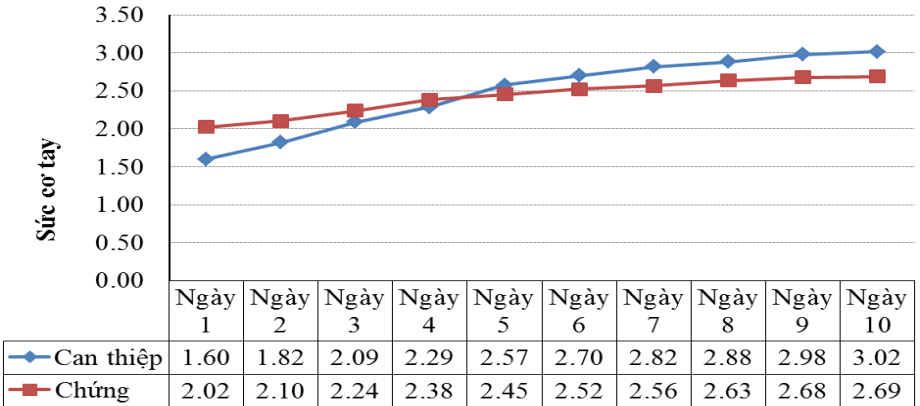
Chỉ số thần kinh	Nhóm can thiệp (n=61)	Nhóm chứng (n=61)	p
NIHSS (điểm)	4,92±3,70	6,41±4,37	0,04
Sức cơ tay (bậc)	3,08±1,35	2,72±1,52	0,17
Sức cơ chân (bậc)	3,43±1,01	3,07±1,21	0,07

Điểm NIHSS trung bình sau điều trị thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng (4,92 điểm so với 6,37 điểm, $p=0,04$). Sức cơ tay và sức cơ chân có xu hướng cao hơn ở nhóm có can thiệp từ trước, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê, $p>0,05$.

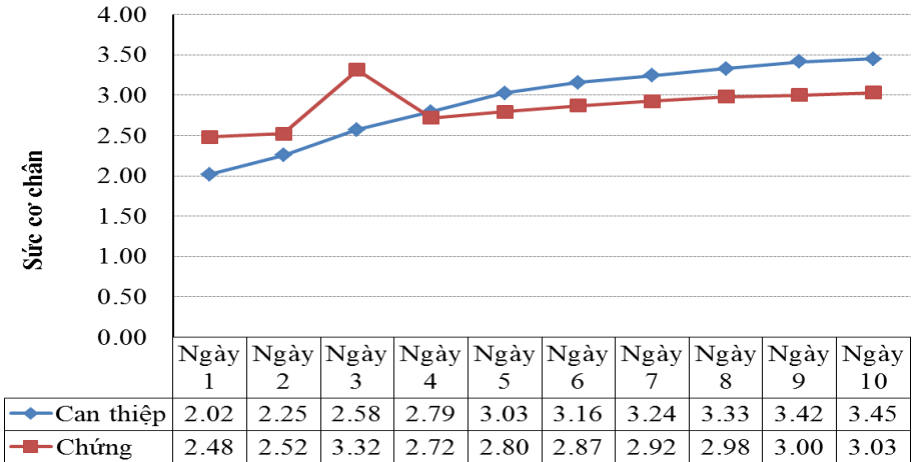
Bảng 3.12. Mức độ cải thiện chỉ số thần kinh ở hai nhóm

	Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
NIHSS giảm (điểm)	4,06 ± 2,06	1,75 ± 1,52	< 0,001
Sức cơ tay tăng (bậc)	1,48 ± 0,99	0,69 ± 0,74	
Sức cơ chân tăng (bậc)	1,41 ± 0,69	0,60 ± 0,56	

Sau liệu trình điều trị, mức độ cải thiện của các chỉ số thần kinh ở nhóm can thiệp tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng với điểm NIHSS giảm trung bình 4,06 điểm; sức cơ tay tăng trung bình 1,48 bậc; sức cơ chân tăng trung bình 1,41 bậc so với 1,75; 0,69 và 0,6; $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.1. Tiến triển sức cơ tay



Biểu đồ 3.2. Tiến triển sức cơ chân

Sức cơ tay và sức cơ chân tiến triển tốt lên từng ngày, có xu hướng rõ rệt hơn ở nhóm can thiệp.

Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả tác động của từ trường:

Bảng 3.13. Độ lớn của từ trường và sự cải thiện các chỉ số thần kinh

Độ lớn của từ trường	40mT (n=29)	80mT (n=32)	p
NIHSS (điểm)	4,00 ± 2,05	4,12 ± 2,11	0,81
Sức cơ tay (bậc)	1,58 ± 0,89	1,39 ± 1,09	0,46
Sức cơ chân (bậc)	1,37 ± 0,61	1,45 ± 0,75	0,66

Mức độ cải thiện của các chỉ số thần kinh có xu hướng nhỉnh hơn ở nhóm 80mT so với 40mT, nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.14. Số lần điều trị từ trường và sự phục hồi thần kinh

	Trung bình \pm Độ lệch	p
Số lần điều trị (lần)	9,8 \pm 3,11	
NIHSS ₁ (điểm)	4,92 \pm 3,7	
Hệ số tương quan	0,37	0,005
Hệ số hồi quy beta (β)	-8,575	
Hằng số hồi quy (α)	2,351	<0,001

Với thời gian điều trị là 20 phút/lần, giữa số lần điều trị từ trường và NIHSS thời điểm ra viện (NIHSS₁) có quan hệ tương quan trung bình yếu với hệ số tương quan $R = 0,37$ ($p=0,005$). Phương trình hồi quy thể hiện quan hệ giữa hai biến được viết như sau: **$\text{Ln}(\text{NIHSS}_1) = 2,351 - 8,575/\text{Số lần điều trị}$**

Bảng 3.15. Kích thước tổn thương và sự phục hồi thần kinh

Kích thước tổn thương	NIHSS ₁ (điểm)	
	Nhóm can thiệp	Nhóm chứng
Nhỏ	4,49 \pm 3,53	6,47 \pm 3,72
Vừa	3,50 \pm 3,53	8,29 \pm 6,77
Rộng	11,00 \pm 2,16	15,00 \pm 2,58
p	0,002	

Với mọi kích thước tổn thương, điểm NIHSS₁ thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng. Sự khác biệt chủ yếu ở nhóm nhỏ và vừa so với diện rộng.

Phân tích hồi quy đa biến về vai trò của can thiệp từ trường (Nhóm) và mức độ nặng của tổn thương thần kinh khi nhập viện (NIHSS₀) với kết quả phục hồi thần kinh (NIHSS₁), chúng tôi có kết quả sau: Hệ số tương quan $R = 0,899$ ($p < 0,001$); $R^2 = 0,808$; hệ số chặn $\alpha = -1,341$ ($p = 0,002$); hệ số hồi quy $\beta_{\text{NIHSS}_0} = 0,949$ ($p < 0,001$); hệ số hồi quy $\beta_{\text{Nhóm}} = -2,27$ ($p < 0,001$). Phương trình xây dựng được có dạng như sau:

$$\text{NIHSS}_1 = -1,341 + 0,949 \times (\text{NIHSS}_0) - 2,27 \times (\text{Nhóm})$$

Theo phương trình này, nếu được can thiệp kết hợp với từ trường, điểm NIHSS sau điều trị có khả năng giảm 2,27 điểm so với không can thiệp từ trường.

Bảng 3.16. Khu vực tổn thương và sự phục hồi thần kinh

Phục hồi thần kinh		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng
ĐM não giữa (n=103)	Tốt (n)	36	26
	TB - Kém (n)	18	23
	p	0,014	0,67
p (giữa hai nhóm)		0,08	
ĐM não trước và sau (n=19)	Tốt (n)	6	6
	TB - Kém (n)	1	6
	p	0,06	1
p (giữa hai nhóm)		0,16	

Trong nhóm tổn thương khu vực được cấp máu của động mạch não giữa, tỷ lệ phục hồi thần kinh tốt chiếm tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ phục hồi kém và trung bình ở nhóm can thiệp (66,67% so với 33,33%; p=0,014); trong khi đó ở nhóm chứng không có sự khác biệt về hai tỷ lệ này (53,06% và 46,9%, p=0,67).

Bảng 3.17. Sự cải thiện lưu lượng máu và sự phục hồi thần kinh

Lưu lượng máu (ml/p)		Nhóm can thiệp	Nhóm chứng	p
$V_1 \leq V_0$ (n=49)	Phục hồi tốt	11 (64,7%)	19 (59,4%)	0,71
	Phục hồi TB-Kém	6 (35,3%)	13 (40,6%)	
$V_1 > V_0$ (n=73)	Phục hồi tốt	31 (70,5%)	13 (44,8%)	0,029
	Phục hồi TB-Kém	13 (29,5%)	16 (55,2%)	
	OR	2,94 (95% CI [1,11-7,80])		

72,13% (44/61) trường hợp của nhóm can thiệp và 47,54% (29/61) của nhóm chứng tăng lưu lượng tuần hoàn não sau điều trị. Trên nhóm bệnh nhân có sự cải thiện tốt lưu lượng tuần hoàn, nhóm can thiệp có

ơ hội phục hồi thần kinh cao hơn 2,94 lần so với nhóm chứng (95% CI[1,11-7,8]).

Bảng 3.18. Thời điểm can thiệp từ trường và phục hồi thần kinh

Thời điểm can thiệp	Phục hồi tốt	Phục hồi trung bình và kém	p
Trước 72 giờ	31 (72,1%)	12 (27,9%)	0,004
Sau 72 giờ	11 (61,1%)	7 (38,9%)	0,35

Bệnh nhân được can thiệp trong vòng 72 giờ đầu có tiên lượng phục hồi tốt hơn với 72,1% phục hồi tốt; 27,9% phục hồi kém và trung bình, $p=0,004$. Nhóm bệnh nhân được can thiệp sau 72 giờ, tỷ lệ phục hồi tốt là 61,1% cao hơn so với tỷ lệ phục hồi kém 38,9%, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p=0,35$.

Bảng 3.19. Sự phục hồi thần kinh và từ trường

Tiếp xúc Từ trường	Phục hồi tốt	Phục hồi trung bình và kém	p
Có (n=61)	42 (68,9%)	19 (31,1%)	0,047
Không (n=61)	32 (52,5%)	29 (47,5%)	
OR	2,0 (95% CI [0,96-4,2])		

Nhóm được điều trị kết hợp với từ trường có tỷ lệ phục hồi tốt cao hơn so với phục hồi trung bình và kém (68,9% so với 31,1%; $p=0,003$); nhóm không tiếp xúc với từ trường không có sự khác biệt giữa hai tỷ lệ này với $p=0,7$. Nhóm tiếp xúc với từ trường có khả năng phục hồi tốt cao gấp 2 lần so với nhóm không điều trị từ trường, OR=2, 95% CI[0,96-4,2]; $p=0,047$.

Trong quá trình điều trị, 100% bệnh nhân phản ánh không có bất thường hay khó chịu trong thời gian điều trị.

Chương 4: Bàn luận

4.1. Sự cải thiện tuần hoàn não dưới tác động của từ trường

Sau liệu trình điều trị, kết quả cho thấy tuần hoàn não (THN) đều có sự cải thiện đáng kể ở hai nhóm, đặc biệt ở nhóm được điều trị kết hợp

với từ trường (nhóm can thiệp). Sự thay đổi này biểu hiện ở sự thay đổi về hình thái và các chỉ số của sóng lưu huyết.

Sự cải thiện về hình thái của sóng lưu huyết

Bảng 3.2 và bảng 3.3 cho thấy trạng thái chức năng của mạch máu não lớn và nhỏ trong tình trạng tốt hơn ở nhóm can thiệp so với chúng: tỷ lệ sóng phụ xuất hiện rõ cao hơn (42,6% so với 18%; $p=0,013$), đỉnh sóng dạng nhọn chiếm ưu thế (85,2% so với 65,6%; $p=0,034$). Sự thay đổi hình thái sóng REG cho thấy có sự tăng tốc độ và cường độ dòng máu lên não (đỉnh nhọn) và trương lực mạch tiểu động mạch não được cải thiện. Sóng phụ là một chỉ số quan trọng phản ánh tình trạng trương lực mạch máu của hệ thống tiểu động mạch - hệ thống đảm nhiệm chức năng nuôi dưỡng mô, vì thế, sự xuất hiện rõ của sóng phụ cho thấy tình trạng nuôi dưỡng nhu mô não đã được cải thiện dưới tác động của từ trường.

Chỉ số lưu huyết

Sự thay đổi của các chỉ số sóng lưu huyết cho thấy có sự cải thiện tốt tình trạng trương lực mạch của toàn bộ hệ thống mạch máu não (α/T), đồng thời có sự tăng lưu lượng tuần hoàn não bán cầu rõ rệt và có ý nghĩa ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng (bảng 3.1): thời gian đỉnh giảm từ 174ms xuống 153,7ms với $p<0,001$; chỉ số α/T giảm từ 23,7% xuống 20,38%, $p<0,001$; lưu lượng tuần hoàn tăng từ 210,62ml/p lên 253,36ml/p (tăng 20,29%), $p<0,001$. Trong khi đó ở nhóm chứng cho thấy có sự cải thiện sau so với trước điều trị nhưng chưa rõ ràng: thời gian đỉnh giảm từ 170,08ms xuống 158,26ms, $p=0,056$; α/T giảm từ 22,38% xuống 20,91%, $p=0,046$; lưu lượng tuần hoàn tăng từ 239,38ml/p lên 244,76ml/p, $p=0,69$. Mức độ cải thiện tuần hoàn dưới tác động của từ trường trong nghiên cứu này cũng tương tự như của các tác giả khác như Xu và Gmitrov (15-45%).

Có thể thấy một trong những cơ chế của từ trường trong hiệu quả làm tăng tuần hoàn não là tác dụng làm giảm trương lực mạch máu, giảm sức cản ngoại vi, tạo điều kiện thuận lợi cho máu lưu thông trong

lòng mạch. Kết quả của chúng tôi và một số tác giả như N.T. Luu, N.M. Hùng đều cho thấy chỉ số cải thiện rõ rệt và hiệu quả nhất là trương lực mạch máu thể hiện qua sự giảm thời gian đầy máu, giảm chỉ số trương lực mạch và sự xuất hiện rõ của sóng phụ. Những thay đổi này là phù hợp với tình trạng áp lực tưới máu não bị giảm do tắc mạch, do đó đã góp phần cải thiện lưu lượng tuần hoàn tại chỗ, tạo thuận lợi cho sự phục hồi.

Các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của từ trường lên THN

- Độ lớn của từ trường (bảng 3.4, 3.5, 3.6): Với hai mức cảm ứng từ 40mT và 80mT đều cho sự cải thiện tốt về trương lực mạch máu và lưu lượng THN. Mặc dù lưu lượng THN qua bán cầu có xu hướng cao hơn ở nhóm 80mT với mức độ tăng là 22,18% so với 18,15% của nhóm 40mT và tỷ lệ sóng phụ xuất hiện rõ ở nhóm cảm ứng từ 80mT là 50%, có cao hơn so với nhóm 40mT (34,5%) nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

- Thời gian điều trị (bảng 3.6): với thời gian điều trị trung bình là $9,8 \pm 3,11$ lần (20 phút/lần) tương đương $196 \pm 62,2$ phút, có mối tương quan thuận, trung bình giữa thời gian điều trị và sự cải thiện lưu lượng THN với $r = 0,33$ ($p = 0,005$); tương quan nghịch yếu với chỉ số trương lực mạch α/T với $r = -0,27$ ($p = 0,017$). Nếu dựa theo phương trình xây dựng được về mối quan hệ giữa α/T và số lần điều trị ($\alpha/T = 24,76 - 0,447 \times \text{Số lần điều trị}$), cùng với chỉ số α/T cho phép từ 15-22% thì số lần điều trị sẽ nằm trong khoảng 6-22 lần, tương đương 120 phút đến 440 phút. Thời gian điều trị càng ngắn thì hiệu quả càng thấp. Tuy nhiên, kết quả còn phụ thuộc vào tình trạng ban đầu của mạch máu não. Và vì sự tương quan này chưa phải chặt chẽ nên đây có thể coi là gợi ý bước đầu.

- Thời điểm can thiệp từ trường (bảng 3.7, 3.8): Can thiệp sớm trước 72 giờ cho kết quả cải thiện THN tốt hơn với lưu lượng tuần hoàn tăng 25,32% ($p < 0,001$) so với 9,63% ở nhóm can thiệp sau 72 giờ.

Những thay đổi tích cực trên sóng REG dưới tác động của từ trường cho thấy khả năng hỗ trợ kiểm soát các rối loạn tuần hoàn đặc biệt ở giai đoạn cấp (trước 72 giờ) sẽ góp phần làm giảm tình trạng phù não, điều hòa áp lực tưới máu và cải thiện sự nuôi dưỡng mô. Những tác động này rõ ràng có lợi cho bệnh nhân NMN có tiền sử THA, ĐTĐ. Bằng việc điều hòa trương lực thành mạch, giảm độ nhớt của máu từ trường đã giúp làm giảm sức cản ngoại vi, tạo thuận lợi cho máu lưu thông. Ngoài ra, từ trường có khả năng kiểm soát các cơn tăng huyết áp, đặc biệt với các “sang chấn” cấp như NMN qua tác dụng làm giảm nồng độ angiotensin II và aldosterone trong máu. Bảng 3.9 và 3.10 cho thấy, trên những đối tượng có nguy cơ như THA, ĐTĐ, nhóm can thiệp cho kết quả cải thiện lưu lượng tuần hoàn não tốt hơn so với nhóm chứng. Khả năng tuần hoàn não sẽ được cải thiện tốt hơn 3,93 lần trên đối tượng có tiền sử THA (95%CI[1,63-9,50], p=0,002) khi được điều trị kết hợp với từ trường. Với đối tượng có tiền sử ĐTĐ, nhóm can thiệp có tỷ lệ lưu lượng tuần hoàn máu não cải thiện tốt cao hơn có ý nghĩa so với tỷ lệ không có sự cải thiện lưu lượng tuần hoàn sau điều trị, p=0,05.

4.2. Sự phục hồi chức năng thần kinh dưới tác động của từ trường

Sau liệu trình điều trị cả hai nhóm đều có sự cải thiện tốt về các chỉ số thần kinh nhưng rõ rệt hơn ở nhóm can thiệp: Điểm NIHSS giảm trung bình 4,06 điểm, sức cơ tay tăng trung bình 1,48 bậc và sức cơ chân tăng trung bình 1,41 bậc so với 1,75 điểm, 0,69 bậc và 0,6 bậc ở nhóm chứng, p<0,001 (bảng 3.12); mức độ khiếm khuyết thần kinh (theo NIHSS) thấp hơn có ý nghĩa so với chứng: 4,92±3,7 so với 6,41±4,37; p=0,04 (bảng 3.11); sự tiến triển sức cơ tay, sức cơ chân tốt dần lên từng ngày, nhanh hơn nhóm chứng từ ngày thứ 4 trở đi (biểu đồ 3.1 và 3.2).

Các nhà nghiên cứu thấy rằng từ trường có khả năng bảo vệ và sửa chữa tế bào trong tổn thương thiếu máu ở cả pha cấp, bán cấp và mạn tính. Tác dụng bảo vệ tức thì của từ trường đối với mô bị thiếu máu là

khả năng điều hòa dòng ion canxi từ ngoại bào đổ vào nội bào, ức chế sự giải phóng canxi từ các kho dự trữ nội bào, do đó hạn chế được sự phá hủy của tế bào đồng thời giảm sự chết theo chương trình của tế bào. Bên cạnh đó từ trường có khả năng tăng cường các cơ chế bảo vệ tế bào nội sinh như sản xuất protein sốc nhiệt (heat shock protein-hsp), nitric oxide, opioid, tăng cường tác nhân chống oxy hóa và điều hòa lưu lượng máu tại chỗ, làm giảm phù não, tăng khả năng sống sót của tế bào khu vực thiếu máu. Không chỉ vậy, từ trường còn có khả năng kích thích quá trình tăng sinh mạch, cải thiện tuần hoàn bàng hệ, góp phần làm giảm kích thước khu vực thiếu máu, đặc biệt trong thiếu máu bán cấp và mạn tính, góp phần gia tăng cơ hội phục hồi sau thiếu máu.

Đáp ứng viêm và ô-xy hóa quá mức là hai cơ chế quan trọng tham gia vào quá trình tổn thương thêm sau thiếu máu não. Các nghiên cứu cho thấy có mối tương quan giữa mức độ tổn thương thần kinh và tiên lượng phục hồi thần kinh xấu với sự tăng các chỉ điểm sinh học của quá trình viêm (bạch cầu, hs-CRP, fibrinogen), gốc oxy tự do, vì các yếu tố này làm gia tăng sự chết tế bào bao gồm tế bào thần kinh chính thức-mạch máu-thần kinh đệm trong phức hệ đơn vị thần kinh-mạch máu. Các yếu tố nguy cơ đi kèm như tăng lipid máu, tăng đường máu, tăng hs-CRP... làm tăng quá trình viêm mạch tại chỗ cũng như toàn thân, tăng tạo các gốc ô-xy tự do... Từ trường được chứng minh có khả năng bảo vệ tế bào, bảo vệ mạch máu qua cơ chế kiểm soát thể tích tế bào, kiểm soát đáp ứng viêm, tăng cường khả năng chống gốc tự do của mô; kích thích quá trình tái sinh mạch máu cũng như tế bào thần kinh. Vì vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi quan sát thấy trên nhóm đối tượng có yếu tố tăng lipid máu, tăng bạch cầu trung tính, tăng hs-CRP, tăng đường máu có kết quả phục hồi thần kinh tốt hơn có ý nghĩa ở nhóm can thiệp từ trường so với nhóm chứng (Không được trình bày ở đây).

Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả phục hồi chức năng thần kinh của từ trường

- Mức độ tổn thương (bảng 3.15): Tổn thương ban đầu càng nặng thì sự phục hồi càng kém: $NIHSS_1 = -2,2 + 0,92 \times NIHSS_0$ ($r=0,86$; $p<0,001$). Phân tích hồi quy đa biến về vai trò bảo vệ của từ trường cho thấy nếu được can thiệp với từ trường thì với cùng một mức độ tổn thương ban đầu ($NIHSS_0$) $NIHSS_1$ có khả năng giảm thêm 2,27 điểm so với không can thiệp từ trường: $NIHSS_1 = -1,314 + 0,949 \times NIHSS_0 - 2,27 \times \text{Nhóm}$ ($r=0,899$; $p<0,001$).

- *Vị trí tổn thương* (bảng 3.16): Tổn thương nằm ở vị trí càng gần với từ trường sẽ cho kết quả phục hồi thần kinh tốt hơn. Vì đầu phát từ được đặt áp sát hai bên thái dương, gần nhất với khu vực phân bố của động mạch não giữa nên tổn thương thuộc khu vực này có khả năng nhận được tác động cả trực tiếp và gián tiếp, do đó có kết quả phục hồi tốt hơn có ý nghĩa (66,67% tốt so với 33,33% không mong đợi, $p=0,014$); trong khi đó ở nhóm chứng không có sự khác biệt về hai tỷ lệ này (53,06% và 46,9%, $p=0,67$).

- *Sự cải thiện tuần hoàn não* (bảng 3.17): Kết quả cho thấy cải thiện tuần hoàn não là một trong các cơ chế tác động của từ trường trong phục hồi thần kinh sau NMN. Dưới tác động của từ trường, THN có sự cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng với 72,13% trường hợp REG có cải thiện tốt lên sau điều trị so với 47,54% ở nhóm chứng và khả năng có kết cục thần kinh tốt cao hơn 2,94 lần so với nhóm chứng, 95%CI[1,11-7,8], $p=0,029$.

- *Thời điểm can thiệp từ trường* (bảng 3.18): can thiệp sớm trong vòng 72 giờ đầu sau NMN có kết quả phục hồi tốt hơn với 72,1% phục hồi thần kinh tốt; 27,9% phục hồi thần kinh kém và trung bình, $p=0,004$. Nhóm được can thiệp sau 72 giờ, kết quả phục hồi cũng khá nhưng chưa có sự khác biệt rõ rệt, tỷ lệ phục hồi tốt là 61,1%; kém và trung bình là 38,9%, $p=0,35$. Can thiệp từ trường sớm có thể giúp kiểm soát các rối loạn sinh hóa vùng “nửa tối”, kiểm soát phù não và bảo vệ tế

bào. Bên cạnh đó, việc can thiệp từ trường sớm trước 72 giờ đầu giúp sự cải thiện tuần hoàn não tốt hơn (bảng 3.7, 3.8, bàn luận trong mục 4.1), do đó đây cũng có thể là một yếu tố tham gia góp phần tạo thuận lợi cho sự phục hồi thần kinh.

- Độ lớn của từ trường và số lần điều trị (bảng 3.13, 3.14): Cảm ứng từ 80mT cho kết quả phục hồi có xu hướng khả quan hơn so với 40mT nhưng chưa có ý nghĩa thống kê. Với thời gian điều trị 20 phút/lần, quan hệ giữa phục hồi thần kinh và số lần điều trị thể hiện quan phương trình: $\text{Ln}(\text{NIHSS}_i) = 2,351 - 8,575/\text{Số lần điều trị}$ ($r=0,37$; $p=0,005$).

Như vậy, liều điều trị từ trường (bao gồm độ lớn, tần số, thời gian, khoảng cách từ trường-mô đích) để có đáp ứng sinh học tối ưu vẫn chưa có lời giải. Đây là một vấn đề phức tạp cần được nghiên cứu thêm.

KẾT LUẬN

Ứng dụng từ trường xoay chiều 50Hz, cảm ứng từ 40-80mT, điều trị kết hợp trên bệnh nhân NMN vào ngày thứ 3,2±1,28 sau khởi phát, liệu trình điều trị trung bình 9,8±3,11 lần (20 phút/lần), có tác dụng:

1. Cải thiện tuần hoàn não

- Tuần hoàn não được cải thiện cả về trạng thái chức năng mạch máu và lưu lượng tuần hoàn não trên lưu huyết não đồ:

+ Tăng tốc độ dòng chảy: Thời gian đầy máu động mạch giảm (từ 174,58ms xuống 153,7ms, $p<0,001$), đỉnh sóng dạng nhọn chiếm ưu thế (85,2% so với 65,6% nhóm chứng, $p=0,034$).

+ Tăng lưu lượng tuần hoàn máu qua bán cầu, từ 210,62ml/phút lên 253,36ml/phút (tăng 20,29%), $p=0,005$.

+ Cải thiện tình trạng chức năng thành mạch: chỉ số trương lực mạch α/T giảm từ 23,7% xuống 20,38% ($p<0,001$); sóng phụ xuất hiện rõ chiếm ưu thế (42,6% so với 18% nhóm chứng; $p=0,013$).

- Các yếu tố ảnh hưởng đến sự cải thiện tuần hoàn não:

+ Thời điểm can thiệp: Can thiệp từ trường trước 72 giờ có sự cải thiện THN tốt hơn (THN tăng 25,32% ($p<0,001$) so với 9,63%).

+ Thời gian điều trị: có mối tương quan thuận giữa số lần điều trị và lưu lượng THN $r=0,33$ ($p=0,005$), phương trình: $V_{ml/p} = 143,99 + 11,16 \times \text{Số lần điều trị}$.

+ Độ lớn của từ trường: tình trạng thành mạch có xu hướng cải thiện tốt hơn dưới tác động của từ trường 80mT so với 40mT (tỷ lệ có sóng phụ rõ 50% so với 34,5%, $p=0,17$).

2. Cải thiện chức năng thần kinh

- Tạo thuận lợi cho quá trình phục hồi chức năng thần kinh:

+ Sự cải thiện tốt của các chỉ số thần kinh: NIHSS giảm trung bình $4,06 \pm 2,06$ (điểm), sức cơ tay tăng trung bình $1,48 \pm 0,99$ bậc, sức cơ chân tăng $1,41 \pm 0,69$ bậc so với nhóm chứng là: $1,75 \pm 1,52$ (điểm), $0,69 \pm 0,74$ (bậc), $0,6 \pm 0,56$ (bậc), $p < 0,001$.

+ Cải thiện tuần hoàn não là một cơ chế tác động của từ trường: trên đối tượng có THN tăng sau điều trị, kết cục thần kinh tốt cao hơn 2,94 lần so với nhóm chứng (95% CI [1,11-7,8], $p=0,029$).

+ Từ trường giúp gia tăng cơ hội phục hồi cho các đối tượng có yếu tố nguy cơ như THA, tăng đường máu, tăng cholesterol máu, tăng BCTT, tăng hs-CRP. Cơ hội phục hồi thần kinh tốt ở nhóm can thiệp cao gấp 2 lần so với chứng (OR = 2; 95% CI [0,96-4,2], $p=0,047$).

- Các yếu tố ảnh hưởng lên sự cải thiện chức năng thần kinh:

+ Thời gian điều trị: NIHSS sau điều trị có mối tương quan thuận trung bình với thời gian tiếp xúc từ trường với $r=0,37$ ($p < 0,001$), phương trình: $\text{Ln}(\text{NIHSS}_1) = 2,351 - 8,575/\text{Số lần điều trị}$.

+ Thời điểm can thiệp: Can thiệp sớm trước 72 giờ cho kết quả phục hồi khả quan hơn so với nhóm sau 72 giờ với tỷ lệ phục hồi tốt là 72,1%; 27,9% phục hồi kém và trung bình ($p=0,004$).

+ Độ lớn của từ trường: sự cải thiện chức năng thần kinh có xu hướng khả quan hơn ở nhóm từ trường 80mT so với 40mT, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê.

+ Mức độ tổn thương thần kinh ban đầu: NIHSS_1 tương quan thuận, chặt với NIHSS_0 , $r=0,899$ ($p < 0,001$); phương trình: $\text{NIHSS}_1 = -1,341 +$

$0,949 \times (\text{NIHSS}_0) - 2,27 \times (\text{Nhóm})$. Nếu được điều trị kết hợp với từ trường thì NIHSS_1 có khả năng giảm thêm 2,27 điểm so với không điều trị kết hợp từ trường.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi xin đưa ra kiến nghị sau: Có thể áp dụng từ trường xoay chiều 50Hz, cảm ứng từ 40mT - 80mT trong điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân nhồi máu não cấp: Thời gian điều trị trung bình là $9,8 \pm 3,11$ lần (20 phút/lần), điều trị hàng ngày; Thời điểm can thiệp trung bình vào ngày thứ $3,2 \pm 1,28$ sau nhồi máu não (1-5 ngày đầu sau khởi phát).

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

NGUYEN THI PHUONG CHI

**INVESTIGATING THE EFFECTS
OF ARTIFICIAL MAGNETIC FIELD ON CEREBRAL
CIRCULATION AND NEURO-FUNCTIONAL RECOVERY IN
CEREBRAL INFARCTION STROKE PATIENTS**

Speciality: Rehabilitation

Code: 62720165

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HANOI -2017

The work has completed at:

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Scientific instructors: 1. **Ass. Prof. PhD. Nguyen Trong Luu**
2. **Prof. PhD. Cao Minh Chau**

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis has been defended at University-level Evaluation Council held at
Hanoi Medical University

At, (hour),/...../2017

This thesis may be found at:

- National Library
- Central Medicine Information Library
- Library of Hanoi Medical University

**THE LIST OF ANNOUNCED RESEARCHES
RELATED TO THE THESIS TOPIC**

1. Nguyen Thi Phuong Chi, Cao Minh Chau, Nguyen Trong Luu (2015), Effects of artificial magnetic fields on neuro-functional recovery in cerebral ischemic stroke. *Journal of Practical Medicine*, 961, 54-58.
2. Nguyen Thi Phuong Chi, Cao Minh Chau, Nguyen Trong Luu (2016), Combination treatment effects of magnetic field on cerebral blood flow in neuro-functional recovery in patients with ischemic stroke. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy*, 11, 14-19.

INTRODUCTION

Cerebral stroke has been a globally topical issue with an average of 15-17 million new cases each year, in which infarction stroke accounts for 70-85%. It has known as the leading cause of multiple disabilities in adults with 50% of survivors suffering from disabilities.

Inflammatory response and oxidative stress are known as two main mechanisms that might cause further damage to brain parenchyma post ischemia. Views on damage and recovery process after stroke with the role of neurovascular units have brought more chances for treatment and rehabilitation opportunities for patients. According to this opinion, the targets of treatment and rehabilitation process are neuro-vascular protection; neuro-angiogenesis stimulation and neural flexibility.

Magnetic field is a physical agent of which abilities to protect ischemic tissue and facilitate repairing process of injured parenchyma. To access the effects of magnetic field on neuro-functional recovery in infarction stroke patients we conducted this study with two objectives:

1. To access the change of cerebral circulation under the influence of artificial magnetic field on hemisphere infarction patients.
2. To evaluate the effects of artificial magnetic field on neuro-functional recovery in hemisphere infarction patients.

Essential of the thesis:

Cerebral infarction has been fairly common and usually left severe sequelae. Mechanisms causing further damage to the brain after ischemia are complicated and researches on it has been still ongoing. Two crucial pathological mechanisms involved during ischemic stroke are inflammation and oxidative stress. Blood reperfusion treatment by recombinant tissue-plasminogen activator (rt-PA) and vascular intervention have some limitation such as short therapeutic window and the size of injured arteries (large and medium). The large number of patients with injury of small arteries or out of “time window” is nearly 90%. On the other hand, brain parenchyma is said for potentially

damage from reperfusion caused by producing amount of reactive oxygen species (ROS). Therefore, other additive treatments should be still urgently needed.

New contributions of the thesis

- The thesis has contributed to understand the mechanisms of magnetic field impacting on cerebral circulation and to explain the effectiveness of neurological rehabilitation in clinical practice.

- The research has contributed a supportive treatment in acute cerebral infarction stroke to enhance the effects of functional recovery.

The layout of the thesis

The thesis consists of 126 pages, including 2 pages of introduction, 38-page overview, 22-page objectives and method study, 30-page result, 32-page discussion, 2 pages of conclusions; 47 tables, 8 graphs, 7 figures and 103 references.

Chapter 1: Overview

1.1. Mechanisms of cellular damage in cerebral infarction stroke

After the loss of blood flow to the regional brain, the ischemic cascade is rapidly initiated that leads to brain damage. Cytotoxicity edema due to loss of ionic homeostasis in neurons and vasomotor edema caused by brain blood barrier injury are types of basic lesion in acute phase of cerebral ischemia. In addition, two mechanisms that cause further damage to the brain post ischemia are inflammation and oxidative stress. Ultimately, these will result in a complex mix of neuron death, including necrosis and apoptosis (programmed cell death).

In the central core of the infarction regions where almost total cerebral blood flow (CBF) is arrested, cells will rapidly die within minutes. Surrounding this core, CBF level permit only cell survival for a certain period of time and they are potentially salvageable. Supportive treatments such as neuroprotective therapy, circulation improvement and enhancing the neuronal ability to tolerate unfavourable ischemic condition, reducing the harmful effects of inflammation and ROS could

help to increase cellular survival in penumbra area, increase neurological recovery in stroke patients.

1.2. Views on treatment and neurological recovery in cerebral post-ischemic stroke

Neurons still can be born and their dendrites can sprout in a very close relationship between parts of neurovascular unit (NVU). NVU is considered as functional units to maintain homeostasis in the brain including regulation local blood flow, metabolism via brain blood barrier, contributing to immune defence and trophic to the brain.

The targets of the treatment process are neuroprotection, vascular protection, stimulating neuronal proliferation and vascular proliferation.

1.3. Magnetic field therapy

Magnetic field (MF) therapy is the application of static MF or pulsed MF to treat certain diseases. Because MF can affect to target tissues from outside without local circulation, MF has some advantages to ischemic diseases. In vitro experiences and clinical studies show that MF is a therapy that has scientific foundation. There are some proven activities that consist of regulating the influx of Ca^{2+} ; increasing endogenous cellular protection mechanisms via heat shock protein- hsp, nitric oxide, opioid; increasing the cellular ability to against ROS and regulating local blood flow. Besides, it was reported that MF can effects on angiogenesis positively. Therefore, it is believed that MF can be utilized as a supportive therapy for cerebral ischemic stroke.

Chapter 2: Objectives and method study

2.1. Objectives

The study consists of 122 patients with cerebral hemisphere infarction stroke, hospitalized within the first 1-5 days of the onset with average neurological deficit (NIHSS before treatment: 8.57 ± 3.57 points) at Stroke centre of 108 Military Centre Hospital from 12/2013 to 6/2016, divided into two groups: The intervention group (Internal

medecine, rehabilitation and MF therapy) and the control group (Internal Medecine and rehabilitation, no MF therapy).

2.2. Method

2.2.1. Designing method: Prospective intervention control study.

2.2.2. Assessment

2.2.2.1. Neuro-functional deficit assessment

- *Evaluate the level of neurological deficit via NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale):* Serious deficit (21-42 points); severe (16-20 points); moderate (7-15 points); mild (1-6 points).

Neuro-functional recovery: Good outcomes if NIHSS₁ (at discharge) attains 0-6 points; moderate outcomes if NIHSS₁: 7-15 points and poor outcomes if NIHSS₁ > 15 points.

- *Evaluate motor improvement via muscular strength scale MRC (Medical Research Council):* Elbow extension for upper limbs and knee flexion for lower limbs. 6 grades of muscular evaluation corresponding to 6 points (from zero to five).

- *Time of evaluation:* NIHSS was assessed before and after the treatment. Muscular strength was monitored everyday.

2.2.2.2. Cerebral circulation improvement was assessed by rheoencephalography (REG)

- *Evaluating cerebral dynamical blood:*

+ *Cerebral blood flow (V, ml/minute):* The amount of blood in ml per minute for each hemesphere. V is calculated by Khajiev formula: $V = \frac{BP \times 60}{-3,13 + 1,36 \times X}$ (ml/minute); X(%) = (Crest time/Time of total REG

curve) $\times 100$; BP (mmHg) = $\frac{2}{3}$ DBP + $\frac{1}{3}$ SBP

BP: blood pressure; D/SBP: Diastole/Systole blood pressure

+ *Speed and intensity of blood flow:* Crest time (ms) or the period of time that blood fully fills into large cerebral arteries, normally less than 200ms; Features of crest wave (acute or obtuse).

- *Evaluating cerebral arterial tone:*

+ The tone of cerebral microvasculature: Features of the second wave (location, quantity and the way of expression). Normally, the second wave locates at 1/3 middle on ramp down with 1-2 waves.

+ The tone of total cerebral arteries: vascular tone index α/T (%), normally from 15-22%.

- *General REG evaluation:* a record of REG had an improvement if V_1 (V after treatment) was more than V_0 (before treatment).

- *Time of evaluating:* before and one week after the MF intervention.

2.2.3. Intervention treatment

- *Magnetic field intervention treatment:* the application of MF from outside to affect the brain via pulsed MF generated Model-DK800 produced in 2013 by Institute of Applied Physics and Scientific Instrument Vietnam Academic of Science and Technology.

Treating regimen: 50Hz alternating MF, induced MF 40-80mT, once a day, 20 minutes/time/day, taking everyday until discharging.

Treating technique: Two MF poles were put at the temporal areas corresponding to the cerebral lesion so that poles always contact with the skin.

Time of MF intervention: within the first 1-5 days of the onset.

- Internal medicine treatment: Both groups were treated with the same internal medicine regimen, including blood pressure management, attenuating brain edema, blood glucose management, risk factors management (such as hypercholesterol), antiplatelet, neuroprotection.

- Rehabilitation: including range of movement (ROM) exercises such as passive movement, semi-active movement to resistance movement depend on the patients' muscular strength; functional exercises such as static balance exercises to dynamical balance exercises, functional upper limb exercises; lip, cheek, tongue movement, blowing and breathing exercises. It took place everyday within 20-30 minutes with the researcher and trained physical therapists.

Because the intervention was conducted at very early stage of cerebral infarction stroke after its onset, the intensity of exercises was light to medium corresponding with the patient's ability.

2.3. Data analysis: SPSS16.0 with proper algorithm, the level of statistical significance $\alpha=0.05$.

2.4. Bias management: ensuring enough sample size; strictly following the collecting process and treating in both groups; making objectives in pairs base on the level of neurological injury, age and time of onset; controlling artifacts before and during recording REG; supervising collected information and evaluating patients everyday.

2.5. Study ethics: The study was accepted by the ethics committee of 108 military centre hospital and the patient's agreement. The patients were ensured completely an internal medicine regimen and an early rehabilitation regimen. It is reported that MF less than 100mT applying in the brain has been safe.

Chapter 3: Results

3.1. Characteristics of objectives

- The average of age was 65.93 ± 10.42 ; 74.6% of patients suffered from hypertension; 24.6% suffered from diabete type 2; 45% had hypercholesterol; 35% had hypertriglyceride. Neurological deficit was moderate with NIHSS before treatment was 8.57 ± 3.57 points.

- Location and area of injury: 84.4 percent of objectives had middle cerebral arteries injury, in which, 85.44% was subcortical lesions. Most of them were small and medium injured areas (86.3% small, 8.8% medium and 4.9% large injury).

- There were not any differences in sex distribution, age, history and the level of neurological deficit between two groups before intervention.

3.2. Cerebral circulation improvement under the influence of magnetic field

Table 3.1. The improvement in REG's indices after treatment

REG indices		Intervention group (n = 61)	Control group (n = 61)
Crest time (ms)	Before	174.08±46.32	170.08±42.19
	After	153.70±52.93	158.26±43.11
	p	<0.001	0.056
α/T (%)	Before	23.70±4.69	22.38±5.91
	After	20.38±5.10	20.91±5.06
	p	<0.001	0.046
V (ml/minute)	Before	210.62±64.06	239.38±94.00
	After	253.36±106.37	244.76±113.57
	p	<0.001	0.69

The intervention group: The crest time, α/T index decreased significantly; circulation flow increased by 20.29% after MF treatment compared to before treatment, $p < 0.05$;

The control group: α/T index decreased significantly after compared to before treatment. Circulation flow increased by 2.25%, $p > 0.05$.

Table 3.2. The characteristics of the second wave after treatment

The second wave	Intervention group (n = 61)	Control group (n = 61)
Clear	26 (42.6%)	11 (18.0%)
Unclear	24 (39.3%)	35 (57.4%)
Non	11 (18.0%)	15 (24.6%)
p	0.013	

The percentage of the clear second wave was 42.6% in the intervention group significantly higher than this percentage in the control group (18.0%), $p = 0.013$.

Table 3.3. The characteristics of the ramp up and crest wave

REG form		Intervention group	Control group
Crest wave	Acute	52 (85.2%)	40 (65.6%)
	Obtuse	9 (14.8%)	21 (34.4%)
	p	0.034	
Ramp up	Fast	53 (86.9%)	51 (83.6%)
	Slow	8 (13.1%)	10 (16.4%)
	p	0.61	

REG form had predominantly acute crest waves and fast ramp up after treatment in both groups, 65%-85% and 83%-87% respectively.

REG form was rather in good shape in the intervention group compared to the control group with the significantly higher percentage of acute crest wave (85.2% vs 65.6%), $p = 0.034$.

Factors that influence the effects of MF on cerebral circulation

Table 3.4. MF magnitude and the improvement in REG indices

MF magnitude		40mT (n=29)	80mT (n=32)
Creat time (ms)	Before	173.76±47.55	174.38±45.93
	After	152.38±50,37	154.81±55.94
	p	0.003	0.008
α/T (%)	Before	23.96±4.73	23.47±4.73
	After	20.80±4.99	19.99±5.24
	p	<0.001	<0.001
V (ml/minute)	Before	207.98±59.28	213.01±68.97
	After	245.74±102.32	260.26±111.09
	p	0.014	0.003

The crest time, α/T index decreased; the circulation flow increased significantly after compared to before MF treatment in both groups (40 and 80mT). V of 80mT group tended to increase more highly than

40mT group: 47.25ml/minute (22.18%) vs 37.76ml/minute (18.15%),
 $p=0.65$.

Table 3.5. MF magnitude and charecteristics of the second wave

MF magnitude	40mT (n = 29)	80mT (n = 32)
Clear	10 (34.5%)	16 (50.0%)
Unclear	15 (51.7%)	9 (28.1%)
Non	4 (13.8%)	7 (21.9%)
p	0.17	

After treatment, the percentage of the appearing second wave was 78.1-86.2% in two groups. The second wave showed clearly in 80mT group was 50% pretending higher than 40mT group (34.5%), but not statistical significance, $p = 0.17$.

Table 3.6. The correlation between treatment times and α/T and V

	α/T (%)	V (ml/p)
Mean \pm SD	20.38 \pm 5.10	253.36 \pm 106.37
Times of treatment	9.8 \pm 3.11	
Correlation coefficient	-0.27 (p=0.017)	0.33 (p=0.005)
Recurrent coefficient (β)	-0.447 (p=0.034)	11.16 (p=0.01)
Recurrent constant (α)	24.76 (p<0.001)	143.99 (p=0.002)

20 minute duration per time, there was a moderate correlation between treatment times and cerebral blood flow with $r=0.33$ $p=0.005$, the equation: $V = 143.99 + 11.16 \times$ Treatment times;

Treatment times inversely correlated with α/T index with $r = -0.27$, $p=0.017$; the equation: $\alpha/T = 24.76 - 0.447 \times$ Treatment times.

Table 3.7. The time of MF intervention and REG indices improvement

Time of the intervention		Within the first 72 hours (n=43)	After the first 72 hours (n=18)
Crest time (ms)	Before	173.74±50.71	174.89±34.88
	After	148.00±52.56	167.33±52.78
	p	<0.001	0.338
α /T (%)	Before	24.05±4.68	22.88±4.76
	After	20.05±5.02	21.17±5.33
	p	<0.001	0.034
V (ml/minute)	Before	205.69±58.84	222.40±75.63
	After	257.77±110.03	243.81±99.29
	p	<0.001	0.265

Patients who were treated with MF within the first 72 hours after the onset had a better improvement in REG indices compared after to before MF treatment: The crest time and α /T decreased; CBF increased by 25.32% (from 205.69ml/minute to 257.77ml/minute), $p < 0.001$. Patients treated with MF after the 72 hours after the onset had an unclear improvement in REG indices (except α /T), the circulation flow increased by 9.63%, $p>0.05$.

Table 3.8. The time of MF intervention and REG form

REG form		Within the first 72 hours (n=43)		After the first 72 hours (n=18)	
		Trước	Sau	Trước	Sau
The second wave	Yes (n)	24	36	11	14
	No (n)	19	7	7	4
	p	0.002		0.25	
Ramp up	Fast (n)	29	38	13	15
	Slow (n)	14	5	5	3
	p	0.012		0.62	
Crest wave	Acute (n)	24	35	11	17
	Obtuse (n)	19	8	7	1
	p	0.013		0.031	

Compared before and after treatment, patients treated with MF within the first 72 hours after the onset had an clear improvement in 3 indices including charecteristics of the second wave, ramp up and crest wave, $p < 0.05$, while patients intervened later (after the first 72 hours), in contrast, had an unclear improvement.

Table 3.9. REG improvement in patients with hypertensive history

Hypertensive history		Intervention group	Control group	p
No (n=31)	REG getting better	12 (54.45%)	10 (45.5%)	0.64
	REG no improvement	5 (55.6%)	4 (44.4%)	
Yes (n=91)	REG getting better	32 (62.7%)	19 (37.3%)	0.002
	REG no improvement	12 (30.0%)	28 (70.0%)	
	OR	3.93 (95% CI[1.63-9.50])		

In patients suffered from hypertension, REG had a better improvement in the intervention group compared to the control group, OR = 3.93, $p = 0.002$.

Table 3.10. REG improvement in patients with diabetic history

Diabetic history		Intervention group	Control group	p
No (n=92)	REG getting better	34 (70.8%)	20 (45.5%)	0.014
	REG no improvement	14 (29.2%)	24 (54.5%)	
Yes (n=30)	REG getting better	10 (76.9%)	9 (52.9%)	0.17
	REG no improvement	3 (23.1%)	8 (47.1%)	
	p	0.05	0.81	

In patients suffered from diabetes, REG had a better improvement accounting for 76.9% higher than the percentage of non-improvement (23.1%, $p = 0.05$) in the intervention group, while the control group, in contrast, there were no differeces.

3.2. Neuro-functional recovery

Table 3.11. Neuro-functional recovery in two groups

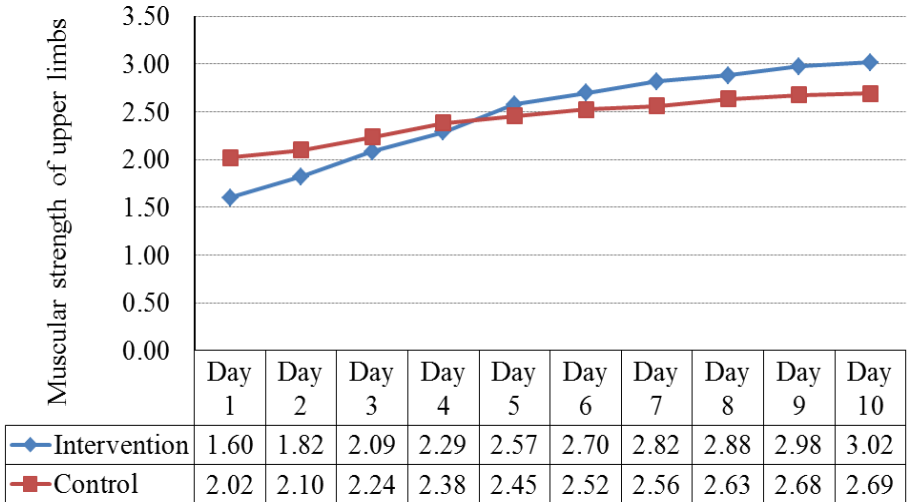
Neurological indices		Intervention group (n=61)	Control group (n=61)	p
NIHSS (point)		4.92±3.70	6.41±4.37	0.04
Muscular strength (grade)	Upper limb	3.08±1.35	2.72±1.52	0.17
	Lower limb	3.43±1.01	3.07±1.21	0.07

The average of NIHSS after treatment in the intervention group was significantly lower than the control group (4.92 points vs 6.37 points, $p=0.04$). Muscular strength tended to be higher in the intervention group than in the control, but not statistical significance.

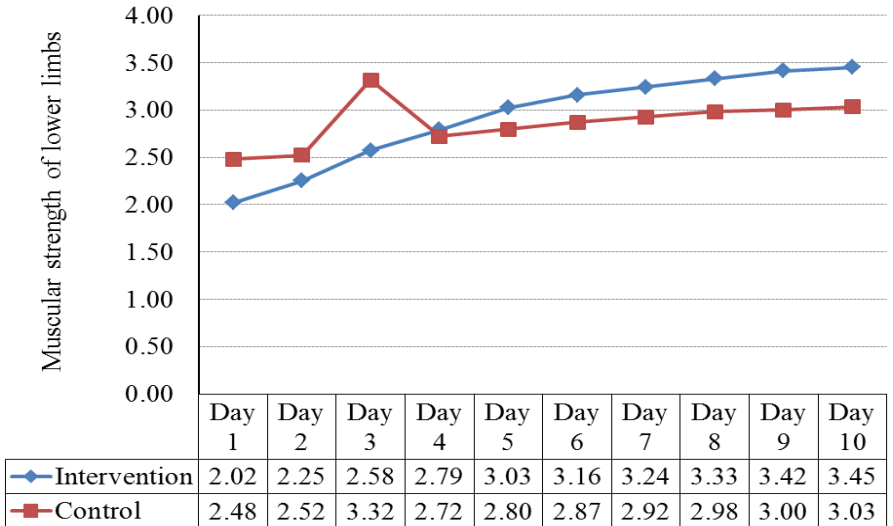
Table 3.12. The degree of improvement in neurological indices in two groups

		Intervention group	Control group	p
Decrease in NIHSS (point)		4,06 ± 2,06	1,75 ± 1,52	< 0,001
Increase in muscular strength (grade)	Upper limb	1,48 ± 0,99	0,69 ± 0,74	
	Lower limb	1,41 ± 0,69	0,60 ± 0,56	

After treatment process, the degree of improvement in nerulogical indices in the intervention group was significantly better than the control group's with NIHSS decreasing by 4.06 points, muscular strength increasing by 1.48 grades for upper limbs and by 1.41 grades for lower limbs compared to 1.75, 0.69 and 0.6 respectively, $p < 0,001$.



Graph 3.1. The progression of upper limb's muscular strength



Graph 3.2. The progression of lower limb's muscular strength

Upper and lower limbs made good progress day by day in both groups and tended to be better in the intervention group.

Factors influencing the effects of MF on neuro-functional recovery

Table 3.13. MF magnitude and the improvement in neurological indices

MF magnitude		40mT (n=29)	80mT (n=32)	p
Decrease in NIHSS (point)		4.00 ± 2.05	4.12 ± 2.11	0.81
Increase in muscular strength (grade)	Upper limb	1.58 ± 0.89	1.39 ± 1.09	0.46
	Lower limb	1.37 ± 0.61	1.45 ± 0.75	0.66

The degree of improvement in neurological indices appeared to be better in 80mT group compared to the 40mT, but not statistical significance.

Table 3.14. Treatment times and neurological recovery

	Mean ± SD	p
Times of treatment	9.8 ± 3.11	
NIHSS ₁ (point)	4.92 ± 3.7	
Correlation coefficient	0.37	0.005
Recurrent coefficient (β)	-8.575	
Recurrent constant (α)	2.351	<0.001

20 minutes per time of duration treatment, NIHSS at discharge weakly correlated with treatment times with $r=0.37$ ($p=0.005$), the equation: $\text{Ln}(\text{NIHSS}_1) = 2.351 - 8.575/\text{Treatment times}$

Table 3.15. Injured area and neurological recovery

Injured area	NIHSS ₁ (point)	
	Intervention group	Control group
Small	4.49 ± 3.53	6.47 ± 3.72
Medium	3.50 ± 3.53	8.29 ± 6.77
Large	11.00 ± 2.16	15.00 ± 2.58
p	0.002	

For all size of lesions, NIHSS₁ (at discharge) was significant lower in the intervention group.

Multiple regression analysis showed that NIHSS₁ closely correlated with NIHSS₀ (before treatment) and MF exposure (Group) with $r=0.899$ ($p<0.001$), $\alpha = -1.341$ ($p=0.002$), $\beta_{\text{NIHSS}_0}=0,949$ ($p< 0.001$); $\beta_{\text{Group}}=-2.27$

($p < 0.001$), the equation: $\text{NIHSS}_1 = -1.341 + 0.949 \times (\text{NIHSS}_0) - 2.27 \times (\text{Group})$. With the same NIHSS_0 , if the patient is treated with MF, his NIHSS_1 might decrease more 2.27 points compared to non MF treatment.

Table 3.16. Injured location and neurological recovery

Neurological outcomes		Intervention group	Control group
Middle cerebral artery (n=103)	Good (n)	36	26
	Moderate-poor (n)	18	23
	p	0.014	0.67
p (between groups)		0.08	
Anterior and posterior cerebral arteries (n=19)	Good (n)	6	6
	Moderate-poor (n)	1	6
	p	0.06	1
p (between groups)		0.16	

In patients with injured regions belonging to middle cerebral artery distribution, the intervention group had a significantly higher percentage of good outcomes (expected outcomes) than percentages of moderate and poor outcomes (unexpected outcomes) (66.67% vs 33.33%, $p=0.014$), while there were no differences between percentages in control group (53.06% vs 46.9%, $p=0.67$).

Table 3.17. Cerebral blood flow improvement and neurological recovery

Cerebral blood flow (ml/m)		Intervention group	Control group	p
$V_1 \leq V_0$ (n=49)	Good outcomes	11 (64.7%)	19 (59.4%)	0.71
	Moderate and poor	6 (35.3%)	13 (40.6%)	
$V_1 > V_0$ (n=73)	Good outcomes	31 (70.5%)	13 (44.8%)	0.029
	Moderate and poor	13 (29.5%)	16 (55.2%)	
	OR	2.94 (95% CI [1.11-7.80])		

72.13% (44/61) of intervention cases and 47.54% (29/61) of control cases had a good REG improvement after the treatment. In these

objectives, the intervention group had more chance to get good recovery 2.94 times higher than the control group (95%CI[1.11-7.8]).

Table 3.18. The time of MF intervention and neurological recovery

Time of the intervention	Good outcomes	Moderate and poor outcomes	p
Within the first 72 hours	31 (72.1%)	12 (27.9%)	0.004
After the first 72 hours	11 (61.1%)	7 (38.9%)	0.35

Patients received MF treatment within the first 72 hours after the onset had significantly better recovery with 72.1% good outcomes, 27.9% moderate and poor outcomes, $p=0.004$. Patients treated with MF later (after the first 72 hours), in contrast, had no significant differences between these percentages (61.1% vs 38.9%, $p=0.35$)

Table 3.19. Neurological recovery and magnetic field

MF exposure	Good outcomes	Moderate and poor outcomes	p
Yes (n=61)	42 (68.9%)	19 (31.1%)	0.047
No (n=61)	32 (52.5%)	29 (47.5%)	
OR	2.0 (95% CI [0.96-4.2])		

The patients treated with MF had a significantly higher chance of good recovery with 68.9 percent good outcomes vs 31.1% moderate and poor outcomes, $p=0.003$). In contrast, the control group had no differences between these percentages with $p=0.7$. Patients exposed to MF had 2 times higher chance to get good outcomes than non-exposure patients, $OR=2$, 95%CI[0.96-4.2], $p=0.047$.

100% patients reported that there were not any uncomfortable feeling during and after the treatment process.

Chapter 4: Discussion

4.1. Cerebral circulation improvement under the influence of magnetic field

After the treatment, the results showed that cerebral circulation had a fairly good improvement in both groups, especially in the intervention

group. This change was represented on the REG record including its form and indices change.

The improvement in REG form

Table 3.2 and 3.3 showed that cerebral vascular tone was in fairly good state in the intervention group in comparison with the control group with higher percentage of the clear second waves (42.6% vs 18%, $p=0.013$), the domination of acute crest waves (85.2% vs 65.6%, $p=0.034$). These expressed an increase in the intensity of cerebral blood flow indirectly via acute crest waves and the microvascular tone improvement via the second wave's expression. The expression of the second waves is an important index to reflect the microvascular tone that undertakes nourishing function to the brain parenchyma. Therefore, with the clear expression, the second wave partially showed that trophic brain was improvement under the effects of MF.

REG indices

The change of REG indices showed that there was not only a significantly good improvement in the tone of all cerebral vascular system via α/T index but also the increase in cerebral circulation in the intervention group in comparison with the control (table 3.1): The crest time decreased from 174ms down to 153.7ms, $p<0.001$; α/T declined from 23.7% to 20.38%, $p<0.001$; cerebral blood flow increased by 20.29% (from 210.62ml/m up to 253.36ml/m, $p<0.001$). Meanwhile, the improvements in the control group were still not statistical significance (except α/T), compared after to before treatment: The crest time decreased from 170.08ms down to 158.26ms, $p=0.056$; α/T decreased from 22.38% down to 20.91%, $p=0.046$; cerebral blood flow increased from 239.38ml/m up to 244.76ml/m, $p=0.69$. The degree of this circulation improvement was similar to other authors such as Xu and Gmitrow, within 15-45%.

It can be seen that one of the MF's mechanisms for increasing cerebral circulation is reducing vascular tone effect leading to

resistance decline of peripheral vessels, facilitating the traffic of blood in arteries. Some other authors such as N.T. Luu and N.M. Hung reported that vascular tone is one of indices having the most effective and distinct improvement under the influence of MF and expressed by the decrease in crest time, decreased in vascular tone index and the clear second wave. These changes were suitable for low cerebral perfusion pressure condition, thus contributing to local circulation improvement that might lead to favourable neurological recovery.

Factors that influence the effects of MF on cerebral circulation

- *The magnitude of MF* (table 3.4, 3.5, 3.6): Both cerebral vascular tone and cerebral blood flow were getting better under the influence of 40mT and 80mT MF. Although CBF and the percentage of clear second wave tended to be higher in the 80mT group in comparison with the 40mT, the differences were not statistically significant, $p > 0.05$.

- *Treatment time* (table 3.6): The average times of MF treatment was 9.8 ± 3.11 with 20 minutes duration per time equivalent to 196 ± 62.2 minutes, we found a moderate correlation between treatment times and CBF improvement with $r = 0.33$ ($p = 0.005$) and a weak inverse correlation with α/T , $r = -0.27$ ($p = 0.017$). We estimated the times of MF treatment based on the equation " $\alpha/T = 24.76 - 0.447 \times \text{Treatment times}$ " and normally α/T within 15-22% could be 6-22 times (120-440 minutes).

- *The time of MF intervention* (Table 3.7, 3.8): If MF intervention was taken place within the first 72 hours after the onset, the cerebral circulation had a significantly good improvement with the increase by 25.32% ($p < 0.001$). In contrast, there was an increase in CBF by 9.36% in patient intervened MF after the first 72 hours, $p > 0.05$.

Positive changes on REG records have indicated MF's supportive ability to manage circulation disorders especially in acute infarction stroke (within the first 72 hours) to help to reduce brain edema, to regulate the cerebral perfusion pressure and improve brain parenchyma

nourishment. It is clear that these changes would be patients' advantages who suffer from hypertension and diabetes. By regulating vascular tone and reducing blood viscosity, magnetic field can ease the peripheral resistance to facilitate blood flow. Besides, it was reported that MF can control hypertensive fits, especially in acute infarction stroke, by reducing the concentration of angiotensin II and aldosterone in blood. Table 3.9 and 3.10 showed that patients having risk factors such as hypertension, diabetes had a better cerebral circulation improvement in the intervention group compared to the control. It might be 3.93 times higher to get good result in patients with hypertension in the intervention group than the control, 95%CI[1.63-9.50], $p=0.002$). In diabetic patients, the intervention group had a significantly higher percentage of favourable REG improvement after the treatment, $p=0.05$.

4.2. Neurological recovery under the influence of magnetic field

After the treatment process, neurological indices got a good improvement especially in the intervention group: NIHSS decreased by 4.06 points on average; muscular strength increased by 1.48 grades for upper limbs and 1.48 grades for lower limbs compared to 1.75 points, 0.69 grade and 0.6 grade respectively in the control, $p<0.001$ (table 3.12); the level of neurological deficit (NIHSS₁) was significantly lower than the control (4.92 ± 3.7 vs 6.41 ± 4.37 , $p=0.04$ (table 3.11). The progression of muscular strength was getting better day by day (graph 3.1 and 3.2).

It is reported that MF can have protective and regenerate effects on cells in acute, subacute and chronic ischemic injury. The protective effect was found to be mediated by the ability of Ca^{2+} influx regulation, limiting a release of Ca^{2+} from intracellular stores, thus reduction of cellular destruction and inhibiting apoptosis cell death. Moreover, MF was found to increase endogenous protection mechanisms of the cells such as increasing the production of heat shock protein, nitric oxide,

opioid, anti redox (supressing ROS and NADPH, increasing SOD...) and local blood flow regulation, leading to ease cerebral edema, increase cell viability in ischemic area. Besides, MF was reported to stimulate angiogenesis and collateral circulation, thus contributing decrease in size of the ischemic zone. These effects might increase neuronal survival then the patients can get more favourable recovery post ischemia.

Inflammation and oxidative stress are considered as two major mechanisms involving in further cerebral damage post ischemia. Some researches showed the correlation between levels of neurological injury, prognosis outcomes and inflammatory markers (neutrophils, hs-CRP, fibrinogen), ROS due to these factors can increase cell death including neuron/vessel/glia cells in the complex of neurovascular unit. Hyperlipidemia, glucemia, high concentration of hs-CRP... were reported to stimulate vascular inflammatory process not only locally but also systematically, increase production of ROS... Magnetic field was proven to protect cells and vessels by controlling cellular volume, managing inflammatory response, increasing the tissue's ability of anti ROS; stimulate angiogenesis and neurogenesis process. Consequently, we saw that objectives accompanied by hyperlipidemia, hyperneutrophilia, high concentration of hs-CRP, hyperglucemia had a significantly better neurological recovery in the intervention group compared to the control (The data was not shown here).

Factors influencing the effects of MF on neuro-functional recovery

- *The level of injury* (table 3.15): The more severe neurological injury before treatment was, the poorer neurological outcomes would be: $NIHSS_1 = -2.2 + 0.92 \times NIHSS_0$ ($r=0.86$, $p<0.001$). Multiple regression analysis showed the protective role of MF in ischemic stroke. With the same $NIHSS_0$, if the patient is treated with MF, his $NIHSS_1$ might decrease more 2.27 points compared to non MF exposure: $NIHSS_1 = -1.314 + 0.949 \times NIHSS_0 - 2.27 \times \text{Group}$ ($r=0.899$, $p<0.001$).

- *Injured sites* (table 3.16): As the brain lesion was closer to MF, the better neurological outcomes would be. Due to MF poles was placed at temporal areas, brain lesions that belong to middle cerebral artery perfusion can receive both direct and indirect effects of MF. For this reason, these objectives can get a significantly better outcomes (66.67% expecting outcomes vs 33.33% unexpected outcomes, $p=0.014$). In contrast, there were not any differences between these percentages (53.06% and 46.9%, $p=0.67$).
- *Cerebral circulation improvement* (table 3.17): This result showed that cerebral circulation improvement would be a mechanism of MF effects in neurological recovery post cerebral infarction stroke. Under the effects of MF, the circulation had better progression in the intervention group compared to the control (72.13% favourable REG vs 47.54%). Patients in the intervention group might have a better neurological outcomes 2.94 times higher than the control, 95%CI[1.11-7.8], $p=0.029$.
- *The time of MF intervention* (table 3.18): Patients had MF intervention within the first 72 hours after the onset had a significantly better outcome with 72.1 percentage of good recovery, 27.9 percentage of moderate and poor recovery, $p=0.004$. In contrast, patients treated with MF after the first 72 hours after the onset had an acceptable outcome but not statistical significance (61.1% good outcome, 38.9% moderate and poor, $p=0.35$). MF intervention can help to control biochemical process disorders, especially at penumbra zone, control brain edema and cellular protection. Besides, MF intervention was taken place early, within the first 72 hours after the onset, can lead to cerebral circulation improvement more effectively (table 3.7, 3.8, discussion part 4.1). Consequently, we considered that circulation improvement can be a factor contributing to facilitate neurological recovery.

- *The magnitude of MF and treatment times* (table 3.13, 3.14): The outcomes tended to be better in the 80mT group than the 40mT but not statistically significant. With 20 minute treatment duration, there was a correlation between neurological recovery and treatment times, the equation: $\text{Ln}(\text{NIHSS}_1) = 2.351 - 8.575/\text{Treatment times}$ ($r=0.37$, $p=0.005$).

In brief, as the magnetic dose includes many parameters such as the magnitude, frequency, time of treatment and the distance from the treated target to MF, this has been a complex issue and need to be done research more.

CONCLUSIONS

The application of 50Hz alternating magnetic field with 40-80mT as a combining treatment in cerebral infarction stroke patients from the first 3.2 ± 1.28 days of the onset in 9.8 ± 3.11 times (20 minutes/time) leading to:

1. Improving cerebral circulation

- ***Cerebral circulation had a good improvement in both vascular tone and cerebral blood flow on rheoencephalography (REG):***

+ Increasing blood velocity: The time that cerebral arteries were full of blood decreased from 174.58ms down to 153.7ms, $p < 0.001$. Sharp crest waves were dominant (85.2% versus 65.5% of control group, $p=0.034$)

+ Increasing cerebral blood flow by 20.29% (from 210.62ml/minute up to 253.36ml/minute, $p=0.005$).

+ Improving cerebral vascular tone: Vascular tone index α/T declined from 23.7% to 20.38% ($p < 0.001$); the percentage of the second wave that appeared clearly was dominant in the intervention group (42.6% versus 18% of control group, $p=0.013$).

- ***MF factors influencing the cerebral circulation improvement:***

+ The time of MF intervention: If the intervention was taken place within the first 72 hours after the onset, the cerebral circulation can had

a better improvement with CBF increasing by 25.32% after the treatment ($p < 0.001$) in comparison with the later intervention (6.93%).

+ Treatment times: there was a correlation between treatment times and CBF with $r = 0.33$ ($p = 0.005$), the equation: $V_{ml/p} = 143.99 + 11.16 \times$ Treatment times.

+ The magnetic magnitude: Cerebral vascular tone tended to have a better improvement under the effects of 80mT in comparison with 40mT with the higher percentage of clear second waves (50% vs 34.5%, $p = 0.17$).

2. Improving neurological function

- Facilitating neuro-functional recovery process:

+ A good improvement in neurological indices: NIHSS decreased by 4.06 ± 2.06 (points), muscular strength increased by 1.48 ± 0.99 grades for upper limbs and 1.41 ± 0.69 grades for lower limbs compared to 1.75 ± 1.52 (points), 0.69 ± 0.74 (grades), 0.6 ± 0.56 (grades), $p < 0.001$.

+ Cerebral circulation improvement might be a mechanical action of magnetic field on infarction stroke resulting in good neurological outcomes 2.94 times higher than the control group, 95% CI [1.11-7.8], $p = 0.029$).

+ Magnetic field can facilitate neurological recovery especially in patients with hyperlipidemia, hyperneutrophilia, high concentration of hs-CRP, hyperglucemia with 2 times higher chance of good outcomes than the control (OR = 2, 95% CI [0.96-4.2], $p = 0.047$).

- Factors influencing the neuro-functional improvement:

+ Treatment times: NIHSS after MF treatment correlates with MF exposure time, $r = 0.37$ ($p < 0.001$), the equation: $\text{Ln}(\text{NIHSS}_1) = 2.351 - 8.575/\text{Treatment times}$.

+ The time of MF intervention: MF intervention within the first 72 hours after the onset can lead to a significantly better recovery with 72.1% good outcomes vs 27.9% moderate and poor outcomes

($p=0.004$), in contrast, there were no differences between these percentages in patients receiving MF later (after the first 72 hours).

+ The magnetic magnitude: There were still no significant differences in improvement in neurological indices between 40mT and 80mT.

+ The initial neurological injury: NIHSS₁ correlated closely to NIHSS₀, $r=0.899$ ($p<0.001$); the equation: $\text{NIHSS}_1 = -1,341 + 0,949 \times (\text{NIHSS}_0) - 2,27 \times (\text{Group})$. If the patient is treated with MF, his NIHSS₁ might decrease more 2.27 points compared to non MF treatment.

SUGGESTION

From the study result, we offer the suggestion that 50Hz alternating magnetic field, 40-80mT can be used as a combining treatment in cerebral infarction stroke patients from the first 3.2 ± 1.28 days of the onset (1-5 first days) in 9.8 ± 3.11 times with 20 minute duration per time, taken everyday.