TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
TRUNG TÂM ĐÀO TẠO VÀ NGHIÊN CỨU VỀ LẠM DỤNG CHẤT – HIV

NGHIỆN &

CƠ CHẾ SINH HỌC THẦN KINH

BSNT Phạm Thành Luân

Hồ Chí Minh, ngày 6 – 8 tháng 11 năm 2020

REATA

Nội dung

1. Đại cương nghiện
2. Cơ chế nghiện
3. Cơ chế sinh học thần kinh

Lịch sử

- Từ nhiều thế kỉ trước, các nhà khoa học đã nghiên cứu về nghiện nhưng còn nhiều điều bí ẩn và sai lầm. Những người nghiện bị coi là lệch lạc đạo đức và không biết tự kiểm soát bản thân.

- Do đó xã hội đối xử với những người nghiện như những người suy đồi về đạo đức, dùng những biện pháp trừng phạt mà không tìm cách ngăn ngừa và chữa trị

Lịch sử nghiên cứu

- Ngày nay nhờ những thành tựu khoa học mà cách nhìn nhận của con người về nghiện và các rối loại sử dụng chất khác đã thay đổi nhanh chóng

Nghiện chất là gì?

- Ngày nay, con người biết rằng nghiện là một bệnh, bệnh này gây ảnh hưởng đến cả não bộ và hành vi của bệnh nhân

- Con người cũng đã xác định được nhiều yếu tố về sinh lý, môi trường, những khác biệt về hệ gen có vai trò trong hình thành và tiến triển của bệnh

- Những khám phá khoa học này góp phần phòng và điều trị bệnh, giảm gánh nặng cho bản thân, gia đình, xã hội

REATA

Nghiện chất

- Theo National Institute on Drug Abuse (NIDA):

"Nghiện được định nghĩa là bệnh lý mạn tính, tái phát của não bộ, thể hiện bằng sự cưỡng bách tìm kiếm và sử dụng, bất chấp những hậu quả có hại.

Nghiện được coi là bệnh của não bộ, vì sử dụng chất gây ra những thay đổi trong cấu trúc và vận hành não bộ. Những thay đổi trong não này kéo dài, dẫn đến những hành vi có hại ở những người sử dụng chất"

Nghiện chất

- Nghiện cũng rất giống các bệnh khác, chẳng hạn như bệnh tim mạch.
- Cả hai đều làm mất đi sự bình thường, chức năng khỏe mạnh của các cơ quan, gây những hậu quả nghiêm trọng.
- Bệnh có thể ngăn ngừa và điều trị được, nếu không được chữa trị, bệnh có thể kéo dài cả đời

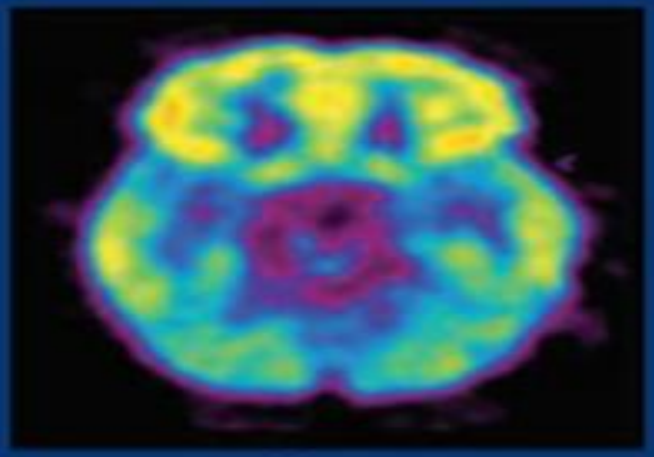
Diễn tiến rối loạn sử dụng chất

- Khi sử dụng chất lần đầu, con người cảm thấy dường như đạt được những cảm xúc tích cực, họ tin rằng mình có thể kiểm soát được việc sử dụng chất.

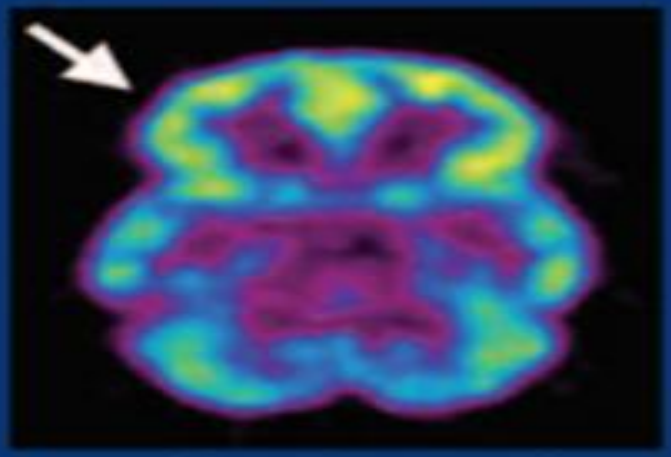
- Tuy nhiên, việc sử dụng chất tiếp diễn, những hoạt động đem lại sự hài lòng trước đây giờ trở nên ít hài lòng hơn, và việc sử dụng chất là cần thiết chỉ để duy trì trạng thái bình thường

- Qua thời gian, khả năng tự kiểm soát của cá nhân bị ảnh hưởng nghiêm trọng. Hình ảnh học não bộ cho thấy những thay đổi tại các vùng não có vai trò trong việc đánh giá, ra quyết định, học tập, ghi nhớ và kiểm soát hành vi

DECREASED BRAIN METABOLISM IN *PERSON WHO ABUSES DRUGS*

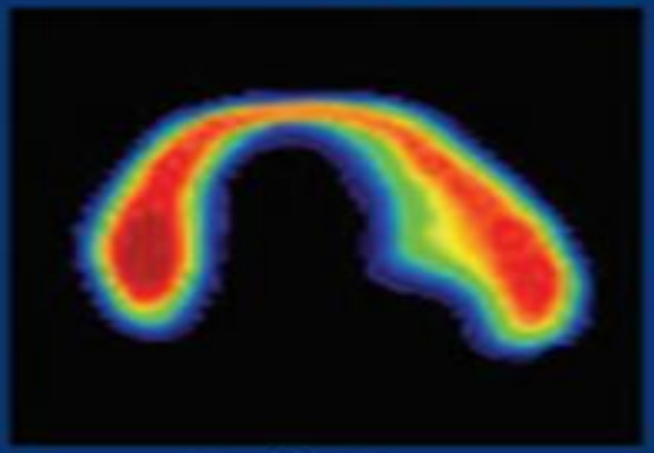


Healthy Brain

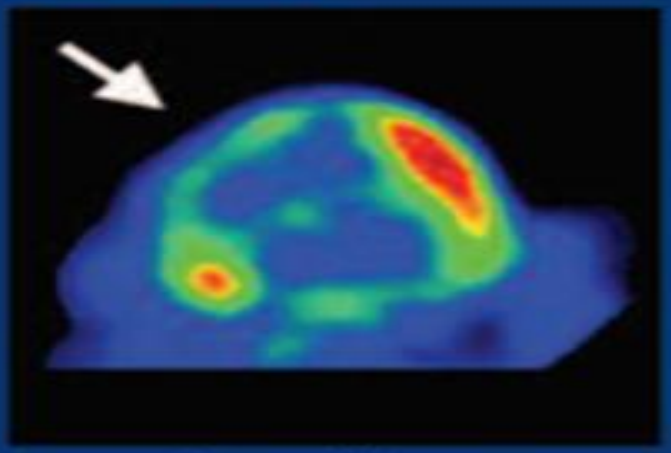


Diseased Brain/Cocaine Abuser

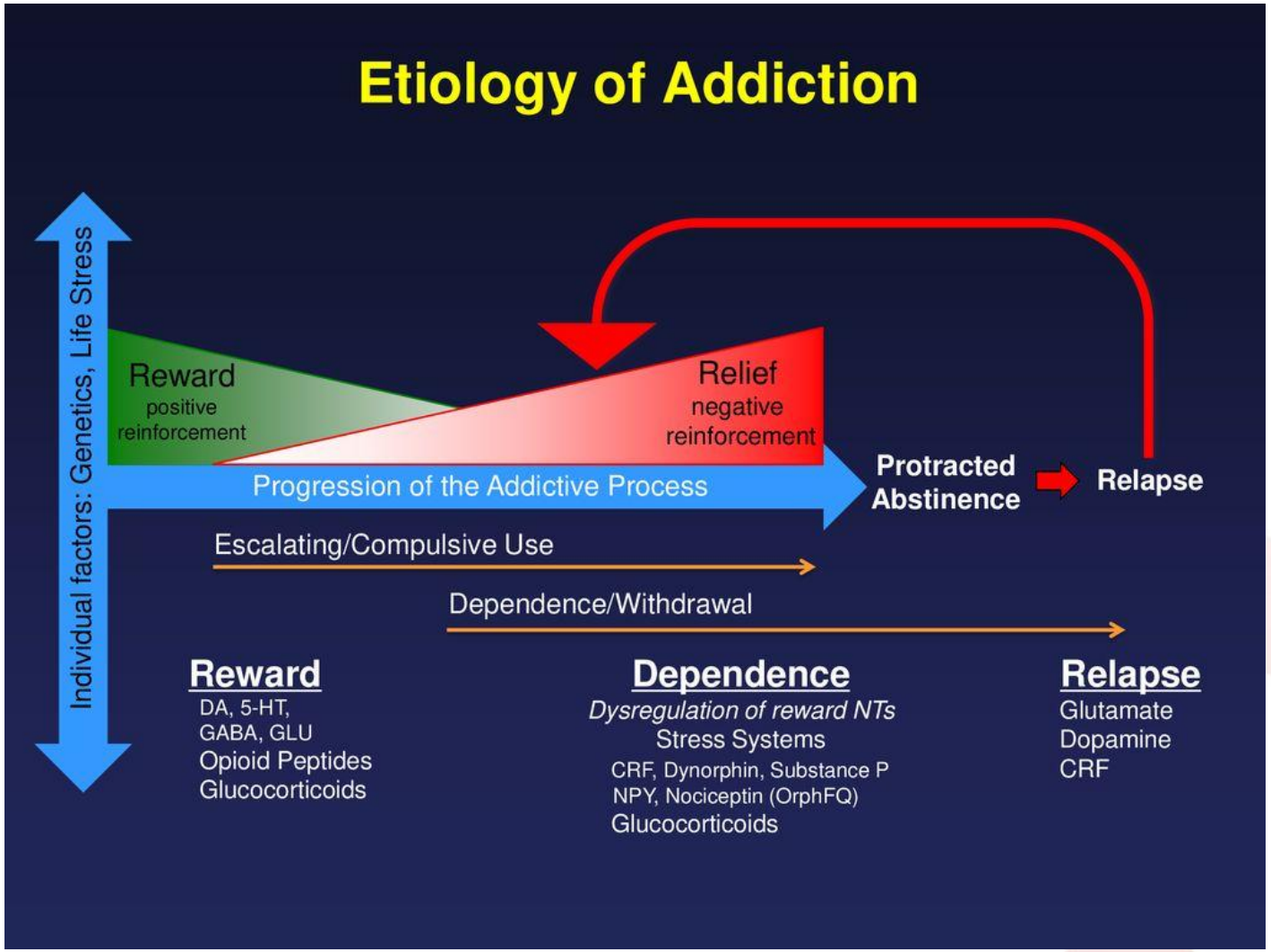
DECREASED HEART METABOLISM IN *HEART DISEASE PATIENT*



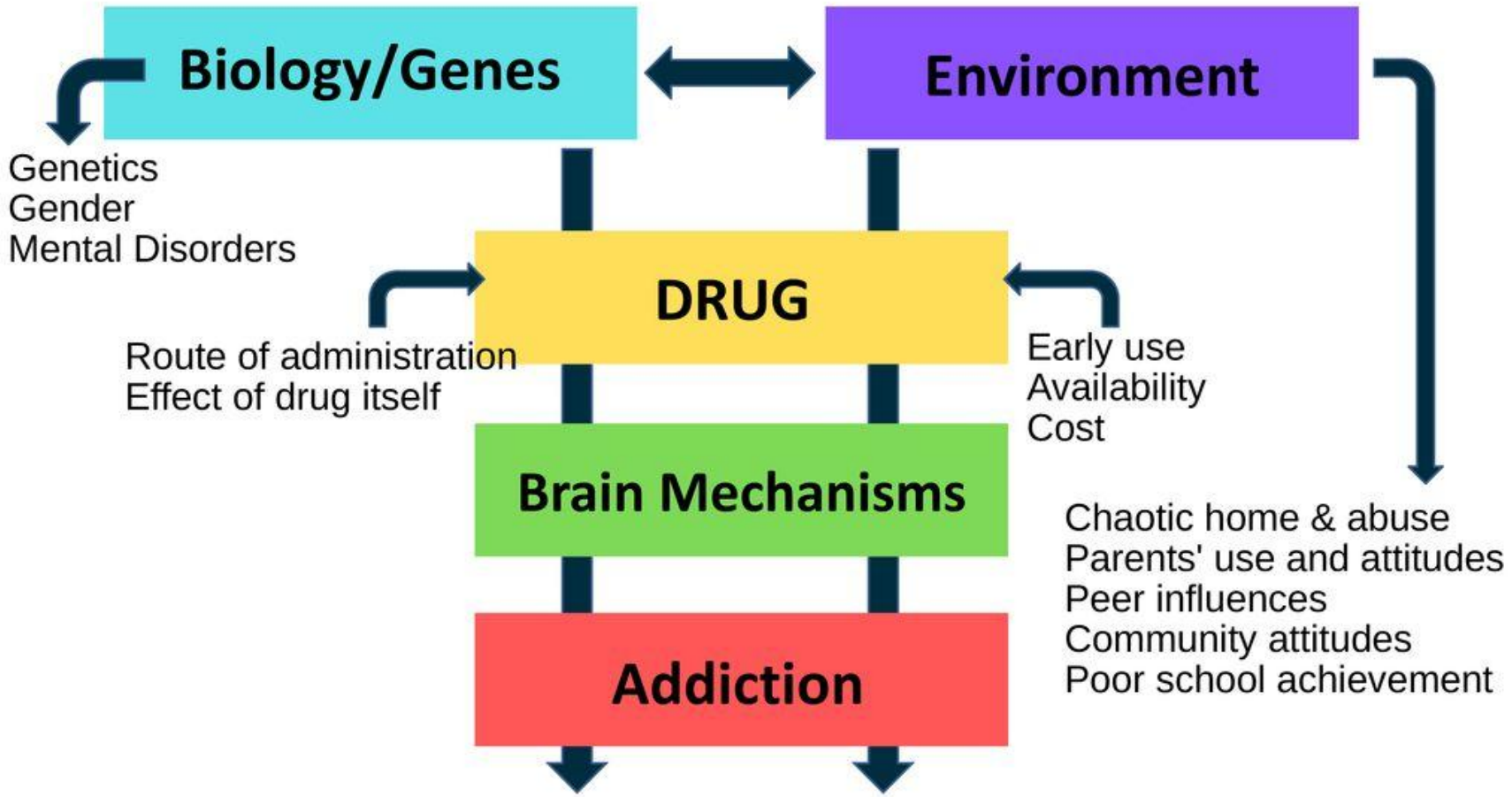
Healthy Heart



Diseased Heart

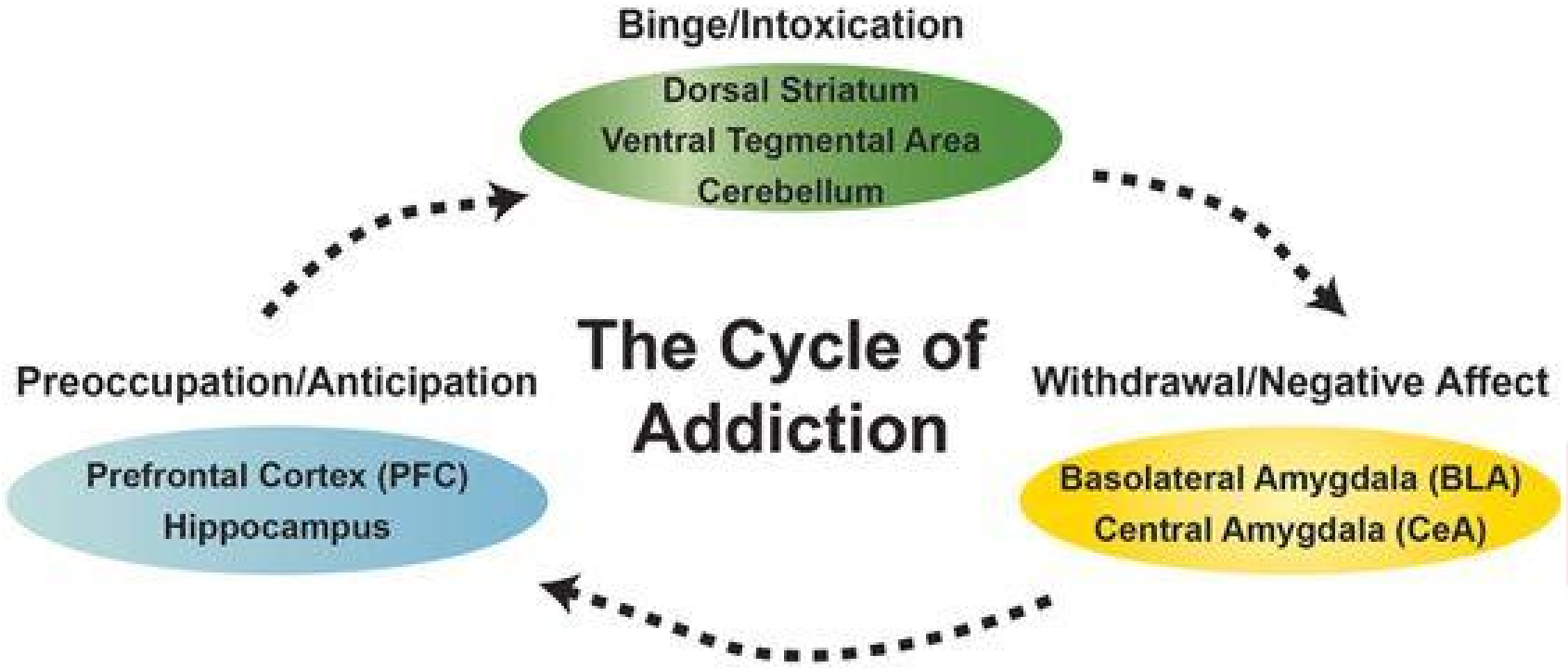

Etiology of Addiction
Individual factors: Genetics, Life Stress
Reward
positive
reinforcement
Relief
negative
reinforcement
Progression of the Addictive Process
Protracted
Abstinence
Relapse
Escalating/Compulsive Use
Dependence/Withdrawal
Reward
DA, 5-HT,
GABA, GLU
Opioid Peptides
Glucocorticoids
Dependence
Dysregulation of reward NTs
Stress Systems
CRF, Dynorphin, Substance P
NPY, Nociceptin (OrphFQ)
Glucocorticoids
Relapse
Glutamate
Dopamine
CRF

Cơ chế nghiện

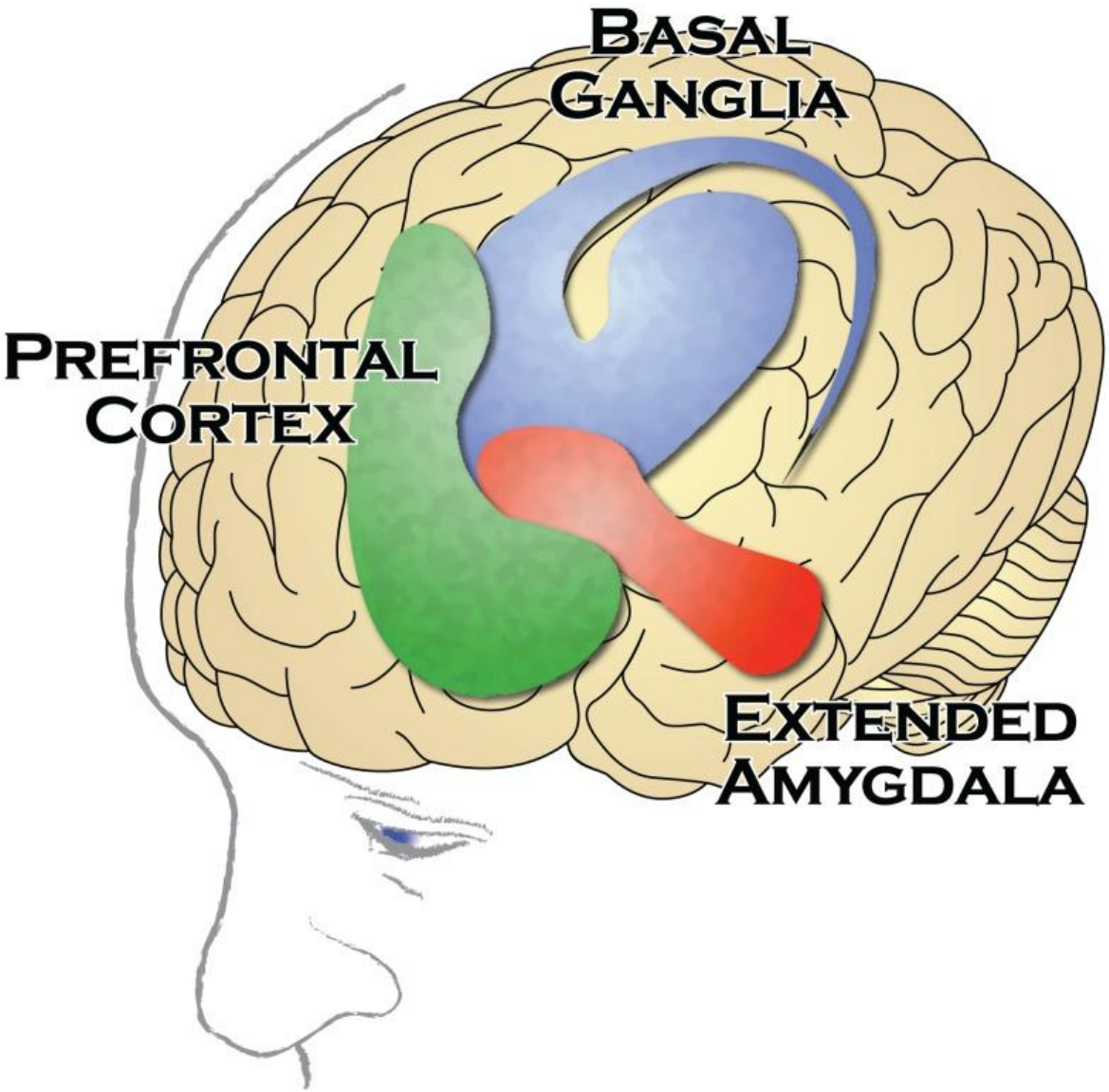


CƠ CHẾ SINH HỌC THẦN KINH

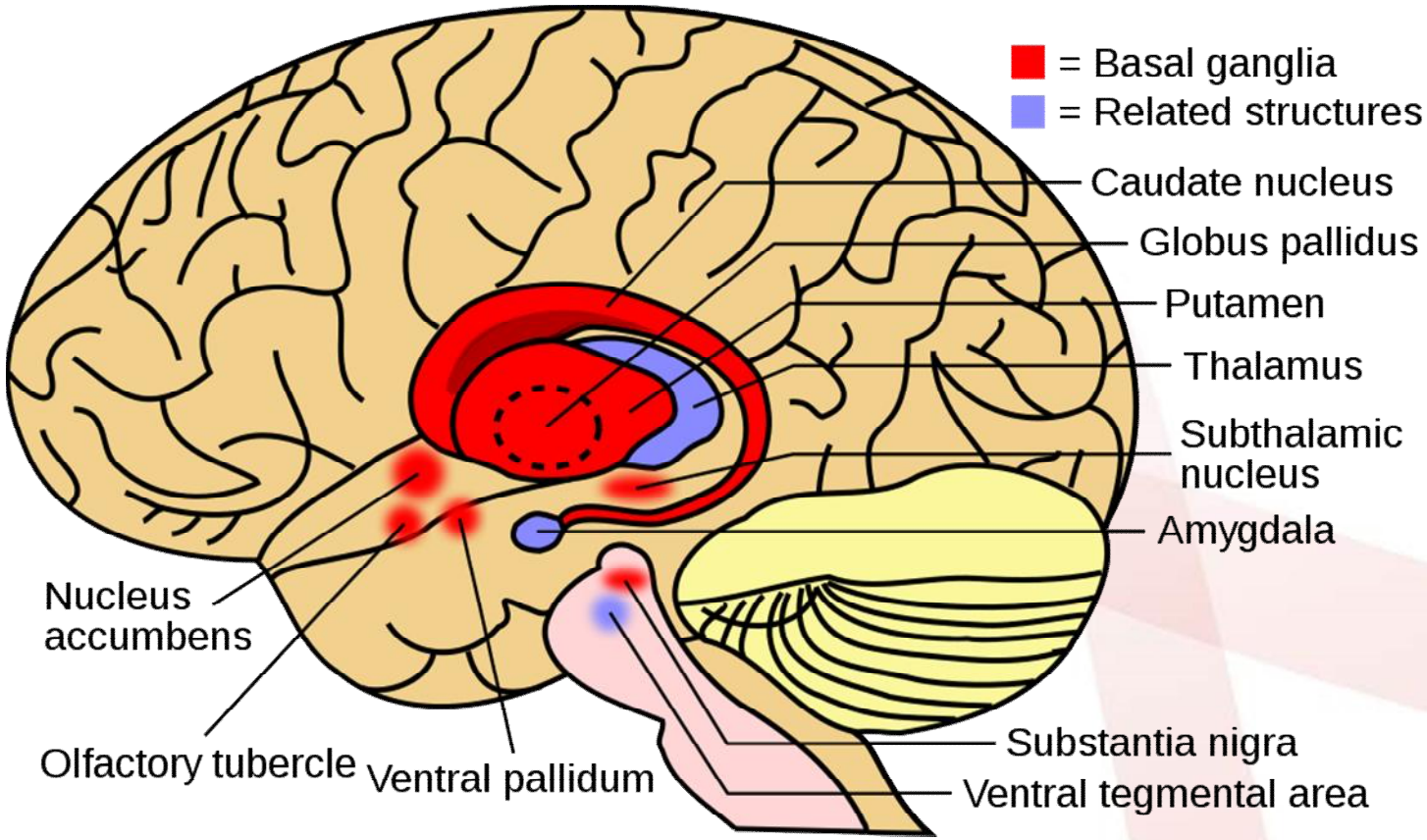
Vòng tròn nghiện



Giải phẫu chức năng các vùng não liên quan đến nghiện



Hạch nền (Basal ganlia)



Gồm 1 nhóm TBTK nằm sâu trong não bao gồm: nhân đuôi, cầu sẫm (putamen), bèo nhạt (globus pallidus), chất đen, nhân dưới đồi.

Hạch nền (Basal ganlia)

- Các hạch nền kiểm soát tác động tưởng thưởng, dễ chịu của việc sử dụng chất gây nghiện

- Hai vùng của hạch nền đặc biệt quan trọng trong các rối loạn sử dụng chất gây nghiện:
  - Nhân accumbens và thể vân bụng: liên quan đến động lực và trải nghiệm phần thưởng
  - Thể vân lưng (dorsal striatum): liên quan đến việc hình thành thói quen và các hành vi thường ngày khác

REATA

Hạch hạnh nhân amygdala

- Các hạch hạnh nhân mở rộng có liên quan đến căng thẳng và cảm giác bất an, lo lắng và cáu kỉnh thường đi kèm với việc cai nghiện chất.
- Khu vực này cũng tương tác với vùng dưới đồi, một khu vực của não kiểm soát hoạt động của nhiều tuyến sản xuất hormone, chẳng hạn như tuyến yên và tuyến thượng thận (trục HPA).
- Các tuyến này kiểm soát các phản ứng với căng thẳng và điều chỉnh nhiều quá trình khác của cơ thể.

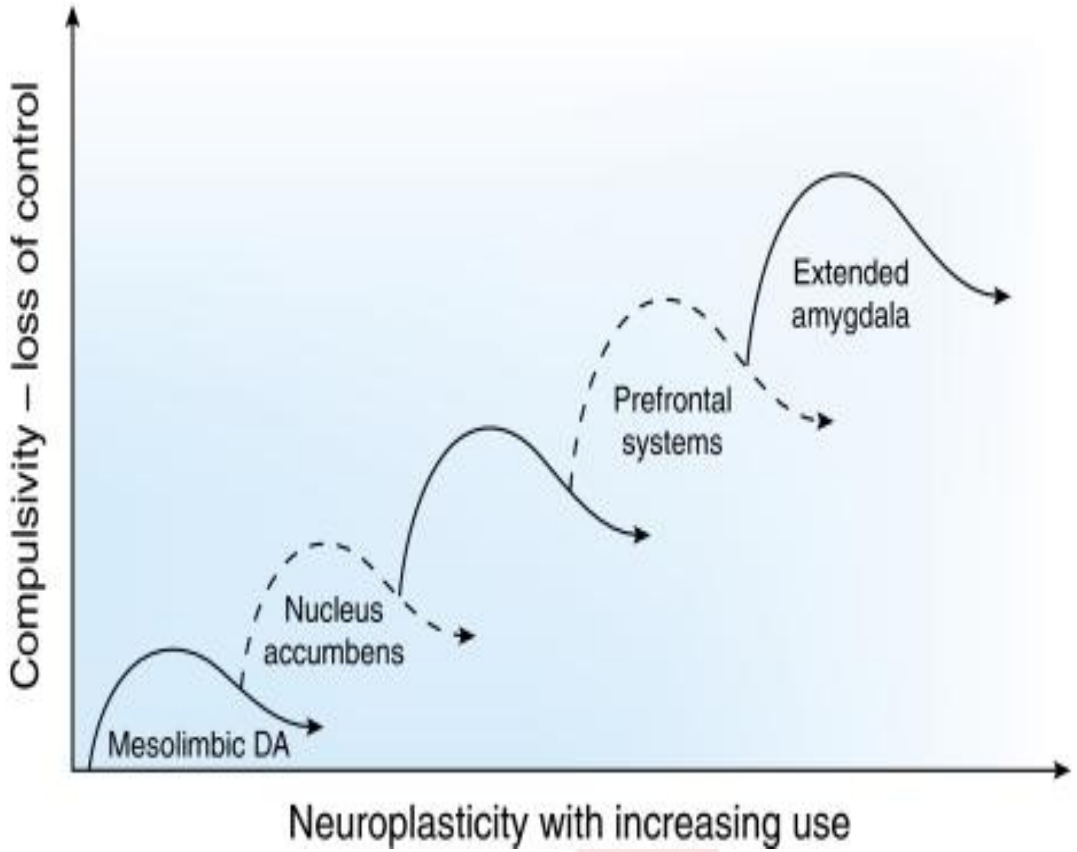
Vỏ não trước trán (Prefrontal cortex)

- Vỏ não trước trán nằm ở phía trước của não, trên mắt, và chịu trách nhiệm về các quá trình nhận thức phức tạp được mô tả là “chức năng điều hành”.

- Chức năng điều hành là khả năng tổ chức các suy nghĩ và hoạt động, sắp xếp thứ tự ưu tiên cho công việc, quản lý thời gian, đưa ra quyết định và điều chỉnh hành động, cảm xúc và xung động của một người, bao gồm kiểm soát việc sử dụng chất

NEUROCIRCUITRY DYNAMICS IN THE TRANSITION TO ADDICTION

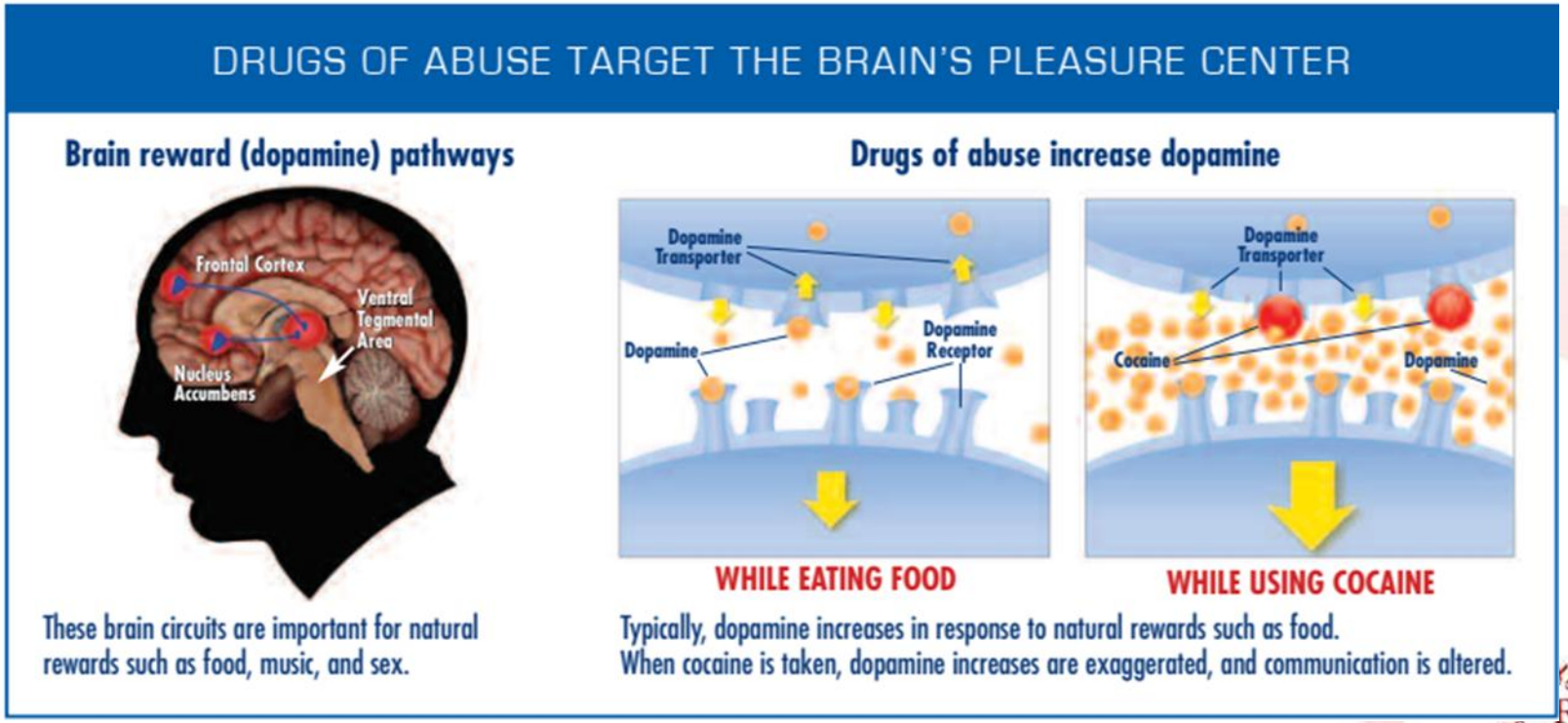
- Tăng gp DA mesolimbic
- Giảm Glutamate (HC cai) →tăng trong trạng thái tìm kiếm chất
- Ghi nhớ (hồi HM, amydala)
- Mất chức năng điều hành, ra quyết định (VN trước trán), thúc đẩy sử dụng chất



GIAI ĐOẠN SỬ DỤNG / NHIỄM ĐỘC

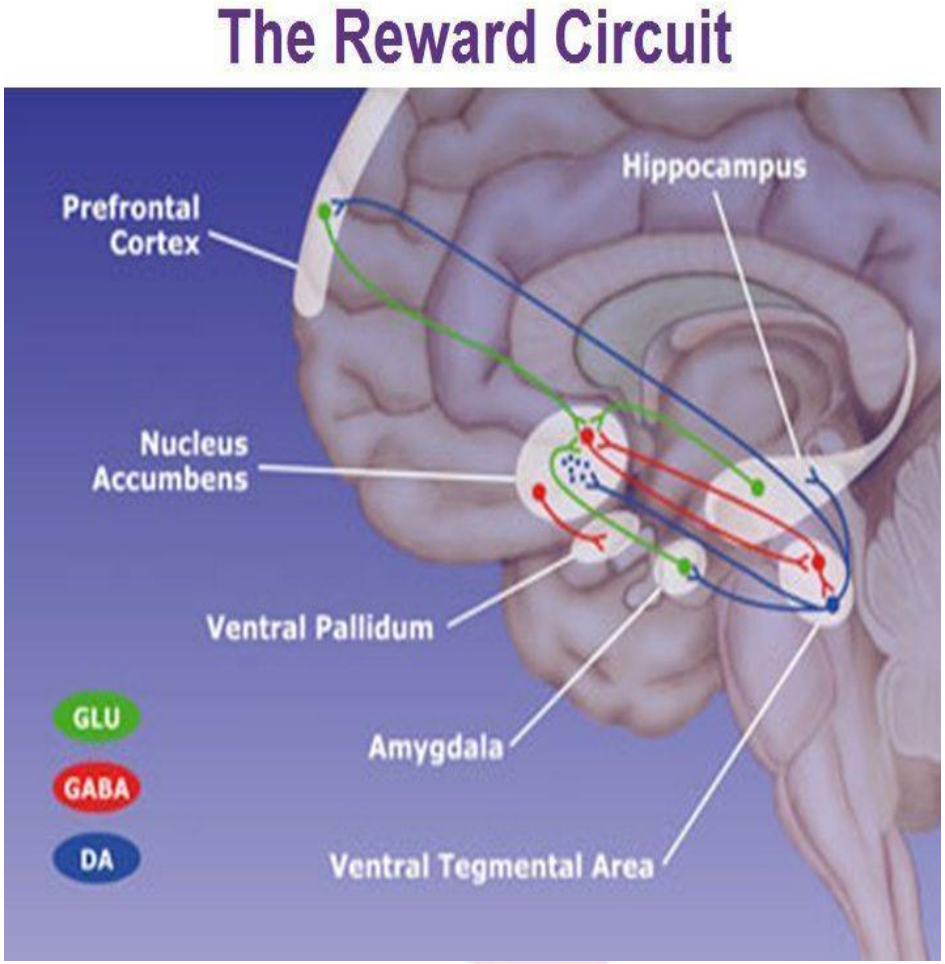
GĐ1: sử dụng/ nhiễm độc

1. Con đường tưởng thưởng: sử dụng các chất ma túy nói chung làm tăng giải phóng ồ ạt DA trên hệ thống tưởng thưởng



GĐ1: sử dụng/ nhiễm độc

- Hệ tưởng thưởng: gồm các tế bào DA từ vùng mái bụng (VTA) → nhân accumben (NAc)
- NAc có vai trò trong quá trình tưởng thưởng → điều chỉnh động lực và học tập
- Liên quan nhiều chất DTTK khác nhau: DA, NE, 5HT, Glutamate, GABA

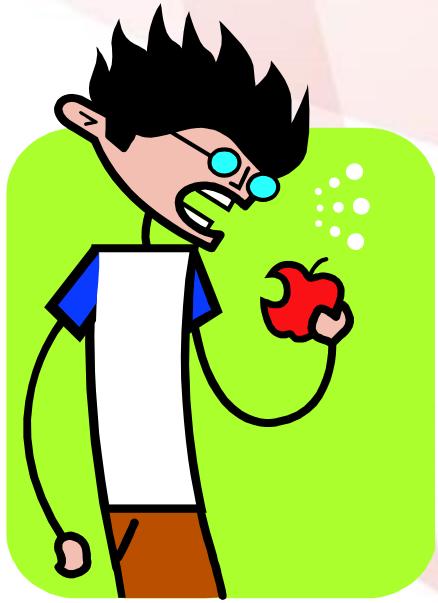


Nghiện và đường dẫn truyền khoái cảm

- Đường dẫn truyền khoái cảm (hệ thống tưởng thưởng) của não bộ đóng vai trò rất quan trọng trong quá trình tiến triển thành nghiện

Nghiện và đường dẫn truyền khoái cảm

- Não của chúng ta hình thành các đường liên hệ để đảm bảo lặp lại các hoạt động thiết yếu cho sự sống (bản năng sinh tồn) bằng cách kết nối các hoạt động này với khoái cảm.
- Đường dẫn truyền khoái cảm có tác dụng khuyến khích người ta làm những việc được cho là quan trọng và cần thiết cho sự sống.



REATA

Các khoái cảm tự nhiên

- Thức ăn
- Nước uống
- Tình dục
- Được yêu thương chăm sóc

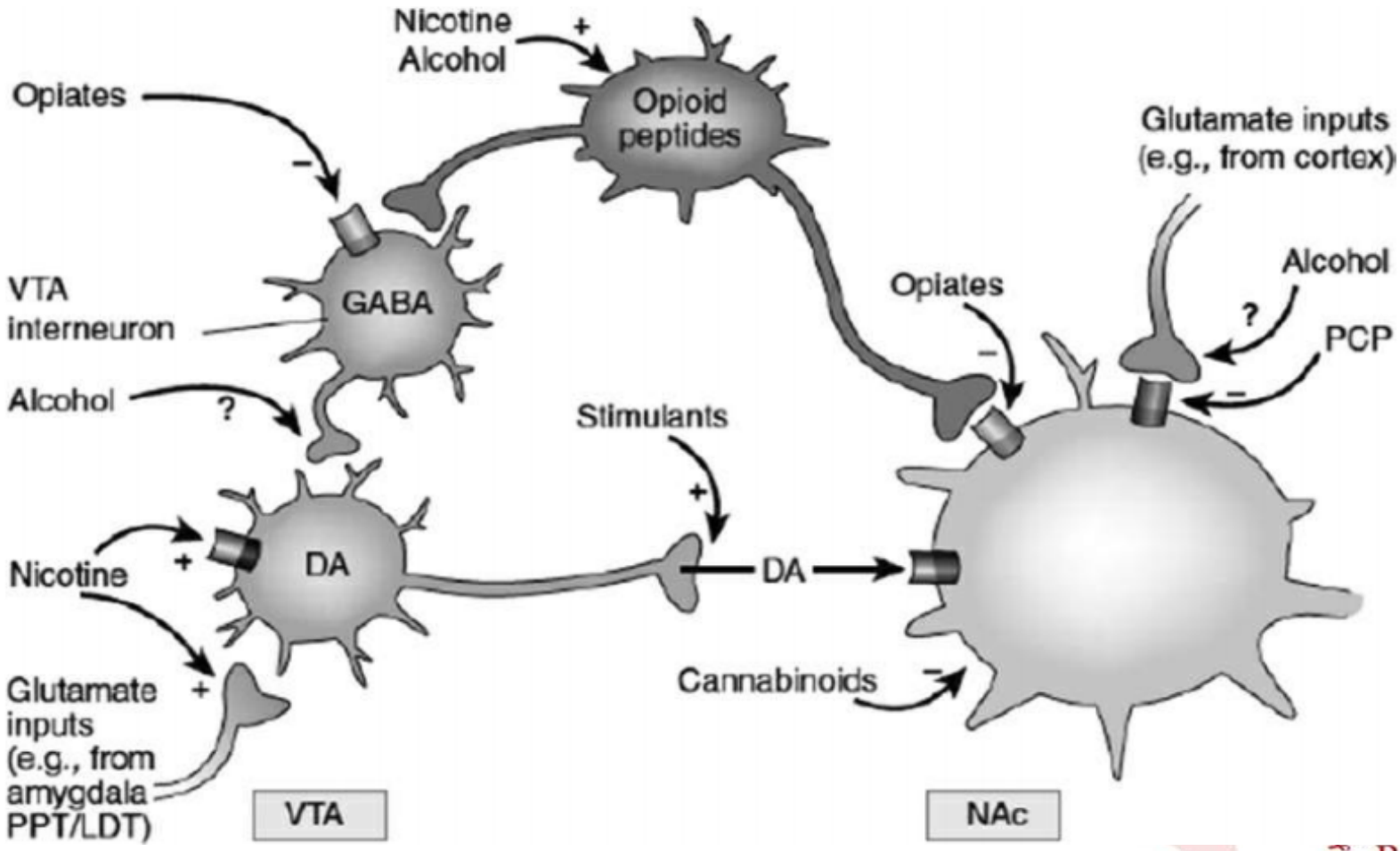
Giao tiếp của não bộ

- Chất gây nghiện tác động vào hệ thống giao tiếp của não bộ và bắt chước hay phá vỡ cách các tế bào thần kinh bình thường gửi, nhận và xử lý thông tin
- Các CGN có đặc điểm chung là làm tăng giải phóng ồ ạt DA trên hệ thống tưởng thưởng

REATA

Con đường thần kinh liên quan đến tưởng thưởng sau khi dùng chất

- Con đường dopamin trung não hệ viền:



Tác động lên đường dẫn truyền khoái cảm của não bộ

Tác động từ các hành vi bản năng (ăn, uống, sinh hoạt tình dục)

Tác động từ các chất gây nghiện

Nghiện và đường dẫn truyền khoái cảm

- Các chất gây nghiện kích thích quá mạnh lên đường dẫn truyền khoái cảm – cơ chế giúp chúng ta lặp lại các hoạt động sinh tồn → tạo ra cảm giác phê sướng nhiều hơn rất nhiều so với các khoái cảm thông thường → người sử dụng cảm thấy cần phải tiếp tục lặp lại việc sử dụng.

- Chất gây nghiện đánh lừa não bộ của người nghiện và làm cho người ta tin rằng nó cần thiết cho sự sống còn của họ

REATA

TRẠNG THÁI CAI

Trạng thái cai

- Đáp ứng trong hệ thống
- Đáp ứng ngoài hệ thống

Đáp ứng trong hệ thống

- **Giảm chức năng của hệ dopamin trung não hồi viền trong trạng thái cai**
- Não bộ điều chỉnh việc có quá nhiều dopamine (và các chất dẫn truyền TK khác) bằng cách sản xuất ít dopamine hoặc giảm số lượng các thụ cảm thể

Đáp ứng trong hệ thống

→ giảm động lực cho các kích thích không do chất → tăng động lực cho hành vi tìm kiếm chất

→ kèm theo: mệt mỏi, trầm cảm, chậm chạp, uể oải

Dopamine =

Đáp ứng trong hệ thống

- Con đường tưởng thưởng thông thường (thức ăn) ko làm giải phóng dopamin

- Đến lúc này, người ta cần phải sử dụng chất gây nghiện chỉ để đưa chức năng dopamine của họ quay trở lại trạng thái bình thường

- Sử dụng chất → ↑↑↑ dopamin → đáp ứng thay đổi kéo dài

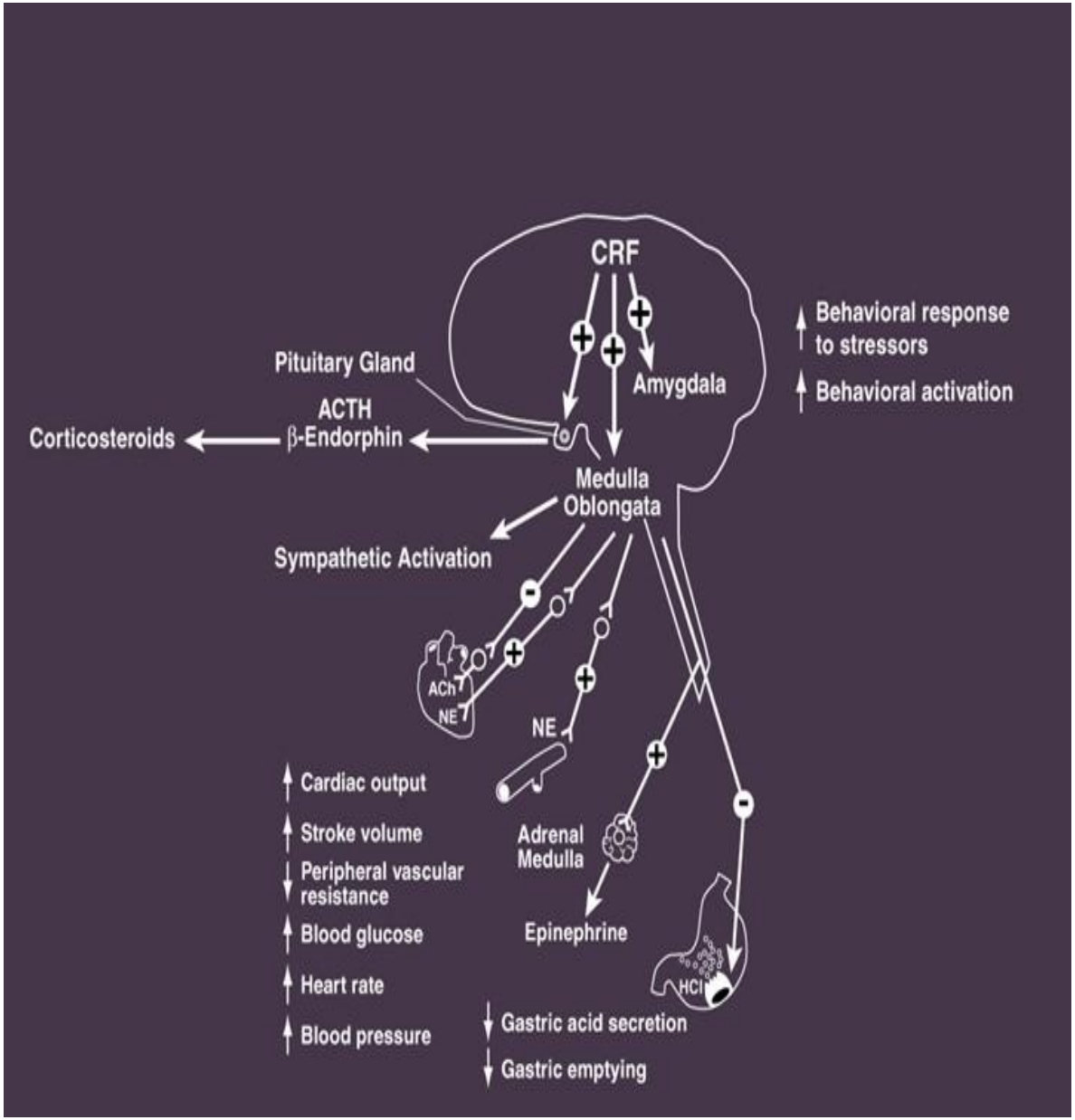
Đáp ứng ngoài hệ thống

- Các con đường thần kinh ngoài hệ trung não vỏ não hệ viền (mesocorticolimbic system) đóng vai trò quan trọng trong hội chứng cai về cơ thể và tâm thần: norepinephrine, CRF, dynorphin, chất P, vasopressin, endocannabinoids…

- Hạch hạnh nhân và cấu trúc kế cận như nucleus accumbens có liên quan đến stress và hệ thống tưởng thưởng → có vai trò trong việc gây ra trạng thái cảm xúc tiêu cực trong HC cai và củng cố âm tính trong rl sd chất

Đáp ứng ngoài hệ thống

- CRF: peptide stress: chất trung gian của trục HPA và hạch hạnh nhân mở rộng



Đáp ứng ngoài hệ thống

- (CRF: polypeptid “brain stress”: kiểm soát các hormon, sự thấu cảm và hành vi đáp ứng với stress)
- CRF được giải phóng trong trạng thái cai của hầu hết các chất.
- Thực nghiệm: Tiêm CRF vào VTA → tìm kiếm chất

THÈM NHỚ/ MONG ĐỢI

GĐ 3: Thèm nhớ

- Craving: thèm muốn sử dụng chất tại 1 thời điểm
- Sự tăng trạng thái không thoải mái khi ngừng sử dụng chất VÀ thèm nhớ → dự báo tái sử dụng và tái nghiện
- Khi sd kéo dài: neuron DA không chỉ đáp ứng với tác nhân tăng cường ban đầu (thuốc, thức ăn, đánh bạc), mà bắt đầu đáp ứng với **kích thích điều kiện** (nhìn thấy chất, casino..)
- Khơi dậy sự thèm muốn và sử dụng cưỡng bức và sự di chuyển dopamine tăng lên đến lưng thể vân khi dùng lặp đi lặp lại, giống như là phát triển thành thói quen

GĐ 3: Thèm nhớ và tái nghiện

➢ *Type 1:*

- Gây ra bởi các kích thích khác đi kèm với sử dụng chất, vd: môi trường, bạn cùng dùng chất…
- Con đường phóng chiếu của DA từ VTA → PFC
- Hoạt hóa con đường Glutamatergic phóng chiếu từ vùng VN trước trán và amydala đến nhân accumbens
- Con đường GABA phóng chiếu từ nhân accumben → ventral pallidum (trong hạch nền).

GĐ 3: Thèm nhớ và tái nghiện

➢ *Type 2*:

- Giai đoạn sau khi cai chất kèm theo thèm nhớ và sử dụng, do đó nhiều tác nhân như stress, lo âu, khó chịu + thèm nhớ type 1 → gây tái tìm kiếm và sử dụng chất
- Hoạt hóa hệ thống đáp ứng với stress → gp CRF và NE ở amygdala

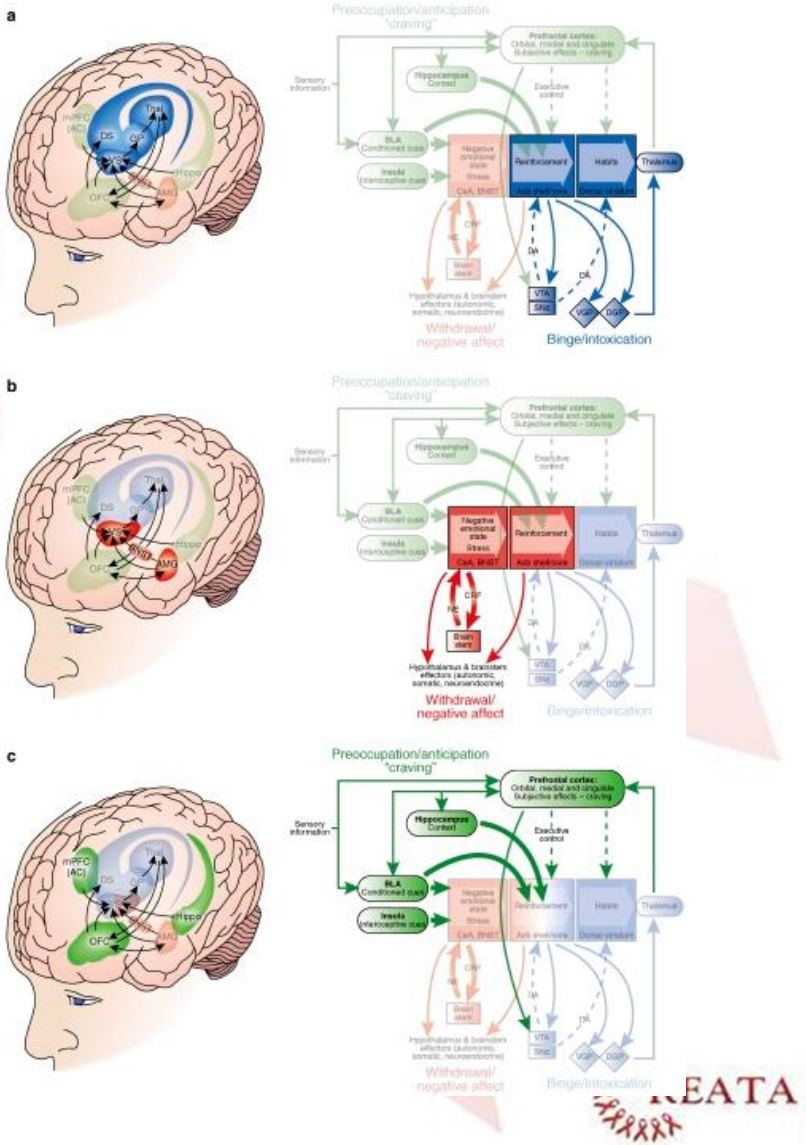
GĐ 3: Thèm nhớ và tái nghiện

➢ *Type 2*:

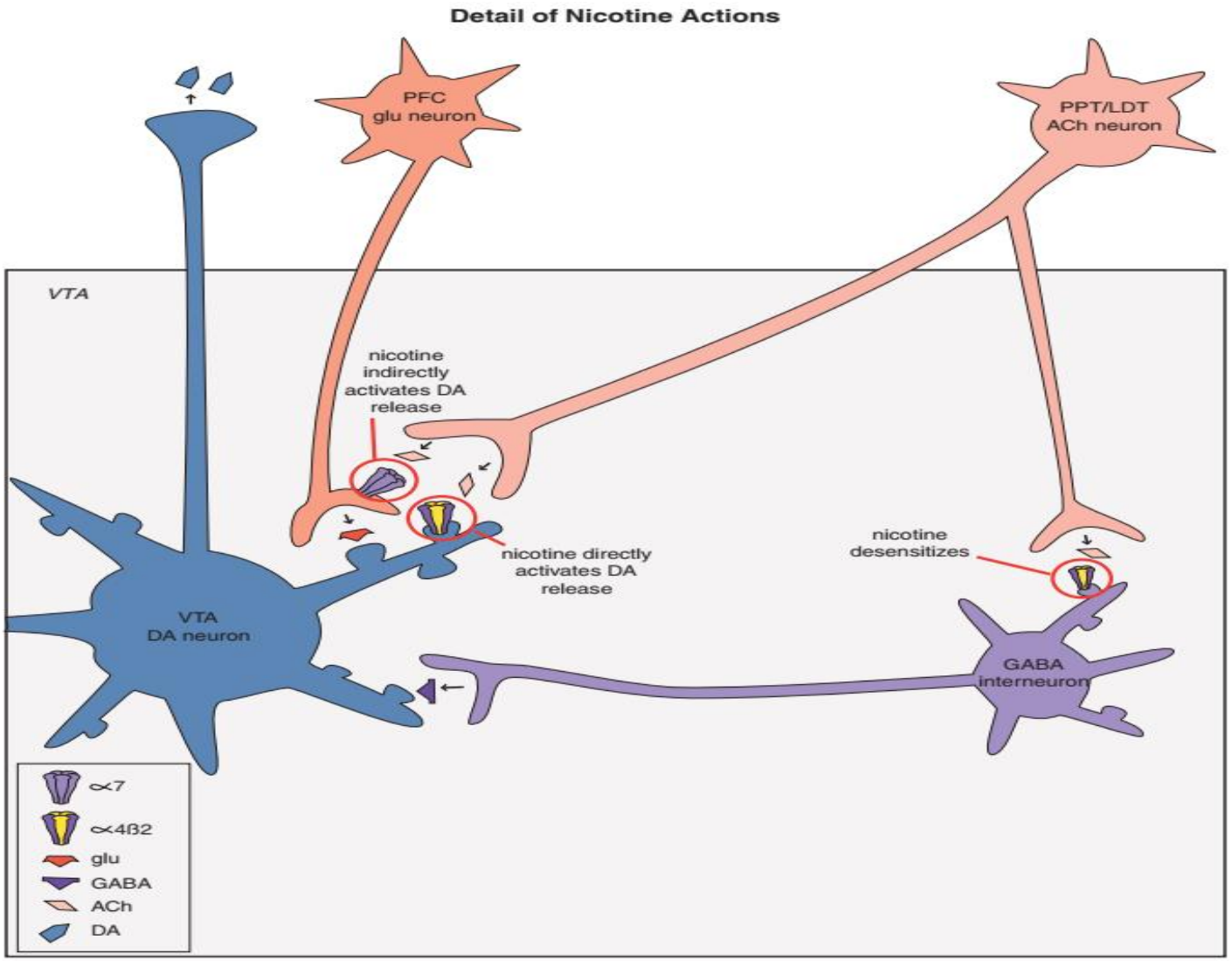
- Con đường vỏ não-thể vân-hồi viền
  - Nhân amygdala: 'học tập' cảm xúc đáp ứng với kích thích, cả củng cố âm tính
  - Tổn thương amygdala (kéo dài hoặc tạm tời do thuốc): hủy sự tái sử dụng chất sau khi cai
- Nghiên cứu hình ảnh não: tăng chuyển hóa ở các vùng này

GĐ 3: Thèm nhớ và tái nghiện

- Củng cố có điều kiện liên quan tới amygdala và hồi hải mã → gợi nhớ
- Hình ảnh CHT chức năng: Hoạt hóa vỏ não thùy thái dương, bao gồm cả nhân amydala



Thèm nhớ
Nicotine



Thèm nhớ: Nicotine

- Nicotine: khả năng gây nghiện mạnh trong số các chất đã biết
- Tại vùng VTA: thụ thể sau synap α4β2-nicotinic trên tế bào thần kinh dopamine, dẫn đến giải phóng DA ở nhân accumbens,
- Tại thụ thể trước synap α7-nicotinic trên các tế bào thần kinh glutamate, gây giải phóng glutamate, và sau đó lại tăng dopamine ở nhân accumbens

REATA

Thèm nhớ: Nicotine

- Các thụ thể α4β2-nicotinic thích nghi, không đáp ứng với kích thích ->thèm nhớ do không còn DA giải phóng ra nữa
- Thời gian để khôi phục =45p (20 điếu/bao/16h)
- Hút thuốc lá → ban đầu tối đa hóa lượng DA, sau đó để làm giảm thèm nhớ
- Ứng dụng: thuốc đòng vận 1 phần nicotinic (varenicline),

Rối loạn chức năng thùy trán

- Ban đầu người ta cho rằng sự mất kiểm soát đối với sử dụng chất là do sự gián đoạn của các mạch tưởng thưởng dưới vỏ.
- Tuy nhiên, các nghiên cứu hình ảnh về các hành vi gây nghiện đã xác định được sự tham gia chính của vỏ não trước trán (PFC) thông qua việc điều chỉnh các vùng phần thưởng limbic và sự tham gia của nó vào chức năng điều hành cấp cao hơn (ví dụ: tự kiểm soát, ghi nhận khả năng và nhận thức).

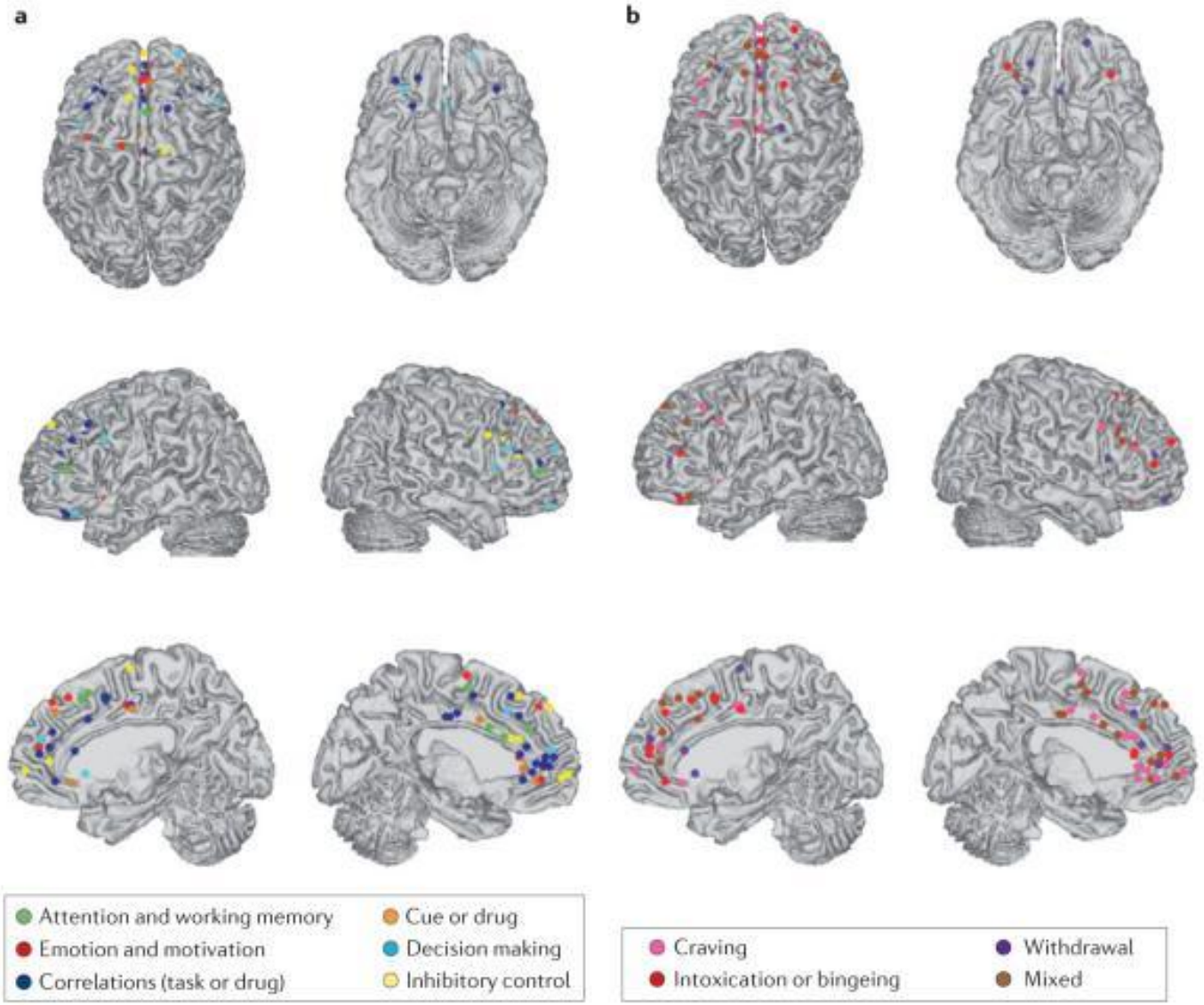
REATA

Rối loạn chức năng thùy trán

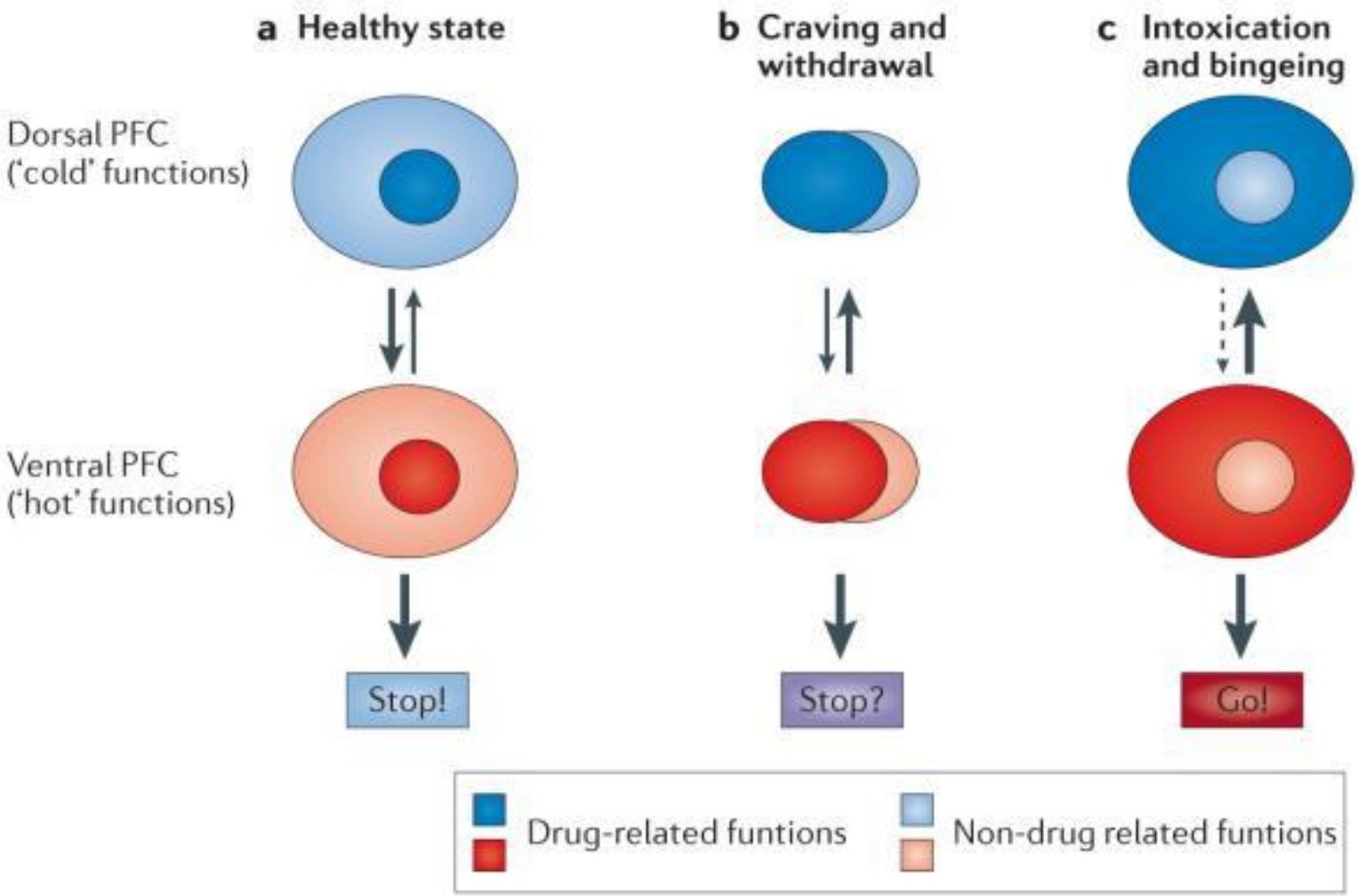
- Giảm hoạt động thùy trán = giảm hoạt động nền của noron thùy trán + giảm khả năng hoạt hóa của hệ thống tưởng thưởng ở 1 số vùng thùy trán như prefrontal cortex, anterior cingulate cortex (ACC), orbitofrontal cortex.

- Sự phá vỡ PFC trong tình trạng nghiện không chỉ là nguyên nhân dẫn đến sử dụng ma túy cưỡng bức mà còn là nguyên nhân dẫn đến các hành vi bất lợi như suy giảm ý chí.

Rối loạn chức năng thùy trán



Rối loạn chức năng thùy trán



Suy giảm kiểm soát

- Chuyển từ sử dụng chất bốc đồng/tự nguyện (có mục đích) sang sử dụng cưỡng bức/thói quen (không mục đích) (Impulsive to Compulsive)

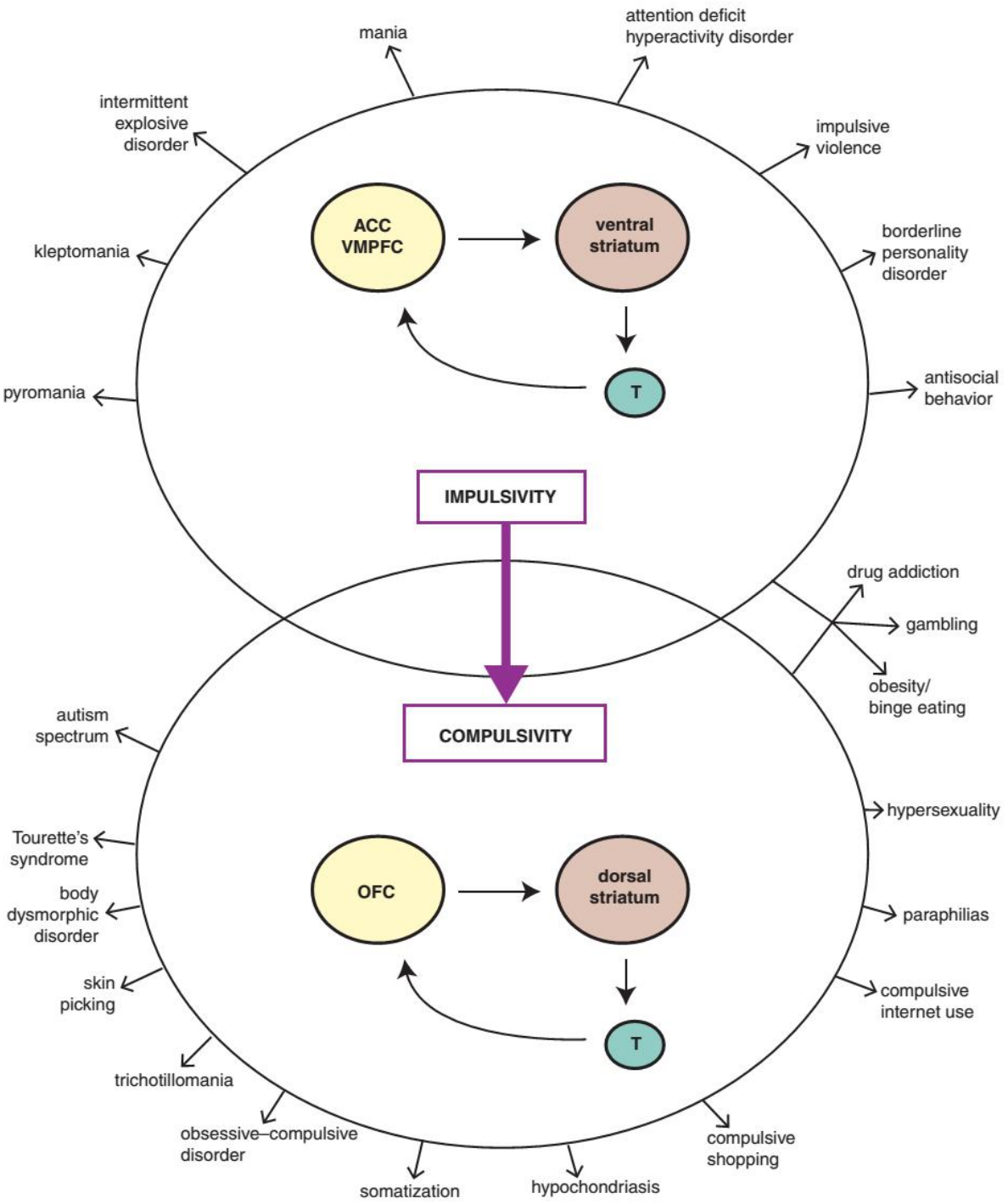
Xung động và cưỡng bức

- Xung động (impulsitivity): = không có khả năng ngừng bắt đầu các hành động → hành động không suy tính, thiếu sự phê phán về hậu quả của hành vi

- Cưỡng bức (compulsitivity) = không có khả năng chấm dứt các hành động đang diễn ra → hành động không phù hợp với hoàn cảnh nhưng vẫn kéo dài, và gây ra những hậu quả không mong muốn

Xung động và cưỡng bức

- Giải phẫu thần kinh
  - Xung động: vòng kết nối bụng thể vân – đồi thị - vỏ não trước trán lưng giữa (VMPFC)
  - Cưỡng bức: vòng kết nối lưng thể vân – đồi thị - vỏ não trước ổ mắt


mania
attention deficit hyperactivity disorder
intermittent explosive disorder
impulsive violence
ACC VMPFC
ventral striatum
kleptomania
borderline personality disorder
pyromania
T
antisocial behavior
IMPULSIVITY
drug addiction
gambling
obesity/ binge eating
autism spectrum
COMPULSIVITY
hypersexuality
Tourette's syndrome
OFC
dorsal striatum
body dysmorphic disorder
paraphilias
skin picking
compulsive internet use
T
trichotillomania
obsessive–compulsive disorder
compulsive shopping
somatization
hypochondriasis

Kết luận

- Sử dụng chất ma túy dẫn tới các thay đổi trong cấu trúc và chức năng của bộ não → dẫn tới hành vi nghiện.
- Các cơ chế chính liên quan đến các triệu chứng của nghiện, bao gồm:
  - Tăng cường giải phóng DA trên hệ tưởng thưởng
  - Giải phóng CRF và kích hoạt hệ thống đáp ứng stress trong trạng thái cai
  - Rối loạn chức năng vỏ não
  - Thay đổi mạch nối thần kinh: xung động → cưỡng bức

REATA

Kết luận

- Nghiện được coi là bệnh mạn tính của não bộ và có thể được điều trị bằng các liệu pháp hóa dược hoặc liệu pháp tâm lý dựa theo cơ sở bệnh sinh của bệnh nghiện.

- Sự kết hợp của các can thiệp dược lý có mục tiêu (ví dụ, để tăng cường dẫn truyền thần kinh dopaminergic) với các bài tập nhận thức - hành vi (ví dụ, để tăng cường kiểm soát ức chế và động cơ không liên quan đến chất, và giảm sự chú ý liên quan đến chất) có thể bình thường hóa các chức năng PFC → hiệu quả trong điều trị và phục hồi nghiện

Xin chân thành cảm ơn