

NGHIỆN NHƯ LÀ BỆNH CỦA NÃO. VẬY NGHĨA LÀ SAO?

Bài giảng webinar cho Hiệp hội BRAIN & BEHAVIOR
Ngày 19 tháng 8 năm 2015

Giáo sư, Bác sĩ Nora D. Volkow
Giám đốc Viện Quốc gia Lạm dụng Ma túy, Hoa Kỳ (NIDA)

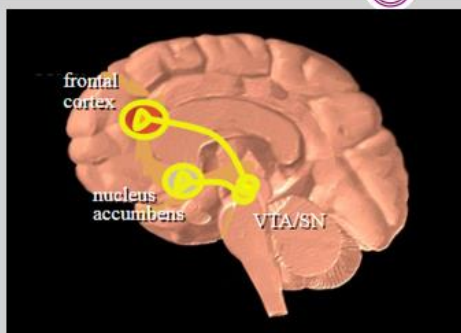
Tôi rất vui được mời tham dự vào buổi webinar này và tôi sẽ trình bày những hiểu biết của chúng ta hiện nay về những gì xảy ra trong não của người nghiện.

Khi nói **nghiện**, chúng ta hiểu đó là tình trạng **khi một người không còn có thể kiểm soát sự thôi thúc sử dụng ma túy của bản thân dù họ muốn dừng lại**. Do đó, bản chất của nghiện là thiếu sự kiểm soát đối với thúc đẩy dùng ma túy rất mãnh liệt, điều này rất cuộc dẫn đến sự tàn phá cuộc sống của người đó.

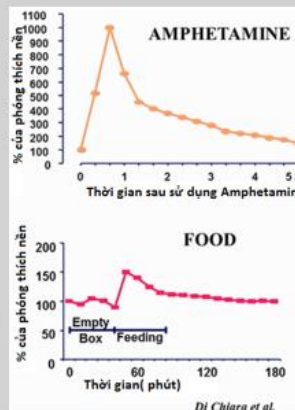
Bằng công nghệ hình ảnh, chúng tôi đã lần đầu tiên khám phá ra những thay đổi trong não bộ người nghiện và sự khác biệt so với những người không bị nghiện. Ban đầu, với tư cách là những nhà khoa học về hình ảnh học tại Phòng Thí nghiệm Quốc gia Brookhaven, chúng tôi đã chú trọng đến hệ thống dopamine.

Tại sao lại quan tâm đến hệ thống dopamine? Đó là bởi vì chúng ta biết rằng, tất cả các loại ma túy mà có thể gây nghiện ở não người đều có một tác động chung, đó là chúng làm tăng dopamine trong **vùng tưởng thưởng** (reward region) ở não. Và khi dopamine tăng bởi những ma túy này, chúng sẽ kích hoạt vùng tưởng thưởng và đó chính là lý do tại sao người ta dùng ma túy. Vì nó tạo ra cảm giác dễ chịu, liên quan đến sự kích hoạt những trung tâm chức năng quan trọng trong não bộ. Thật ra, trung tâm tưởng thưởng liên hệ rất mật thiết đến động lực khiến chúng ta làm điều gì đó. Thường thì, những gì làm ta phê sướng hoặc vui thích sẽ khiến ta quan tâm và thúc đẩy ta thực hiện chúng hơn so với những thứ không làm vui thích. Thậm chí, những điều gây khó chịu hoặc trái ý sẽ thúc đẩy hành động của ta theo hướng ngược lại: tránh né chúng. Và dopamine có vai trò chính trong việc điều chỉnh những hệ thống thúc đẩy hành vi này.

Ma túy và khoái cảm tự nhiên làm tăng dopamine ở nhân kế vách (nucleus accumbens)



Ma túy kích hoạt hệ thống dopamine → thay đổi thần kinh → nghiện

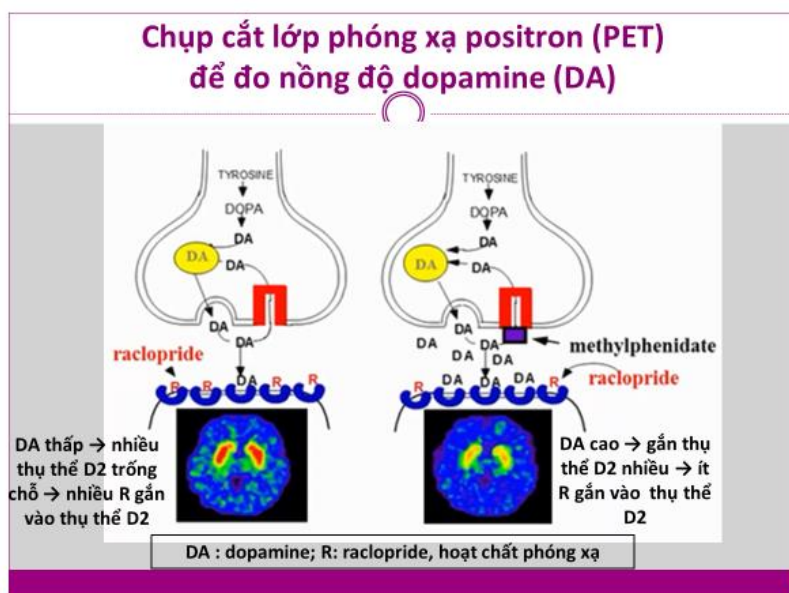


Slide này cho ta thấy các kết quả nghiên cứu trên động vật. Nhóm nghiên cứu đã đo nồng độ dopamine tại vùng tưởng thưởng, đánh dấu chúng tại **nhân kế vách (nucleus accumbens**, được đặt tên do vị trí nằm sát vách giữa). Các bạn thấy là **amphetamine làm tăng rất cao mức dopamine, trong khi với thực phẩm, mức tăng thấp hơn nhiều**. Nhưng não bộ đã được “lập trình” như vậy. Thực phẩm làm **tăng dopamine trong nhân kế vách và thúc đẩy hành vi ăn**. Ma túy chiếm quyền làm chủ hệ thống đó và điều khiển nó một cách **mạnh bạo hơn bất kì khoái cảm tự nhiên nào**. Hiện tại, người ta chấp

nhận rằng, do sự kích hoạt hệ thống dopamine đặc biệt hiệu quả của ma túy, não bộ bị biến đổi, được gọi là **tính mềm dẻo thần kinh** (neuroplasticity), cuối cùng đưa đến nghiện ở những cá nhân có nguy cơ cao.

Tại sao tôi nói điều này? Tôi nói điều này là bởi vì **không phải ai tiếp xúc với ma túy đều sẽ trở nên nghiện**, cũng như không phải ai hút thuốc lá đều sẽ bị ung thư phổi. Chúng ta hiện biết rằng, đối với nghiện cũng như nhiều bệnh nội khoa, **di truyền đóng một vai trò rất quan trọng**. Do đó, có những cá nhân vì đặc tính di truyền hay vì giai đoạn phát triển, như trẻ em và thanh thiếu niên thì nguy cơ cao hơn, dễ trở nên nghiện hơn so với những người khác. Mọi loại ma túy chúng ta biết hiện nay đều có thể gây ra biến đổi do tính mềm dẻo thần kinh này, và trên những người có nguy cơ cao, những biến đổi này sẽ dẫn đến nghiện. Và đó là thiếu kiểm soát việc sử dụng ma túy.

Sử dụng công nghệ hình ảnh, chúng tôi đã nghiên cứu cụ thể những gì xảy ra với hệ thống dopamine của những người nghiện. Vì nếu như tất cả các loại ma túy đều tác động thông qua hệ thống dopamine này, thì hệ thống này có thể bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng ma túy lặp đi lặp lại. Để bắt đầu, chúng tôi đặt câu hỏi là trên con người, liệu có thể ghi nhận sự tương quan giữa mức tăng dopamine tại trung tâm tưởng thưởng với trải nghiệm phê sướng chủ quan do ma túy gây ra trong tình trạng nhiễm độc, như đã được minh chứng trên động vật hay không.

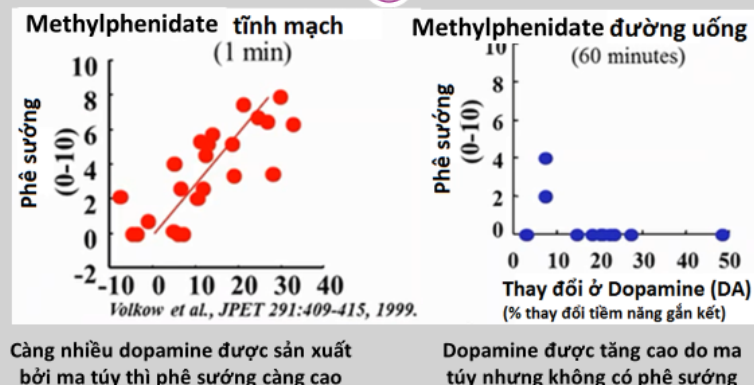


Sử dụng công nghệ hình ảnh được gọi là Chụp xạ hình cắt lớp positron (PET), một hoạt chất phóng xạ (raclopride) gắn với thụ thể dopamine. Dopamine được gia tăng phóng thích bởi ma túy, nhưng để gây ra tác động, dopamine phải liên kết với các thụ thể, và các thụ thể này sau đó kích hoạt hệ thống. Vì vậy, ta có thể dùng kĩ thuật hình ảnh này để đo số lượng thụ thể dopamine còn trống cho dopamine đến gắn vào và tạo ra hiệu ứng. Trong điều kiện bình thường, bạn có thể thấy đây là vị trí các thụ thể dopamine, và đó là thụ thể dopamine D2. Khi không dùng ma túy, nồng độ thụ

thể rất cao. Không có ma túy nên thụ thể dopamine còn trống chỗ nhiều. Tuy nhiên khi có dùng ma túy, trong trường hợp này loại thuốc ma túy trong nghiên cứu (methylphenidate) có tác động tương tự như cocaine, ma túy gắn vào protein vận chuyển. Khi dopamine được phóng ra, protein vận chuyển có chức năng là đưa dopamine trở lại để tái chế và kết thúc hoạt động của dopamine. Vì cocaine và methylphenidate khóa protein vận chuyển này, dopamine tại khe synap gia tăng, chiếm đóng các thụ thể và khi hoạt chất phóng xạ được đưa vào, nó không thể gắn với các thụ thể ở đây nữa. Do ma túy làm gia tăng dopamine, liên kết giữa hoạt chất phóng xạ với thụ thể dopamine giảm xuống. Sử dụng phương pháp này, chúng tôi đã tìm ra một điều lý thú. Đó là, cũng như ở động vật, **mức tăng dopamine do ma túy gây ra càng cao, mức độ phê sướng càng dữ dội**. Và điều này được xác thực với nhiều loại ma túy, không chỉ là methylphenidate tiêm tĩnh mạch như ở đây, mà còn với cả amphetamine tiêm tĩnh mạch,

nicotine, rượu. Ở người, mức tăng dopamine ở những vùng này càng cao, khoái cảm càng dữ dội.

Tốc độ của đường dùng ma túy xác định mức độ khoái cảm mà nó mang lại

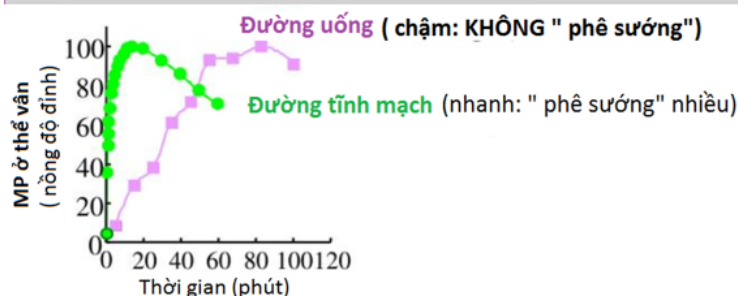


Điều thú vị và thực sự bất ngờ, đó là khi chúng tôi cho test cùng một loại ma túy, methylphenidate, nhưng **thay vì dùng đường tiêm mạch, chúng tôi cho dùng đường uống, chúng tôi thấy rằng ma túy làm tăng dopamine, nhưng không có sự phê sướng.**

Điều này rất đáng chú ý, vì nó đặt ra vấn đề là, nếu ta hiểu rằng sự thỏa mãn, hưng phấn hoặc khoái cảm chỉ là do tăng dopamine mà thôi, kết quả này không thể lý giải thích được. Thật ra, có sự khác biệt trong việc methylphenidate tiêm mạch làm tăng dopamine. Nếu tiêm mạch, chỉ một phút sau là ta đã đo được những thay

đổi của dopamine. Trong khi nếu dùng bằng đường miệng, bạn phải cho uống trước đó 1 giờ, vì cần thời gian rất lâu để ma túy đi vào trong não. Điều này là phù hợp, bởi nghiên cứu trên động vật đã cho thấy rằng, **tốc độ đưa ma túy vào cơ thể sẽ quyết định mức độ khoái cảm.** Nếu tiêm ma túy rất nhanh, khoái cảm sẽ cao hơn nhiều so với tiêm chậm, và dùng ma túy đường tiêm mang lại nhiều phê sướng hơn so với đường uống. Vì vậy, người ta biết là tốc độ ma túy đi vào não là rất quan trọng để quyết định tác động gây phê sướng của nó.

Dược động học methylphenidate khi dùng đường miệng và đường tĩnh mạch



Đồ thị ở đây cho thấy sự thay đổi nồng độ ma túy trong não, đo bằng công nghệ hình ảnh, theo thời gian. Ta thấy khi tiêm mạch, methylphenidate đi vào não rất nhanh, nồng độ vụt tăng cao rồi giảm xuống dần. Còn với đường uống, phải mất thời gian rất lâu, 60-120 phút, thì nồng độ mới đạt đến đỉnh. Sự khác biệt trong cái được gọi là **tốc độ hấp thụ ma túy vào não**, với hình ảnh ở đây là sự tăng rất nhanh dopamine so với ở đây là sự tăng dopamine rất chậm, là điều quan trọng nhất để xác định tác động gây khoái cảm của ma túy.

Đây cũng là một phát hiện rất quan trọng, vì nó giúp ta hiểu được tại sao trên thực tế, các thuốc như methylphenidate, vốn được dùng để trị bệnh Tăng động giảm chú ý (ADHD), thì rất an toàn khi dùng đường uống, nhưng dùng đường tiêm lại có thể gây nghiện. Nó không gây nghiện mạnh như cocaine, vì cocaine có thể đi vào não thậm chí nhanh hơn cả methylphenidate, nhưng nó vẫn có thể gây nghiện. Điều quan trọng là, **bằng cách thay đổi đường dùng, ta có thể đưa 1 chất vào não rất nhanh,**

biến nó từ 1 thuốc vốn dĩ được dùng an toàn trong điều trị, trở thành 1 hợp chất gây nghiện.

Dạng phóng thích và thụ thể dopamine

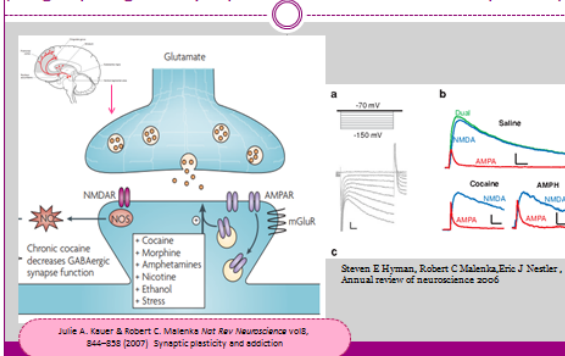
- Dopamine **phóng thích theo pha** (15-30Hz) liên quan đến **sự tưởng thưởng** (reward) và **trí nhớ điều kiện hóa** (conditioning) hay trí nhớ cảm xúc.
- Dopamine **phóng thích dạng trương lực** (2-10Hz) liên quan đến **nhận thức, động lực và vận động**.
- **Thụ thể D1** : kích hoạt chủ yếu khi dopamine phóng thích theo pha.
- **Thụ thể D2**: kích hoạt bởi cả dopamine phóng thích theo pha và dạng trương lực.
- Ma túy có tác dụng tưởng thưởng khi nó hoạt hóa thụ thể D1 hoặc tối ưu là hoạt hóa cả D1 và D2

Một khía cạnh nổi bật khác mà ta không biết về ma túy, đó là **tác dụng khoái cảm không chỉ là do tăng dopamine trong não, mà còn phải tăng dopamine lên rất rất nhanh**. Một lần nữa, điều này là quan trọng để lý giải tính chất tưởng thưởng của ma túy. Vì bình thường trong não, tế bào dopamine có ở đó để thúc đẩy hành động của chúng ta. Hoặc là thực hiện điều gì đó để chịu hay vui thích, hoặc là tránh né nếu thứ đó gây khó chịu. Và cách thức mà tế bào dopamine truyền tín hiệu, không chỉ là ở lượng dopamine được phóng ra nhiều hay ít, mà còn ở tốc độ phóng ra nhanh hay chậm. Theo

cách này, khi có thứ gì cần sự chú ý ngay lập tức của chúng ta, một thứ gì đó có ý nghĩa quan trọng, các tế bào dopamine phóng xung rất rất nhanh. Và điều này báo hiệu tầm quan trọng của sự kiện đặc biệt đó. Đó là với sự kiện gây thích thú, hoặc thúc đẩy sự chú ý của chúng ta. Còn khi mọi thứ bình thường, không có gì mang tính tưởng thưởng để ta mong đợi, thì các tế bào dopamine phóng xung chậm hơn nhiều. Điều đó giữ cho đầu óc tỉnh táo, chuẩn bị sẵn sàng cho các đáp ứng, nhưng nó không thúc đẩy sự chú ý đến bất kỳ kích thích cụ thể nào.

Hiện nay, người ta đã biết rằng tác dụng của ma túy chính là tạo ra tần suất phóng xung rất nhanh. Chúng tạo ra sự tưởng thưởng bằng cách mô phỏng hiện tượng phóng xung nhanh theo pha của tế bào dopamine, là cách mà não bộ phát tín hiệu với những gì đáng chú ý và thúc đẩy động lực của ta. Một điều thực sự đáng chú ý khác **khi các tế bào dopamine phóng xung rất nhanh và phát tín hiệu theo dạng pha, đó là nó kích hoạt trí nhớ, tạo điều kiện cho việc học tập mỗi liên hệ**. Trong 1 hoàn cảnh mà các tế bào dopamine phóng xung theo dạng pha, khả năng ghi nhớ sẽ gia tăng trong trung tâm cảm xúc của não bộ. Quá trình ghi nhớ này khác với trí nhớ mà ta dùng để nhớ lại những gì ta đã ăn hoặc đã mặc ngày hôm qua, hoặc những gì ta đã làm. Nó có liên hệ với cảm xúc, khác với dạng trí nhớ liên hệ tới hoạt động nhận thức, là các sự kiện tuần tự và không có yếu tố cảm xúc làm trung gian. Ta gọi nó là **điều kiện hóa**. Dạng trí nhớ tạo nên bởi tế bào dopamine phóng xung theo pha, là **trí nhớ cảm xúc**, được gọi là **điều kiện hóa**.

Sử dụng ma túy (cấp/mạn) làm tăng tín hiệu AMPA/NMDA (tăng đáp ứng trên synap kích thích ở các neuron Dopamine)

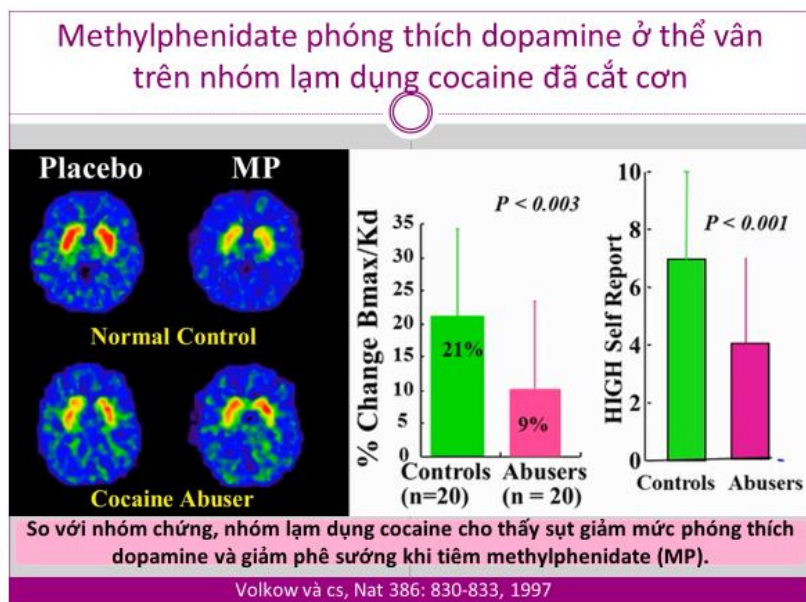


Trí nhớ điều kiện hóa này đã được nghiên cứu tìm hiểu rất sâu. Trong dạng trí nhớ này, kết nối giữa các neuron được tăng cường. Vì vậy, **một kích thích nào đó khi gọi lại trong tương lai sẽ gây ra đáp ứng mạnh mẽ hơn nhiều**. Về mặt điều trị nghiện, hiểu biết này cho ta cơ hội hy vọng một ngày nào đó tìm ra được các loại thuốc có thể chống lại việc tăng cường quá trình ghi nhớ này, vốn là nguyên nhân của nhiều hành vi bất thường mà ta thấy ở những người nghiện.

Một trong những câu hỏi đầu tiên mà chúng tôi muốn đặt ra là...Với những kết quả của nghiên cứu hình ảnh học và nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng tác dụng tưởng thưởng của ma túy là do khả năng làm tăng dopamine, mọi người đều nghĩ rằng, và đây là một giả thuyết được tin là đúng trong nhiều năm, đó là người ta nghiện ma túy bởi vì ma túy có thể làm dopamine tăng nhiều hơn và do đó kích hoạt các trung tâm tưởng thưởng mạnh hơn. Tất nhiên, cái này nghe rất hợp lý về mặt lý thuyết. Nếu cơ địa bạn nhạy cảm hơn, và thực sự ma túy hoạt hóa hệ thống này, thì bạn có nhiều khả năng dính vào ma túy đó và cuối cùng trở thành nghiện hơn. Vì vậy chúng tôi đã làm một loạt nghiên cứu để kiểm chứng giả thuyết này có đúng không. Và rất ngạc nhiên, chúng tôi thấy là nó không đúng. Thậm chí, kết quả còn là trái ngược lại. Không chỉ như trong trường hợp này là người lạm dụng cocaine, mà với nghiện rượu kết quả cũng tương tự. Ở người lạm dụng cocaine, mức phóng thích dopamine không những không tăng, mà còn sụt giảm.

Ở đây, ta có hình ảnh của nhóm chứng bình thường được cho dùng giả dược, dùng để kiểm soát các tác động quan trọng. Còn đây là nhóm được tiêm tĩnh mạch methylphenidate, mà cả

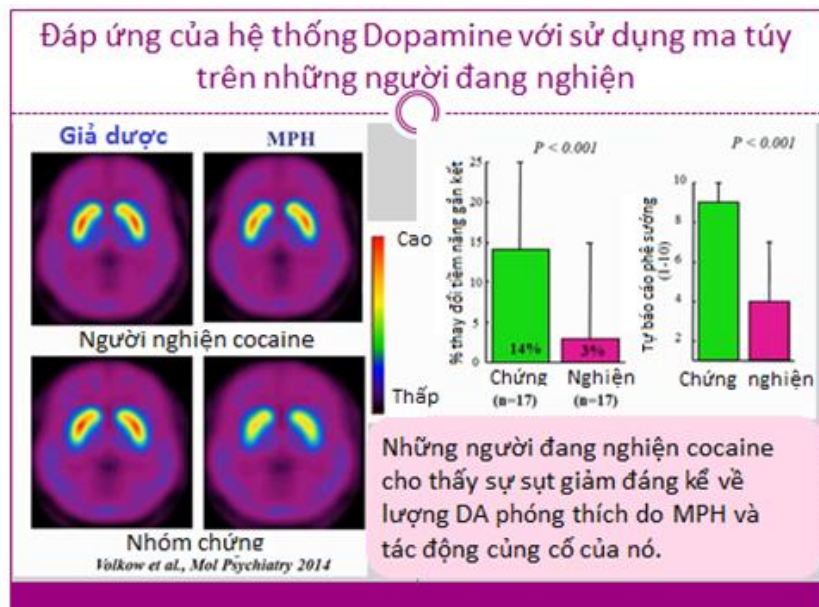
nhóm chứng lẫn nhóm lạm dụng cocaine đều cho biết là rất phê sướng. Trên thực tế, người lạm dụng cocaine cho biết là nó có cảm giác tương tự như cocaine tiêm mạch. Bạn có thể thấy sự khác biệt rất lớn giữa ở đây và ở đây. Giờ hãy xem nhóm lạm dụng cocaine, bằng mắt thường ta không thấy được khác biệt nào giữa cái này và cái này. Nếu tiến hành kĩ thuật đo lường để có thể biết chính xác, bạn có thể thấy rằng, mức thay đổi giữa đây (giả dược) và đây (ma túy), về cơ bản, là bị giảm một nửa trên nhóm lạm dụng cocaine so với nhóm chứng. Điều này cho thấy là, khả năng tạo ra phê sướng của



methylphenidate tiêm mạch đã giảm rất sâu. Điều thú vị là, cũng trái với ghi nhận của mọi người trước đây, **báo cáo chủ quan về cảm giác phê sướng của ma túy, vốn là một trong các chỉ số của mức độ tưởng thưởng, cũng bị giảm đáng kể ở người lạm dụng cocaine.** Họ có thấy phê sướng khi dùng ma túy, nhưng mức độ thì thấp hơn khi so với nhóm chứng. Trong nghiên cứu này, lần đầu báo cáo năm 1997, chúng tôi đã rất bất ngờ vì không thể xác thực giả thuyết được tin là đúng và từng được dùng để giải thích tại sao người nghiện dùng ma túy.

Một vấn đề trong nghiên cứu này, đó là sự thay đổi dopamine được đo lường khi bệnh nhân đang ở trong bệnh viện, Nghĩa là họ đã được cai cocaine ít nhất là 6 tuần. Vì vậy có một yếu tố gây nhiễu cần được loại trừ, đó là, kết quả này phản ánh sự cai nghiện, chỉ là do họ đã ngưng dùng ma túy. Câu hỏi chính đáng là, kết quả sẽ thế nào với một người vẫn còn đang dùng ma túy? Cũng là lúc mà họ thật sự mất kiểm soát. Vì vậy, chúng tôi đã lặp lại nghiên cứu trên với những người lạm dụng cocaine chưa cai, những người vẫn còn đang xài cocaine. Chúng tôi đã

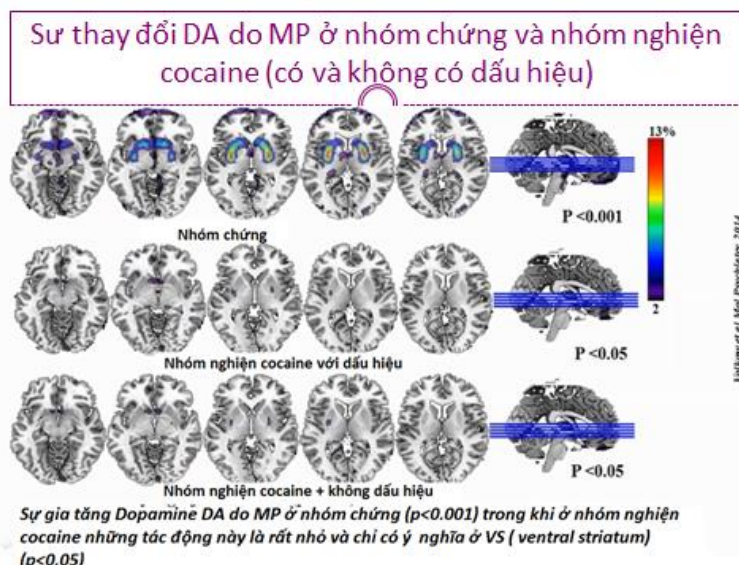
đưa họ đến phòng thí nghiệm để kiểm tra xem ma túy có làm tăng cường đáp ứng của dopamine hay không. Đây là những gì chúng tôi tìm thấy.



Phía dưới đây là những người thuộc nhóm chứng. Hình ảnh bên trái đây là kết quả trung bình của nhóm chứng với giả dược. Còn bên phải đây là với methylphenidate. Kết quả vẫn giống y vậy, mức gắn kết giảm phản ánh rằng dopamine đã được gia tăng, như ta đã thấy trước đây. Và cũng như kết quả nghiên cứu trước, trên đây là nhóm lạm dụng cocaine chưa cai, bên trái là kết quả trung bình cho giả dược, bên phải là trung bình cho

methylphenidate. Bằng trực quan ta không thấy tác động nào. Khi làm định lượng, ta thấy rằng trên nhóm người lạm dụng và vẫn còn đang xài cocaine này, tác động thậm chí còn thấp hơn 30%... thực ra thấp hơn 20%, căn bản là khoảng 20% so với của nhóm chứng. Nói chung là sụt giảm mạnh, chứng tỏ là trong kết quả nghiên cứu trước, sự sụt giảm khả năng phóng thích dopamine của ma túy ở những người lạm dụng cocaine không phải là do yếu tố cai nghiện. Bởi ta đang thấy cùng kết quả này trên những bệnh nhân vẫn còn sử dụng ma túy.

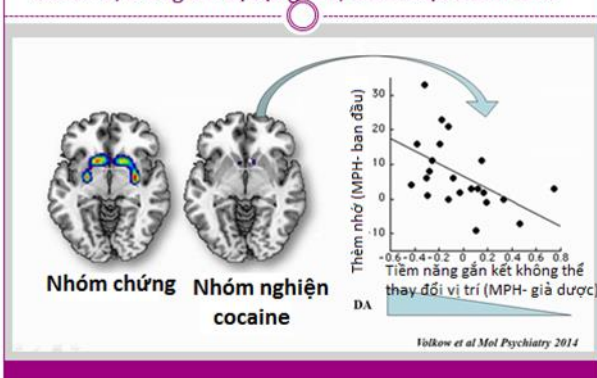
Tuy nhiên, một câu hỏi khi đó được đặt ra là, bạn biết đó, những nghiên cứu này được thực hiện trên người tại phòng thí nghiệm, nhưng khi người ta sử dụng ma túy, họ sử dụng trong một môi trường được bao quanh bởi các dấu hiệu, và bản thân những dấu hiệu đó thôi thúc họ sử dụng ma túy. Vì vậy, chúng tôi lặp lại thí nghiệm này trên 1 nhóm những người đang lạm dụng cocaine khác. Nhưng chúng tôi đã test họ với sự hiện diện của các dấu hiệu, hoặc không có sự hiện diện của các dấu hiệu. Và tôi đang hiển thị các kết quả ở đây, trình bày theo một kiểu phân tích khác,



Đây là các mặt cắt khác nhau của não, có vị trí mà dopamine được gia tăng bởi methylphenidate. Hàng trên cùng này là của nhóm chứng, các mặt cắt khác nhau. Được tô màu là những vùng mà methylphenidate tiêm mạch làm tăng dopamine. Bạn có thể nhìn thấy nó ở toàn bộ thể vân cũng như một số vùng ở vỏ não, tại vỏ não trước trán. Và tôi sẽ đề cập đến vấn đề này sau. Bây giờ, hãy nhìn hàng giữa này là nhóm lạm dụng cocaine, được thử nghiệm với dấu hiệu, 1 video chứa hình ảnh cocaine, và hàng dưới cùng này cũng là nhóm lạm dụng cocaine đó, được cho tiêm

methylphenidate lại lần nữa, nhưng không có các dấu hiệu. Không có khác biệt nào hết. Các dấu hiệu hoàn toàn không khuếch đại được tác động của methylphenidate. Và trong cả hai trường hợp, ta chỉ thấy lại như những gì trước đây: một sự sụt giảm rất, rất rõ rệt. Rất khó nhìn thấy bằng mắt thường. Bạn thấy một số tác động ở đây, tại nhân kế vách, chúng nhỏ thôi, tất nhiên khi so sánh với nhóm chứng, nhưng vẫn có tác động ở đó. Tác động thực sự đã rất sụt giảm, nhưng dù bị sụt giảm nhiều thì vẫn có tác động. Điều thú vị là, đúng vậy, ở người lạm dụng cocaine cũng như nghiện rượu, phản ứng của bộ não của họ với ma túy, với việc sử dụng ma túy, bị suy yếu đi rất nhiều.

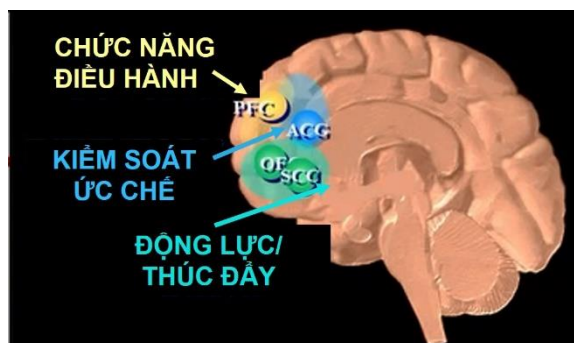
Sự tăng phóng thích DA do MP ở VS trên người nghiện cocaine, trong khi bị sụt giảm, kích hoạt thèm nhớ



Hình ảnh được trích xuất ra đây để thấy vị trí nhân kế vách. Nhóm chứng là ở đây bên trái, nhóm lạm dụng cocaine bên phải, cho thấy điểm màu rất nhỏ ở đây. Nhưng mặc dù đáp ứng dopamine ở đây đã suy yếu rất nhiều... Trên trục hoành đồ thị này, về phía trái thì phóng thích dopamine càng cao hơn, phía bên phải thì phóng thích dopamine thấp hơn. Những người có mức phóng thích dopamine cao trong nhóm lạm dụng, dù mức phóng thích thấp hơn so với nhóm chứng, cũng chính là những người khai báo thấy thèm nhớ, ham muốn cocaine nhiều hơn. Như vậy, **cho dù bị suy yếu đi rất nhiều, đáp ứng rất nhỏ đó vẫn đủ để tạo ra ham muốn ma túy.**

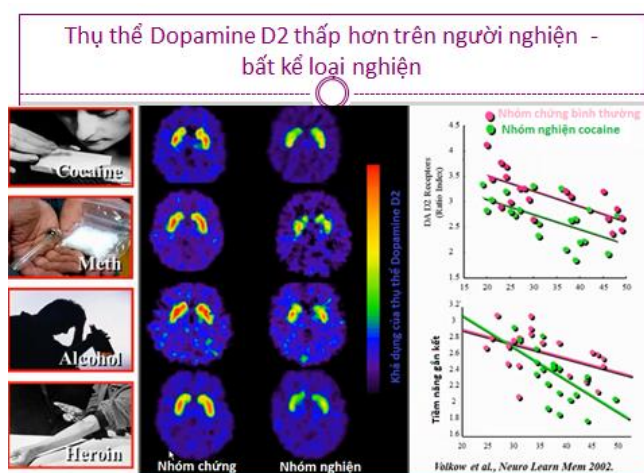
Cái này tất nhiên có ý nghĩa rất quan trọng. Vì một trong những điều xảy ra khi người ta sử dụng ma túy như cocaine đó là, khi bị nhiễm độc, vào thời điểm họ sử dụng ma túy, ngay cả khi đó chỉ là một lượng nhỏ, nó không thành vấn đề, chỉ một lượng nhỏ là đủ để kích hoạt thèm muốn nhiều hơn. Và dù đã dùng 1 lượng lớn, sử dụng nó vẫn sẽ kích hoạt thèm muốn hơn nữa, hơn nữa, hơn nữa. Cái thèm khát ma túy không thể thỏa mãn đó là đặc trưng của việc sử dụng cocaine vô độ, có thể dẫn đến việc một người xì cocaine liên tục 24 giờ không ngừng, hay đôi khi lâu hơn, cho đến khi không còn ma túy nữa hoặc thể chất sụp đổ.

Nhưng phát hiện này thật sự cũng rất là khó hiểu. Vì nếu ma túy đã bị giảm khả năng trong việc làm tăng dopamine, thì tại sao người nghiện phải mất công vì nó làm gì? Nếu bạn thực sự biết rằng, bạn không muốn sử dụng ma túy. Và đó cũng là một trong những đặc điểm của bệnh nhân nói với bạn rằng: anh biết không, tôi không hề muốn sử dụng ma túy, tôi chỉ không thể làm chủ được. Vì vậy tình huống ở đây thật khó giải thích, phải không? Một mặt, dopamine của họ phóng thích ít hơn nhưng vẫn đủ để thực sự tạo ra thèm muốn, nhưng họ không thể làm chủ, không kiểm soát được nó. Do đó, chúng tôi tự hỏi là có gì đang xảy ra với hệ thống kiểm soát vậy.



Chúng ta biết rằng, hệ thống kiểm soát trong não được điều khiển chủ yếu bởi **vỏ não trước trán (PFC-prefrontal areas)**. Đây là một vùng não rất rộng, đảm nhiệm một số thành phần của cái được gọi là **chức năng điều hành (executive function)**. Một số khu vực ở đây, chẳng hạn, là yếu tố nhận thức cho phép đưa ra quyết định, phán đoán như vùng bên lưng của vỏ não trước trán, và từ đây chuyển thông tin đến các khu vực khác của vỏ não trước trán như phần bụng, ở đây sẽ quyết định xem có hành động hay không, dựa

trên giá trị của kích thích hoặc hành vi. Rồi có một khu vực khác, vùng trước hồi đai (**ACG-anterior cingulate gyrus**), cũng cho phép ta phân tích một tình huống và phát hiện xem nó có hợp lý hay không. Nếu nó không hợp lý, thì sẽ chuyển thông tin đó xuống các vùng dưới của vỏ não trước trán và thể vân để xác định cách hành động tốt nhất. Vì vậy, **vỏ não trước trán phân tích nhiều khía cạnh của kích thích đang ở trước mắt, giúp chúng ta đưa ra quyết định và thực hiện để đạt mục tiêu**. Điều thú vị là, **vùng não trước trán này được điều chỉnh bởi hệ thống dopamine**. Vì vậy, hệ thống dopamine cần hoạt động tốt thì mới điều chỉnh được chức năng của vỏ não trước trán. Và một phần của sự điều chỉnh vỏ não trước trán bằng dopamine được thực hiện thông qua thể vân. Vì vậy, chúng tôi đã quan tâm tìm hiểu việc sử dụng ma túy lặp đi lặp lại, ngoài việc rõ ràng ảnh hưởng đến sự phóng thích dopamine do ma túy như ta đã biết, nó cũng ảnh hưởng đến chức năng của não khi không dùng ma túy không? Vì vậy, chúng tôi làm nghiên cứu trên người nghiện không chỉ khi họ đang nhiễm độc

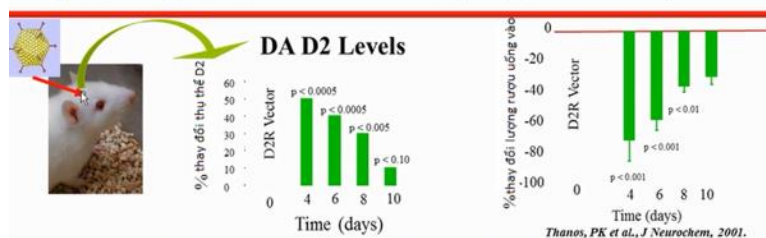


mà còn cả lúc họ không bị nhiễm độc ma túy. Vì đó là giai đoạn mà họ có khả năng, ít nhất về mặt lý thuyết, tự nói là “Được rồi, ngay bây giờ nếu tôi quyết định không dùng ma túy nữa, tôi sẽ có thể thực hiện đến cùng, không dùng nó “ Và điều rất kỳ lạ ngay từ đầu nghiên cứu, dù chúng tôi nghiên cứu người lạm dụng cocaine, methamphetamine, rượu, heroin hay thậm chí là nicotine, người hút thuốc lá, tất cả những cá nhân nghiện các loại ma túy này đều có một đặc tính chung. Đó là, **số lượng của các thụ thể, mức độ bản thân thụ thể, chứ không phải lượng dopamine, mà mức độ thụ thể bị giảm sút đáng kể, một lần nữa, ở bất kỳ loại nghiện nào mà bạn quan sát**.

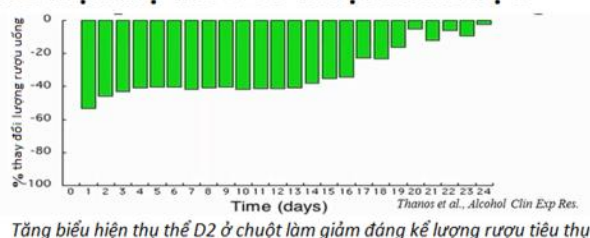
Điều này rất thú vị bởi vì khi bạn có một hiện tượng như vậy, bạn tự hỏi "Chà, nó liên quan đến quá trình nghiện như thế nào?". Điều này là quan trọng, bởi vì theo một cách, bạn có thể nói, nếu kết quả đồng nhất như vậy, liệu có phải là mức độ thụ thể dopamine thấp làm cho bạn dễ bị mắc bệnh hơn chẳng? Hoặc cách khác, bạn có thể nói, biết đâu chừng, mức độ thụ thể cao giúp bảo vệ tốt hơn? Làm thế nào để bạn thiết lập được mối liên hệ nhân quả thực sự đây? Trong trường hợp này, chúng tôi đã lấy kết quả nghiên cứu trên người nghiện để định hướng thí nghiệm tiến hành trên động vật. Thế là chúng tôi đã làm thí nghiệm với các mô hình động vật nghiện cocaine và rượu.

Đây là hai nghiên cứu mà chúng tôi đã thực hiện trên động vật nghiện rượu. Nhưng kết quả cũng giống vậy với động vật nghiện cocaine. Chúng tôi đã tận dụng những mô hình động vật này, nghĩ rằng, nếu có thể tạo ra một mô hình động vật nghiện ma túy và ta có thể tăng mức độ thụ thể dopamine D2 ở trong chúng, và nếu việc tăng thụ thể D2 đó đối kháng lại những gì ta thấy ở cá thể nghiện, ngăn chặn việc sử dụng ma túy của chúng, thì

Tăng biểu hiện thụ thể DA D2 ở Sprague Dawleys



Tăng biểu hiện thụ thể D2 ở chuột thích rượu

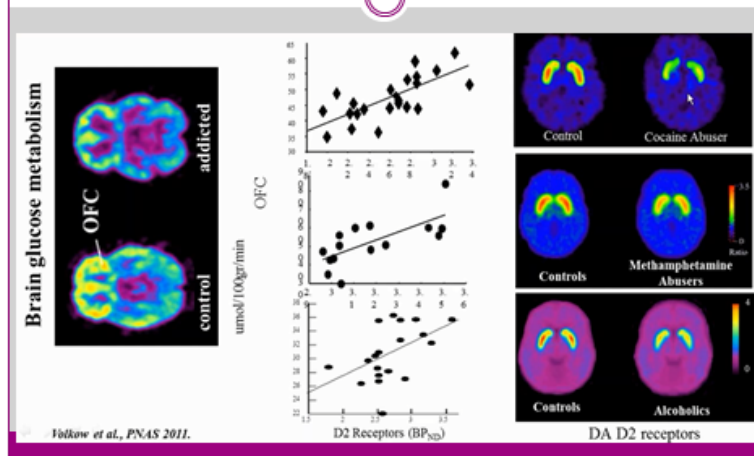


Tăng biểu hiện thụ thể D2 ở chuột làm giảm đáng kể lượng rượu tiêu thụ

ta biết rằng mức độ thụ thể D2 thấp làm cho chúng dễ trở nên nghiện hơn. Chúng tôi đã làm như vậy. Đây là hai thí nghiệm khác nhau, phần trên và phần dưới, nhưng cùng một chiến lược. Cả hai đều dùng can thiệp trị liệu di truyền, trên động vật đã bị làm cho nghiện rượu, ngoại trừ loại động vật là khác nhau. Hình trên đây là chuột Sprague Dawley, một chủng loại chuột. Còn kết quả phía dưới là ở loài chuột được nhân giống vì thích rượu một cách tự nhiên. Trên hai giống chuột này, chúng tôi tìm cách gia tăng thụ thể D2 bằng một liệu pháp di truyền đưa gen thụ thể D2 vào trong nhân kế vách. Khi làm vậy, số lượng thụ thể tăng lên. Cách làm này, không hay là, chỉ có hiệu quả ngắn hạn. Vì vậy, đến ngày thứ 10, mức thụ thể D2 trở lại bình thường. Ở đây thụ thể gia tăng, nhưng quay trở lại mức ban đầu trong 10 ngày. Ta luôn có thể tiêm gen lại, nhưng các đột biến này chỉ mang tính tạm thời. Trong thời gian này, ta có thể đo lường sự thay đổi lượng rượu mà chúng uống. Trục tung ở đây là mức giảm của lượng rượu uống vào. Bạn có thể thấy là, khi các thụ thể tăng lên, lượng rượu uống vào giảm xuống rất nhiều. Vì vậy, ở giống chuột này, làm tăng số lượng thụ thể dopamine D2 bảo vệ chúng chống lại việc uống rượu nhiều. Và tác động cũng chính xác giống vậy ở giống chuột ưa thích rượu, vốn là những con chuột tự bản thân đã uống rượu nhiều kinh khủng. Như tôi đã nói, chúng được nhân giống vì đặc tính này. Và ngay cả với giống chuột này vốn có nguy cơ uống nhiều rượu rõ ràng là do di truyền, tăng thụ thể D2 trong nhân kế vách cũng làm giảm đáng kể lượng rượu uống của chúng, cho thấy rằng, có mức độ thụ thể dopamine D2 cao hơn dường như là yếu tố bảo vệ chống lại việc tiêu thụ lượng rượu nhiều, được minh chứng ở những con chuột trên này, hoặc những con dưới đây

Một lần nữa, đây là một hiện tượng rất thú vị, bởi vì nó giúp ta xác định một protein đơn lẻ, thụ thể dopamine D2, mà khi bạn có số lượng nhiều thì nó có vẻ bảo vệ bạn khỏi việc dùng nhiều rượu hoặc cocaine, còn khi số lượng ít, nó làm bạn có nguy cơ trở thành nghiện cao hơn. Sau đó, nhiều nghiên cứu ở nhiều phòng thí nghiệm khác đã xác thực những phát hiện này, rằng nếu bạn **tăng cường tín hiệu thông qua các thụ thể D2 này, đó là một yếu tố bảo vệ chống lại việc sử dụng ma túy**, hoặc sự xuất hiện của hành vi cưỡng chế. Chúng tôi muốn hỏi tại sao. Tại sao có nhiều thụ thể D2 tăng cường sự bảo vệ? Hoặc nói cách khác, tại sao có ít thụ thể làm bạn dễ nghiện hơn? Chiến lược chúng tôi đã thực hiện là, một mặt, trên cùng một người, có thể là lạm dụng cocaine, methamphetamine hay rượu, vừa đo mức độ thụ thể dopamine D2 trong não, nhưng trong cùng thời điểm đó, đo mức chuyển hóa glucose trong não. Tại sao lại đo chuyển hóa glucose trong não? Chúng tôi quyết định sử dụng chuyển hóa glucose não là hợp lý. Bởi vì, bộ não sử dụng glucose làm nguồn năng lượng chính, và khi một vùng não hoạt động không được tốt, ta có thể phát hiện ra điều đó rất sớm nhờ mức tiêu thụ glucose giảm. Vì vậy, kỹ thuật hình ảnh đo chuyển hóa glucose này, ví dụ, có thể được sử dụng trên lâm sàng để xác định người có nguy cơ cao mắc bệnh Alzheimer, hoặc múa vờn Huntington ngay cả trước khi triệu chứng xuất hiện, bởi vì bạn có thể ghi nhận các mức độ giảm hoạt động đó ở những vùng não cụ thể. Ở đây chúng tôi sử dụng cùng kỹ thuật đó, nhưng để xác định xem, có thay đổi trong chuyển hóa glucose ở não người nghiện hay không, câu trả lời là có, nhưng quan trọng hơn là, xác định xem mức độ giảm thụ thể D2 có mối liên quan với các thay đổi cụ thể trong hoạt động của não bộ hay không.

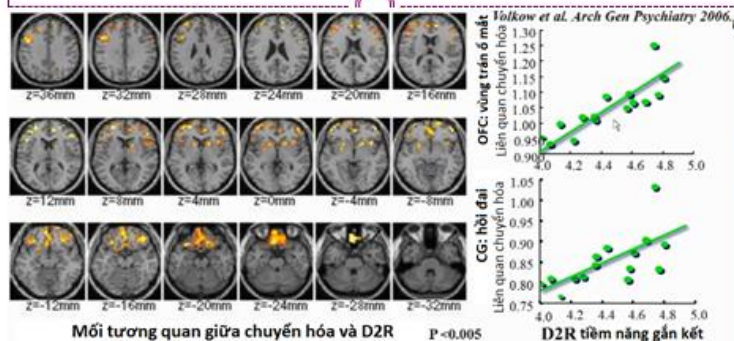
Mối liên hệ giữa chuyển hóa Glucose ở não và thụ thể D2 thể vân



Số lượng thụ thể dopamine D2 trong vùng thể vân này càng thấp, thì hoạt động của những vùng vỏ não trước trán này càng thấp.

Bây giờ thì ta có một ví dụ khác về lý do ảnh hưởng của các thụ thể dopamine D2 này. Hình ảnh ở đây không phải là của người nghiện, mà là những cá nhân có nguy cơ cao bị nghiện rượu, vì họ đến từ một gia đình có tiền sử nghiện rượu, nhưng họ không phải nghiện rượu. Và bạn thấy chính xác cùng 1 hiện tượng đó. Đây là hình ảnh PET scan não, với các mặt cắt khác nhau từ trên xuống dưới. Được tô màu là các vùng não mà mức độ thụ thể dopamine D2 có

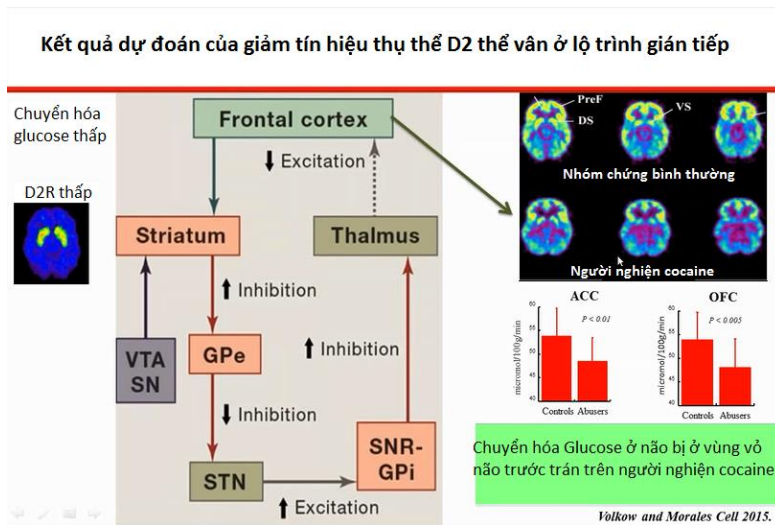
DA D2R và mối liên quan với chuyển hóa ở não ở những cá nhân với tiền sử gia đình nghiện rượu



D2R liên quan với chuyển hóa ở vùng trước trán, bất thường dẫn đến bốc đồng và mất kiểm soát

Kết quả chúng tôi tìm thấy, một lần nữa rất bất ngờ, đó là **mức thụ thể dopamine D2 thấp có liên quan chủ yếu với sự giảm hoạt động ở các vùng não trước trán**, là vùng não mà tôi đã đề cập với các bạn hồi nãy, rất quan trọng trong khả năng của chúng ta đưa ra quyết định, phán xét, xác định xem một sự việc có hợp lý hay không và thực hiện để đạt mục tiêu, thông qua kết nối với các vùng não bên dưới. Và nghiên cứu của chúng tôi cho thấy là, mức thụ thể dopamine D2 càng giảm, hoạt động của vùng não trước trán càng thấp, cho dù bạn là người lạm dụng cocaine, lạm dụng methamphetamine, hay là nghiện rượu,

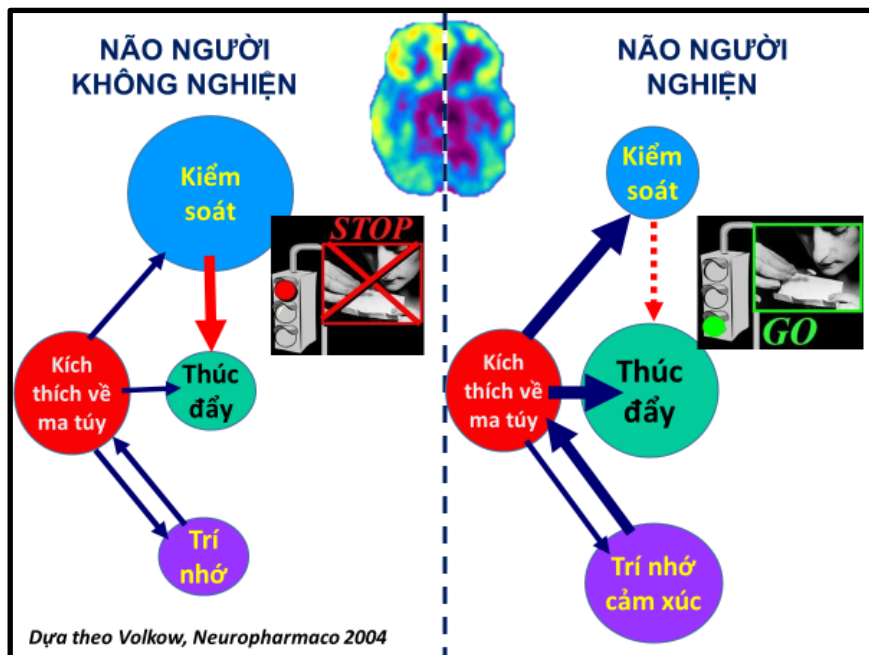
mối liên quan với hoạt động chuyển hóa. Ta thấy rằng, **thụ thể D2 và sự chuyển hóa liên quan với nhau chủ yếu ở vùng não trước trán**. Ở đây có vỏ não trán ổ mắt, ở phần bụng của vỏ não thùy trán. Nhưng cũng có cả vùng mặt lưng bên của vỏ não trước trán. Đây chính xác là lý do tại sao, nhiều nhà nghiên cứu, bao gồm phòng thí nghiệm của chúng tôi, đều thống nhất cho thấy rằng, **có mức thụ thể dopamine D2 thấp thì liên quan đến nguy cơ trở nên nghiện cao hơn**. Bởi vì nó thực sự làm rối loạn hoạt động của vùng não trước trán, vốn cần thiết để thực hiện sự tự chủ.



những vấn đề nền tảng trong nghiện, đó là **sai lệch chức năng của các vùng não cần thiết để thực hiện sự tự kiểm soát.**

Bây giờ chúng ta có thể khái niệm hóa quá trình nghiện như thế nào đây? Ta biết rằng, giai đoạn đầu của nghiện, nó chưa phải là bệnh. Khi bạn có **gia tăng đáp ứng với bản thân chất ma túy**. Đáp ứng của bạn gia tăng với những gì giúp dự báo ma túy, bạn sẽ học, ghi nhớ điều đó và trí nhớ sẽ kích hoạt hệ thống: khi bạn quay trở lại khung cảnh nơi bạn đã dùng ma túy, hay gặp ai đó từng dùng chung ma túy, hoặc khi bạn gặp stress. Những yếu tố đó sẽ **kích hoạt vòng mạch thần kinh của sự thúc đẩy**, nhưng với bản thân ma túy thì sự kích hoạt giảm đi nhiều. Và **sự suy giảm đáp ứng của hệ thống thưởng thường với ma túy này, nó lan rộng ra cho tất cả các sự thưởng thường tự nhiên**, vốn dĩ yếu hơn nhiều so với ma túy. Điều này đẩy người đó vào nguy cơ xa hơn, vì các kích thích bình thường vốn làm vui thích và thúc đẩy hành vi của chúng ta, thực sự không còn khả năng kích hoạt vòng mạch thần kinh của động lực nữa. Nó làm cho bạn mất đi các hành vi khác thay thế. Chúng ta hiện cũng biết rằng, bên cạnh

sự rối loạn của vòng mạch thưởng, có một sự **rối loạn nghiêm trọng của toàn bộ vòng mạch thần kinh vùng vỏ não trước trán, vốn cần thiết cho việc kiểm soát**. Đây là mô hình, chúng tôi đưa ra một cách giản lược hóa để giúp ta nhận ra kiến thức này và hiểu được quá trình nghiện. Đây là não của một người không nghiện. Tất cả chúng ta, ngày nào cũng vậy, mỗi ngày vài lần, đều gặp phải các kích thích mà thực sự khiến chúng ta muốn nó, thèm muốn nó, muốn sử dụng hoặc làm nó. Nhưng đồng thời, bằng nhận thức, chúng ta cũng tự nói “Có lẽ làm chuyện này không được hay



lắm". Không phải chỉ như tình huống thông thường "Mình có muốn ăn miếng sô cô la này hay không?" Mà ngay cả như khi đang lái xe, ta thấy đèn vàng và phải đưa ra quyết định "Mình sẽ tăng tốc để có kịp vượt đèn, hay mình sẽ dừng lại đây?" Để đưa ra quyết định đó, ta cần phải có vỏ não trước trán. Tất nhiên là ta cũng muốn đi nhanh vì tiết kiệm được thời gian và điều đó có tính tương thưởng. Nhưng bằng nhận thức ta sẽ nói đó không phải là ý hay. Vì vậy, một cách liên tục, chúng ta luôn phải sử dụng cơ chế ra quyết định này. "CÓ", sẽ là lý tưởng nếu tôi đến đó sớm hơn. Nhưng mặt khác, "KHÔNG", tôi có thể gặp phải tai nạn. Hoặc CÓ, tôi nên ăn miếng sô cô la này, nhưng KHÔNG tôi sẽ tăng cân. Và **sự mất cân bằng giữa các mạng lưới mạch thần kinh trong não sẽ xác định kết quả**. Tôi muốn ăn miếng sô cô la đó, tôi thèm sô cô la nhưng tôi không muốn tăng cân, Khi tôi đang chảy nước bọt, đang rất rất đói và thèm nó, và tôi muốn nó với vỏ não trước trán của mình. Bây giờ là sáng sớm, tôi thực sự không bức mình, không căng thẳng, không mệt mỏi và nói "OK, mình sẽ không ăn nó". Tôi có đủ khả năng để dừng và cưỡng lại nó. Bây giờ, tôi sẽ so sánh điều đó với thời điểm 6 hoặc 7 giờ lúc chiều tối. Khi tôi mệt mỏi, tôi bức mình vì không nhận được trợ cấp, blah blah blah, tôi đã gây lộn, gặp chuyện này chuyện kia... Khả năng thực hiện kiểm soát của tôi gần bị cạn kiệt. Do đó, cùng 1 miếng sô cô la, chính xác cũng miếng sô cô la đó, tôi có thể không cưỡng nổi lại nó.

Tôi đem ví dụ này ra bởi **những hệ thống này luôn biến động, và khả năng thực hiện kiểm soát của chúng ta bị ảnh hưởng bởi những kích thích của môi trường**. Căng thẳng ăn mòn nó, mệt mỏi ăn mòn nó. Đó là lý do tại sao tất cả chúng ta có lúc có thể tự chủ được, còn đôi lúc khác thì không. Đôi khi, cũng không vấn đề gì, phải không, nếu ta "buông thả" và nói "Mình sẽ làm nó đây". **Có vấn đề là khi luôn luôn không thể thực hiện được kiểm soát, và nghiện chính là như vậy**. Bên phải này cũng hệ thống đó, nhưng chức năng bị rối loạn một cách rất trầm trọng. Hệ thống trí nhớ, tôi đã không nói sâu về nó, cũng thực sự tham gia vào nghiện. Tôi có nói rằng, có những biến đổi về cấu trúc, xảy ra giúp tăng cường kết nối. Đó là **trí nhớ điều kiện hóa, có tính tăng cường và thúc đẩy những gì nổi bật liên quan ma túy**. Và cũng chính nó là một trong những lý do tại sao nghiện rất khó điều trị. Vì **ngay cả khi bạn thực sự không có ma túy, bạn lại bị bao vây bởi rất nhiều dấu hiệu nhắc bạn về ma túy, và việc các dấu hiệu bao quanh và gọi cho bạn nhớ về ma túy sẽ kích hoạt động lực khiến bạn đi và tìm kiếm nó**. Đó mới chỉ là một phần của vấn đề. Thêm vào đó, bạn còn có **vỏ não trước trán với chức năng bị xáo trộn, bởi lý do là hệ thống thụ thể dopamine D2, vốn điều chỉnh nó, thực sự mất chức năng do việc sử dụng ma túy**. Như vậy, hệ thống này, vốn thông thường hoạt động như một cái phanh (phanh), có thể nói "Không, đây không phải là ý hay" và giúp bạn tự kiểm soát, hệ thống này không còn hoạt động tốt nữa. Vì vậy, bạn có hướng đi xuống này yếu đi, còn hướng đi lên này thì trở nên mạnh hơn, tăng cường hơn so với bình thường. Vì vậy, đối với lực thúc đẩy này, bạn thực sự không thể dừng nó lại. Hệ thống kiểm soát không còn hoạt động. Điều đó giải thích tại sao **khi người nghiện tiếp xúc với một dấu hiệu gợi nhớ, hoặc chỉ cần 1 lượng nhỏ ma túy thôi, vỏ não trước trán sẽ bị mất kết nối. Nó bị mất liên lạc, trở thành như hoạt động phản xạ tự nhiên, không thể dừng lại được**. Và người nghiện sẽ lại dùng ma túy. Và **cho dù tác dụng phê sướng của ma túy bị giảm sút, nó vẫn tạo ra thêm muốn, và điều đó tạo ra một vòng phản hồi dương không thể kết thúc được**, vì vỏ não trước trán không còn đủ khả năng làm chuyện đó.

Câu hỏi bây giờ là, một khi đã hiểu về mô hình này, biết rằng nhiều vòng mạch thần kinh bị rối loạn bởi việc dùng ma túy, chúng ta học được gì từ nó để có thể giúp đỡ người nghiện? Điều đầu tiên tôi muốn nói là, nó nhấn mạnh tầm quan trọng của **việc tiếp cận nhiều cách để trợ lực cho vùng vỏ não trước trán, giúp bạn có thể kiểm soát tốt hơn; cung cấp các hoạt động tương thưởng khác thay thế, để ma túy không là cái duy nhất thúc đẩy hành động của người đó**. Dùng những can thiệp để giúp người nghiện có kiến thức, tự biết về những kích

thích hoặc những hoàn cảnh, mà kinh nghiệm bản thân họ cho thấy là khởi phát sự thèm nhớ, ham muốn, để mà tránh né, hướng dẫn họ cách thức lánh xa chúng, để họ giảm thiểu tình huống dễ đưa đến dùng ma túy: gặp bạn bè dùng chung ma túy, hoặc tình trạng căng thẳng, hoặc khung cảnh, khu phố nơi họ từng dùng ma túy. Phải tránh chúng, để không lâm vào những hoàn cảnh bị phản xạ có điều kiện này, vốn rất, rất khó để dừng lại. Và lần nữa, bạn không cần phải chỉ tập trung vào một chiến lược, nhưng thật ra nhiều chiến lược có thể củng cố chức năng điều hành, có thể đem lại hoạt động tưởng thưởng khác, và cũng có thể giúp người nghiện **giảm nhẹ bớt những trí nhớ gây kích hoạt đáp ứng có điều kiện**. Trong nhiều trường hợp, **đáp ứng có điều kiện được liên kết với cảm xúc**. Vì vậy, nhận ra được rằng **trầm cảm, buồn chán, thất vọng, nhiều khi là triệu chứng dẫn đến thèm nhớ**, là mục tiêu rất quan trọng khác trong điều trị nghiện. Đến đây, ở slide cuối này, tôi chỉ muốn nói lời cảm ơn các đồng nghiệp tại Phòng Thí nghiệm Quốc gia Brookhaven, họ đã đóng góp rất quan trọng trong nhiều nghiên cứu này. Tôi muốn cảm ơn bạn đã quan tâm theo dõi, và bây giờ sẽ rất vui để trả lời bất kỳ câu hỏi nào mà các bạn có thể có.