

Cơ chế, vai trò và các phương pháp điều trị thúc đẩy bù trừ tiền đình

Võ Thế Nhân^{1,3}, Võ Hồng Khôi^{1,2,3}

¹ Trung tâm Thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai

² Bộ môn Thần kinh, Đại học Y Hà Nội

³ Bộ môn Thần kinh – Đại học Y Dược Đại học Quốc gia Hà Nội

1. ĐỊNH NGHĨA

Bù trừ tiền đình (BTTĐ) là thuật ngữ được sử dụng để chỉ các đáp ứng và phục hồi về mặt chức năng đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát tư thế và các cử động của nhãn cầu sau khi hệ thống tiền đình bị tổn thương. Do mất đi tín hiệu hướng tâm từ các thụ thể tiền đình ở bên tổn thương, cơ chế BTTĐ liên quan mật thiết tới các synap và tính mềm dẻo thần kinh ở các nhân tiền đình thân não, tiểu não và các khu vực liên quan khác của não bộ. Trên thực tế, mức độ tổn thương hệ thống tiền đình thường tăng dần theo thời gian, dẫn tới BTTĐ cũng là một quá trình liên tục tiếp diễn nhằm bình thường hoá các cử động vận nhãn và tư thế.

2. ĐẶC ĐIỂM, CƠ CHẾ BÙ TRỪ TIỀN ĐÌNH

Hệ thống tiền đình có vai trò thiết yếu trong kiểm soát cử động nhãn cầu, tư thế, động tác, khả năng giữ thăng bằng, định hướng bản thân và định hướng trong không gian. Các thông tin từ hệ thống tiền đình, thị giác và hệ thống cảm giác bản thể được dẫn truyền về nhân tiền đình thân não, từ đó đi tới các trung tâm điều khiển cử động mắt và đầu cũng như các vùng não khác như hải mã, đồi thị và vỏ não tiền đình. Bởi vậy, sự toàn vẹn của các tín hiệu hướng về nhân tiền đình thân não nói trên có ý nghĩa quan trọng trong duy trì chức năng vận nhãn, phản xạ tư thế, nhận thức không gian và định hướng.

Tổn thương tại các thụ thể tiền đình ngoại biên của tai trong hoặc dây thần kinh tiền đình gây ra

các rối loạn về cử động nhãn cầu và khả năng giữ thăng bằng. Do các thụ thể tiền đình và thần kinh tiền đình bị tổn thương không còn khả năng tái tạo, BTTĐ chủ yếu dựa trên tính mềm dẻo của synap và tế bào thần kinh thuộc đường dẫn truyền tiền đình. Bằng chứng từ các nghiên cứu trên động vật và trên người cho thấy BTTĐ là quá trình được thực hiện dựa trên nhiều cơ chế kết hợp, dẫn tới sự khác biệt về tốc độ và mức độ phục hồi ở các đối tượng bệnh nhân và bệnh lý khác nhau.

2.1. Biểu hiện và triệu chứng của tổn thương tiền đình ngoại biên một bên

Các khiếm khuyết xảy ra sau tổn thương tiền đình ngoại biên có thể được chia làm hai nhóm dựa trên mối liên quan của chúng với cử động đầu: các dấu hiệu “tĩnh” xảy ra khi đầu cố định và các dấu hiệu “động” ghi nhận khi đầu di động và là hậu quả của các bất thường về phản xạ tiền đình – mắt, tiền đình – cổ và tiền đình – туỷ. Nhìn chung, các dấu hiệu “tĩnh” cải thiện nhanh sau tổn thương tiền đình ngoại biên, trong khi đó các triệu chứng “động” thường được bù trừ chậm hơn và thường hồi phục không hoàn toàn.

Ở các loài động vật có vú, triệu chứng “tĩnh” chủ đạo là rung giật nhãn cầu ngang tần số cao khi nhãn cầu ở tư thế tự nhiên, biểu hiện bằng cử động đánh ngang chậm về bên tổn thương (pha chậm) tiếp nối bởi cử động đánh ngang nhanh về bên còn lại (pha nhanh). Ngoài ra, các biểu hiện “tĩnh” còn biểu hiện qua vị trí của mắt, đầu và cơ thể. Lệnh trục nhãn cầu

là hiện tượng nhân cầu bên tổn thương lệch xuống dưới theo chiều dọc so với nhân cầu bên lành, dẫn tới các sai lệch về trục thị. Ở người, không có sự xoay đầu và cơ thể đáng kể sau tổn thương tiền đình một bên, tuy nhiên ở nhiều loài khác, có sự xoay của đầu về bên tổn thương. Đáng lưu ý, các dấu hiệu “tĩnh” này biến mất nhanh trong vòng một vài giờ đến một vài ngày sau khi tổn thương xảy ra.

Ngược lại, sự hồi phục của các triệu chứng “động” thường chậm và không hoàn toàn. Sau tổn thương tiền đình ngoại biên một bên, thời gian phản xạ mắt – tiền đình ngang (PXTĐMn) chậm hơn đáng kể so với giá trị bình thường và mất cân xứng giữa hai bên; đáp ứng khi xoay về bên tai tổn thương trễ hơn nhiều so với đáp ứng khi xoay về bên tai lành. Các triệu chứng “động” có thể được ghi nhận hàng tháng, thậm chí hàng năm sau tổn thương tiền đình ngoại biên một bên.

Mặc dù các triệu chứng “động” không cải thiện hoàn toàn, phần lớn bệnh nhân có thể quay lại cuộc sống gần như bình thường sau tổn thương tiền đình ngoại biên một bên. Có ý kiến cho rằng các chức năng cao cấp và nhận thức đã phát triển để hạn chế tối thiểu ảnh hưởng của các khiếm khuyết về phản xạ tiền đình. Một số bệnh nhân có thể học cách hạn chế quay đầu hoặc nhìn vào mục tiêu cố định khi xoay đầu, ... nhằm thích nghi với các biểu hiện rối loạn tiền đình. Nhìn chung, BTTĐ đặc biệt là các bù trừ liên quan tới triệu chứng “động” là một quá trình phức tạp, đa yếu tố và cá thể hoá mà cho đến nay vẫn còn nhiều khía cạnh còn chưa sáng tỏ.

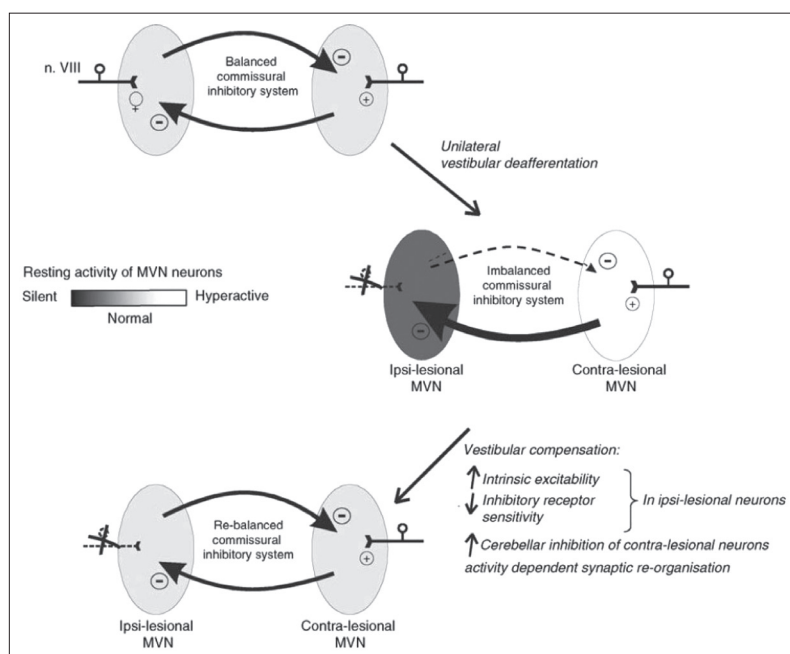
2.2. Ảnh hưởng của mất tín hiệu tiền đình hướng tâm một bên lên hoạt động của tế bào thần kinh tại nhân tiền đình

Sự gián đoạn tín hiệu tiền đình hướng tâm một bên sau tổn thương tiền đình ngoại biên có các tác động rõ rệt tới hoạt động của các neuron tại nhân tiền đình thân não và các biểu hiện rối loạn tiền đình có liên quan trực tiếp tới tác động này. Trong 4 nhân tiền đình tại thân não, cấu trúc được nghiên cứu

nhiều nhất là nhân tiền đình trong (medial vestibular nucleus - nTĐtr). Ngay lập tức sau phẫu thuật cắt bỏ mê đạo tai (cbMD) một bên, tần suất các phóng điện của phần lớn các neuron tại nTĐtr cùng bên biến mất, trong khi hoạt động của các neuron tại nTĐtr đối bên không thay đổi hoặc tăng lên.

Sự biến mất của các triệu chứng “tĩnh” liên quan tới sự phục hồi hoạt động của các neuron tại nTĐtr cùng bên tổn thương tới mức gần bình thường. Các tế bào thần kinh tại nTĐtr là đích đến chủ yếu của các tín hiệu tiền đình hướng tâm xuất phát từ ống bán khuyên và chúng đóng vai trò trung tâm trong con đường phản xạ tiền đình – mắt cũng như gửi tín hiệu tiền đình tới tuỷ sống, khu vực não trước và vỏ não tiền đình. Bởi vậy, có thể nhận xét rằng sự thiếu sót hoạt động của các neuron này là yếu tố quan trọng hình thành các triệu chứng “tĩnh” ban đầu sau khi tổn thương xảy ra. Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành tập trung vào việc làm rõ cơ chế gây suy giảm hoạt động của các tế bào nTĐtr cũng như quá trình phục hồi hoạt động sớm sau tổn thương tiền đình một bên. Tuy nhiên cần lưu ý rằng, các cấu trúc não khác cũng có vai trò trong quá trình phục hồi sớm sau tổn thương tiền đình ngoại biên.

Điểm thú vị là khi cbMD 2 bên, hoạt động của các tế bào nTĐtr không biến mất hoàn toàn mà chỉ giảm khoảng 50% so với bình thường ở cả 2 bên. Điều này chỉ ra sự suy giảm hoạt động của các tế bào này xảy ra không chỉ do gián đoạn tín hiệu tiền đình hướng tâm cùng bên mà còn do sự ức chế từ các neuron nTĐtr bên đối diện (sự ức chế này còn được tăng cường bởi không còn ức chế tương tự từ các neuron nTĐtr bên tổn thương) (Hình 1). Trong điều kiện bình thường, cơ chế ức chế qua lại giữa nTĐtr 2 bên có ý nghĩa quan trọng trong điều chỉnh các đáp ứng với cử động đầu. Xuất phát từ cơ chế trên, có thể đưa ra giả thuyết rằng các tác nhân làm giảm sự ức chế quá mức của nTĐtr bên lành sẽ thúc đẩy quá trình phục hồi hoạt động của nTĐtr bên tổn thương, từ đó tái cân bằng mức độ hoạt động của nTĐtr giữa hai bên.



Hình 1. Cơ chế bù trừ tiền đình tại nhân tiền đình trong

2.3. Cơ chế tham gia vào sự phục hồi hoạt động của các tế bào thần kinh tiền đình sau tổn thương tiền đình ngoại biên

Có 4 cơ chế được chỉ ra nhằm giải thích về sự phục hồi hoạt động của các tế bào nTĐtr sau khi xảy ra gián đoạn tín hiệu tiền đình hướng tâm bên tổn thương.

1. Thay đổi về mức độ đáp ứng của tế bào nhân tiền đình với các tín hiệu ức chế

Các nghiên cứu phân tích về mức độ đáp ứng của neuron nTĐtr với GABA và glycine (hai chất dẫn truyền đóng vai trò chủ đạo trong hệ thống ức chế qua lại nêu trên) ở động vật chỉ ra độ nhạy cảm của các neuron nTĐtr cùng bên tổn thương với các chất dẫn truyền này sụt giảm rõ rệt sau khi cbMĐ. Sự sụt giảm độ nhạy này xảy ra nhằm đối kháng với sự tăng cường ức chế từ nTĐtr bên đối diện.

Các tế bào tại nTĐtr bộc lộ cả thụ thể GABA-A và GABA-B, 2 loại thụ thể này đều được điều hòa giảm (down-regulate) mức độ đáp ứng sau cbMĐ. Tuy nhiên, các thụ thể GABA-A trở lại bình thường sau vài ngày, trong khi đó các thụ thể GABA-B duy trì tình trạng giảm đáp ứng kéo dài.

2. Thay đổi về khả năng hưng phấn của tế bào nhân tiền đình

Song song với thay đổi về độ nhạy cảm với các tín hiệu ức chế, sau khi sự gián đoạn tín hiệu tiền đình hướng tâm bên tổn thương xảy ra, các tế bào nTĐtr cùng bên cũng được điều hòa tăng (up-regulate) khả năng hưng phấn điện học. Điều này có thể thấy qua sự gia tăng tần suất phóng điện trung bình của tế bào nTĐtr cùng bên tổn thương ở động vật đã BTĐ nhiều lần sau cbMĐ. Một số nghiên cứu khác chỉ ra có sự thay đổi về điện thế nghỉ màng tế bào và điện trở đầu vào, cũng như có sự gia tăng tính hưng phấn với các tín hiệu đầu vào thông qua cơ chế điều hòa tăng các kênh ion phù hợp. Ví dụ như sự tăng lên về số lượng của các tế bào có kênh calci điện thế thấp sau khi cbMĐ. Điều này dẫn tới tế bào có thể được hoạt hoá dễ dàng chỉ với một điện thế khử cực rất nhỏ dù màng tế bào vẫn còn ưu phân cực, kết quả là tăng tính nhạy cảm của các tế bào nTĐtr cùng bên tổn thương với kích thích.

3. Thay đổi về khả năng kết nối trong mạng lưới thần kinh phản xạ tiền đình

Bên cạnh sự thay đổi về các đặc tính tế bào nTĐtr sau khi gián đoạn tín hiệu tiền đình hướng tâm, mối liên kết qua synap thần kinh của các con đường kích thích và ức chế trong nhân tiền đình thần não cũng dần dần trải qua quá trình tái tổ chức. 2 tháng sau cắt bỏ thần kinh tiền đình một bên, cường độ của các tín hiệu kích thích tới neuron nTĐtr cùng bên tổn thương xuất phát từ bên đối diện được tăng cường rõ rệt. Sau khi cắt bỏ một phần (chọn lọc) thần kinh tiền đình, có sự gia tăng các synap nhận tín hiệu kích thích từ những đường hướng tâm chưa cắt bỏ ở các tế bào nTĐtr cùng bên tổn thương. Nói cách khác, các tế bào nTĐtr không đón nhận đủ tín hiệu kích thích từ nhánh thần kinh tiền đình bị cắt bỏ sẽ trở nên nhạy cảm hơn với các tín hiệu kích thích tới từ những đường hướng tâm tiền đình còn lại. Trong nhân tiền đình, sự tái tổ chức mạng lưới liên kết này giúp các tế bào nTĐtr mất tín hiệu hướng tâm thu nhận được các tín hiệu kích thích thay thế và tiếp tục duy trì hoạt động của chúng. Dù vậy, tái tổ chức mạng lưới liên kết cũng tạo ra các kích thích không phù hợp dẫn tới các phản xạ tiền đình bất thường, ví dụ các tế bào vốn nhận tín hiệu từ ống bán khuyên ngang nay lại nhận tín hiệu từ soan nang và tạo ra các cử động mắt ngang khi đầu di chuyển theo chiều dọc.

4. Thay đổi về sự kiểm soát của tiểu não đối với các tế bào nhân tiền đình

Dù tiểu não nói chung và thùy nhừng nút nói riêng từ lâu đã được biết đến là có vai trò lớn trong việc cân chỉnh phản xạ tiền đình – mắt, vai trò của thùy nhừng nút trong BTTĐ đến nay còn chưa rõ ràng. Nghiên cứu của Kitahara và cộng sự chỉ ra thùy nhừng nút góp phần quan trọng trong sự bù trừ sớm các triệu chứng “tĩnh”, đặc biệt là rung giật nhãn cầu. Trong một nghiên cứu khác, ở chuột thí nghiệm thiếu hụt tiểu đơn vị delta-2 của thụ thể glutamate tập trung tại tế bào Purkinje tiểu não và là thành tố quan trọng của tính mềm dẻo thần kinh của tiểu não, mức độ nặng của rung giật nhãn cầu sau cbMĐ tăng lên và thời gian phục hồi kéo dài hơn

so với chuột thí nghiệm bình thường. Từ các kết quả nói trên, có thể thấy tính mềm dẻo thần kinh của thùy nhừng nút tiểu não là cần thiết cho quá trình BTTĐ. Tuy nhiên, đây không phải là điều kiện bắt buộc, bằng chứng là khi tiến hành cắt thùy nhừng nút ở động vật, các rung giật nhãn cầu vẫn có thể mất đi sau đó, chứng tỏ các thay đổi về đặc tính nội tại của neuron nTĐtr và sự tái tổ chức hệ thống liên kết các con đường tiền đình thần não là đủ để đạt được BTTĐ, dù thời gian phục hồi có thể kéo dài hơn. Theo Kitahara, thùy nhừng nút có thể hạn chế các tín hiệu ức chế xuất phát từ nTĐtr đối bên, từ đó tăng cường hoạt động của các tế bào nTĐtr cùng bên tổn thương.

2.4. Tương tác giữa stress, hệ thần kinh nội tiết và tính mềm dẻo thần kinh trong quá trình bù trừ tiền đình

Quá trình BTTĐ sau tổn thương tiền đình ngoại biên bị ảnh hưởng đáng kể bởi stress, các tình trạng như lo âu và trầm cảm, cũng như bởi hoạt động của hệ hạ đồi – tuyến yên – thượng thận. Glucocorticoid giải phóng ở tuyến thượng thận như là một đáp ứng với stress có tác động rộng rãi khắp cơ thể, điều hòa chức năng của các neuron và synap trong não. Glucocorticoid có thể tác động trực tiếp tới các kênh ion màng tế bào và thụ thể của các chất dẫn truyền thần kinh hoặc có thể thay đổi biểu hiện gene của các neuron thông qua các thụ thể nội bào đặc hiệu.

Một số nghiên cứu gợi ý rằng glucocorticoid và các neurosteroid có liên quan tới điều hòa chức năng hệ tiền đình và BTTĐ. Lo âu và căng thẳng ở bệnh nhân chóng mặt quay làm chậm trễ đáng kể quá trình cải thiện các triệu chứng tiền đình. Trái lại, một số báo cáo cho thấy điều trị methylprednisolone có thể thúc đẩy quá trình BTTĐ. Glucocorticoid và neurosteroid được cho là có tác dụng kích thích trực tiếp các neuron nTĐtr. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu gần đây, việc sử dụng dexamethasone không có tác dụng trong cải thiện rung giật nhãn cầu hay tăng cường BTTĐ.

Mối tương tác giữa stress, glucocorticoid và

tính mềm dẻo của hệ thần kinh có thể đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh nhân mắc rối loạn tiền đình. Các nghiên cứu sâu hơn về tác động của steroid trong BTTĐ cần được tiến hành nhằm làm rõ mối liên quan này.

3. CÁC THUỐC TÁC ĐỘNG ĐẾN KHẢ NĂNG BÙ TRỪ TIỀN ĐÌNH

Xuất phát từ cơ chế phức tạp và đa yếu tố của BTTĐ, cho đến nay, không có nhiều nhóm thuốc có tác động rõ ràng lên quá trình này. Các thuốc kháng cholinergic và thuốc an thần thường được sử dụng nhằm chống nôn, tuy nhiên không có bằng chứng về tác dụng bù trừ tiền đình của chúng. Các thuốc kháng histamine được sử dụng từ lâu nhằm điều trị rối loạn tiền đình và cơ chế tác động của chúng hiện vẫn được nghiên cứu. Quá trình BTTĐ được thúc đẩy bởi histamine và có liên quan tới tăng giải phóng histamine trung ương cũng như sự thay đổi về mức độ biểu hiện thụ thể histamine H3 tại nhân tiền đình. Các tác nhân kháng thụ thể histamine H1 qua hàng rào máu não (như diphenhydramine, promethazine và dimenhydrinate) có tác dụng an thần cũng như ức chế tiền đình. Bởi vậy, chúng được xếp vào nhóm thuốc ức chế tiền đình thay vì bù trừ tiền đình. Hiệu quả chống chóng mặt của Flunarizine và Cinnarizine, hai thuốc chẹn kênh calci, cũng được xem là có liên quan tới cơ chế đối vận thụ thể H1.

Acetyl-DL-leucine ra đời và được sử dụng tại Pháp từ năm 1957 với vai trò là tiền chất của glutamate, giúp tăng cường dẫn truyền các tín hiệu thần kinh từ tiền đình của bên tổn thương về trung ương và thúc đẩy quá trình BTTĐ. Trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam, biệt dược Tanganil là chế phẩm Acetyl-DL-leucine dễ tiếp cận, chi phí phù hợp và cho thấy hiệu quả trong điều trị các triệu chứng rối loạn tiền đình.

Bên cạnh đó, phục hồi chức năng tiền đình thông qua các bài tập cũng góp phần kích thích thị giác và hệ thống thần kinh cảm giác thân thể, bổ khuyết

các thiếu hụt về thông tin tiền đình hướng tâm tại hệ thống tiền đình trung ương. Đồng thời, phục hồi chức năng tiền đình cũng tạo ra đáp ứng stress phù hợp, nhằm tăng cường tính mềm dẻo thần kinh.

BTTĐ là quá trình đóng vai trò quan trọng trong điều trị rối loạn tiền đình ngoại biên, là con đường thuận lợi đưa bệnh nhân trở lại với cuộc sống thường nhật. Hiểu rõ đặc điểm, cơ chế và các thuốc thúc đẩy quá trình BTTĐ, nổi bật là Acetyl-DL-leucine giúp bác sĩ thần kinh điều trị hiệu quả hơn tình trạng rối loạn tiền đình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dutia MB, Straka H. Vestibular Compensation and Plasticity. Binder MD, Hirokawa N, Windhorst U, eds. *Encyclopedia of Neuroscience*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009: 4186-4193. doi:10.1007/978-3-540-29678-2_6287.
2. Curthoys IS, Halmagyi GM. Vestibular compensation. *Advances in oto-rhino-laryngology*. 1999;55:82-110. doi:10.1159/000059059.
3. Curthoys IS. Vestibular compensation and substitution. *Current opinion in neurology*. 2000;13(1):27-30. doi:10.1097/00019052-200002000-00006.
4. Darlington CL, Dutia MB, Smith PF. The contribution of the intrinsic excitability of vestibular nucleus neurons to recovery from vestibular damage. *The European journal of neuroscience*. 2002;15(11):1719-1727. doi:10.1046/j.1460-9568.2002.02024.x.
5. Dieringer N. Activity-related postlesional vestibular reorganization. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1004:50-60.
6. Straka H, Vibert N, Vidal PP, Moore LE, Dutia MB. Intrinsic membrane properties of vertebrate vestibular neurons: function, development and plasticity. *Progress in neurobiology*. 2005;76(6):349-392. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.10.002.