

Các chất dẫn truyền thần kinh

PGS.TS Cao Phi Phong

- Đại cương nơ-ron, kênh ion, điện thế động và điện thế nghỉ, dẫn truyền qua xi-nap
- Chất dẫn truyền thần kinh: lịch sử, định nghĩa và tiêu chuẩn
- Cơ chế tác động chất dẫn truyền thần kinh
- Phân loại các chất dẫn truyền thần kinh: phân loại và các chất dẫn truyền thần kinh quan trọng
- Các chất dẫn truyền thần kinh và bệnh lý liên hệ

I. Đại cương

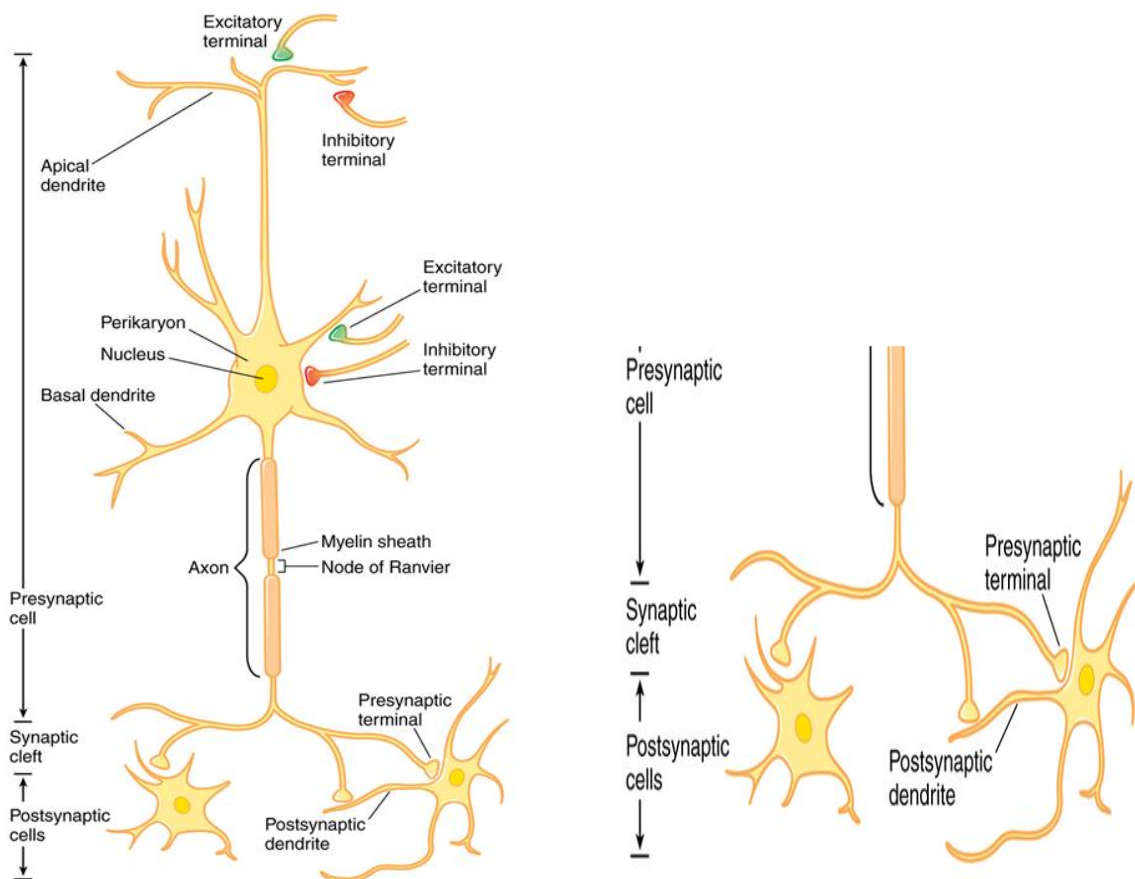
A. Tế bào thần kinh(nơ-ron)

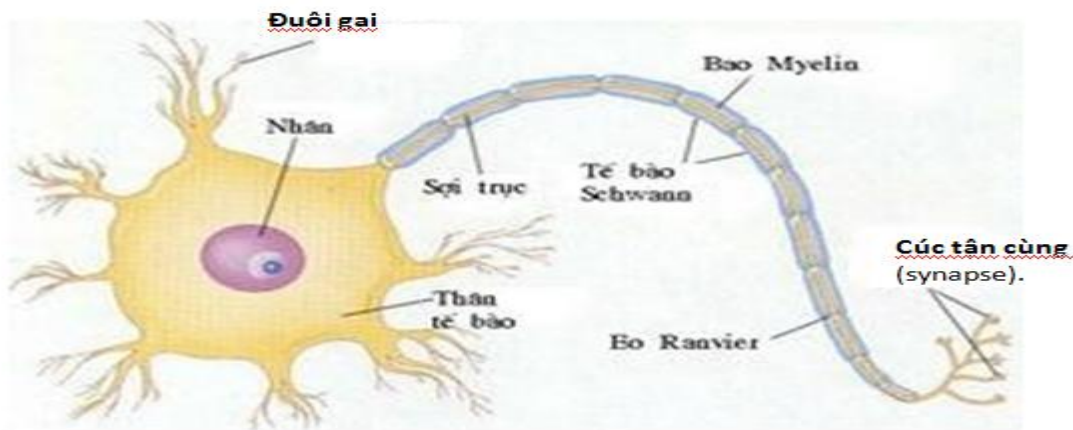
Nơ-ron: là đơn vị cấu tạo cơ bản của hệ thần kinh. Toàn bộ hệ thần kinh có khoảng 100 tỉ nơ-ron(10^{11}) và khoảng 100 nghìn tỉ (10^{14}) xi-nap thần kinh(synapse), mỗi nơ-ron gồm các bộ phận sau:

Thân nơron(cell body): là chỗ phình to của nơ-ron chứa bào tương, nhân và các bào quan: ribosome, thể Nissl, bộ máy Golgi, lysosome, các sắc tố, ty thể, ống vi thể, tơ thần kinh. Nơi nào tập trung nhiều thân nơ-ron thì tổ chức thần kinh có màu xám (ví dụ: vỏ não, các nhân xám dưới vỏ, chất xám tủy sống...). Thân nơ-ron có chức năng dinh dưỡng, có thể là nơi phát sinh xung động thần kinh và là nơi tiếp nhận xung động thần kinh từ nơi khác truyền đến nơ-ron.

Đuôi gai (dendrites): mỗi nơ-ron thường có nhiều đuôi gai, chia làm nhiều nhánh, bộ phận chủ yếu tiếp nhận xung động thần kinh truyền đến nơ-ron.

Sợi trục (axon): sợi trục và đuôi gai tạo nên dây thần kinh và chất trắng của hệ thần kinh, mỗi nơ-ron chỉ có một sợi trục, là bộ phận duy nhất dẫn truyền xung động thần kinh đi ra khỏi nơ-ron. Đường kính của các sợi trục từ 0,5 μm đến 22 μm . Vỏ của sợi trục (*axolemma*) có ở tất cả các sợi trục có myelin và không myelin. Bao myelin được hình thành do các tế bào Schwann, eo Ranvier (*Nodes of Ranvier*) là khoảng trống của bao myelin, khoảng cách giữa hai eo Ranvier dài khoảng 1,5 - 2 mm. Bao myelin được xem là chất cách điện, còn màng tại eo Ranvier lại có tính thấm cao đối với các ion, tạo điều kiện thuận lợi cho việc dẫn truyền hưng phấn theo sợi trục được nhanh chóng. Phần cuối sợi trục có chia nhánh, cuối mỗi nhánh có chỗ phình to ra gọi là cúc tận cùng. Cúc tận cùng là bộ phận của nơ-ron tham gia cấu tạo một cấu trúc đặc biệt gọi là xi-náp (synapse).





Sơ đồ cấu tạo nơ-ron (nguồn: Mescher AL, Junquera's Basic Histology: Text and Atlas, 12 Edition, the McGraw-Hill Companies)

B. Kênh ion

Sự vận chuyển qua màng tế bào liên quan đến 2 loại protein màng, đó là kênh và bơm. Kênh cho các ions đi qua theo chiều gradient nồng độ, vận chuyển thụ động hay khuếch tán có hỗ trợ. Kênh này không thể mở liên tục, thường xuyên đóng và chỉ mở ra khi có ligand gắn vào (ligand-gated) hoặc có sự thay đổi điện thế màng tế bào (voltage-gated). Những kênh ligand-gated, ví dụ thụ thể acetylcholine ở màng sau xi-nap, được mở ra bởi chất dẫn truyền thần kinh acetylcholine, còn những kênh voltage-gated Natri và Kali thì lại được mở ra bởi sự khử cực màng tế bào. Có 2 loại kênh ion, phân theo tác nhân làm mở cổng, đó là:

- Ligand/cAMP/cGMP gated ion channel
- Kênh ion cổng điện thế (Votaged gated ion channel)

Voltage gated: mở hay đóng kết quả thay đổi điện thế màng

- hầu hết tìm thấy dọc theo sợi trục và tận cùng sợi trục

Ligand gated: mở hay đóng kết quả gắn với neurotransmitter.

- Hầu hết tìm thấy ở thụ trạng(dendrites) và thân tế bào

C. Thụ thể

Thụ thể trung gian một số tác động quan trọng của tế bào qua nhiều cơ chế. Phân loại chính thụ thể chất dẫn truyền thần kinh bao gồm:

Ionotropic: Ligand-gated ion channels.

Metabotropic: G protein-coupled receptors hoạt động thông qua sứ giả thứ 2 (second messenger systems) bao gồm cyclic adenosine monophosphate (cAMP) và phosphoinositol cascades

Cả 2 thụ thể hoạt hóa bởi chất dẫn truyền thần kinh chuyên biệt. Khi ionotropic receptor được hoạt hóa, mở cổng cho phép ion như Na^+ , K^+ , hay Cl^- tràn vào. Ngược lại khi metabotropic receptor được hoạt hóa, một loạt biến cố trong tế bào được khởi động(triggered) có thể kết quả mở kênh ion nhưng phải liên hệ sứ giả hóa học thứ 2

D. Điện thế động và điện thế nghỉ

Tế bào loài động vật có vú, 98% K^+ ở trong tế bào, Na^+ thì ngược lại. Sự khác biệt về nồng độ đảm bảo cho 1 loạt quá trình sinh học xảy ra, được duy trì bởi bơm $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. Tuy nhiên, mặc dù chỉ có 2% K^+ hiện diện ngoài tế bào, nồng độ K^+ ngoại bào này đóng vai trò rất quan trọng duy trì điện thế nghỉ của màng tế bào. Sự đóng và mở của những kênh có cổng ion, bình thường đóng ở trong thái nghỉ, và mở đáp ứng lại với những thay đổi điện thế màng, tạo ra những gradient điện hoá học. Một xung thần kinh được tạo ra bởi một sóng khử cực/tái cực ngắn ngủi của màng, ngang qua tế bào thần kinh gọi là điện thế động.

Mọi thông tin đi vào và đi ra khỏi hệ thần kinh đều được truyền qua nơ-ron dưới dạng các xung động thần kinh. Các xung động này truyền đi theo

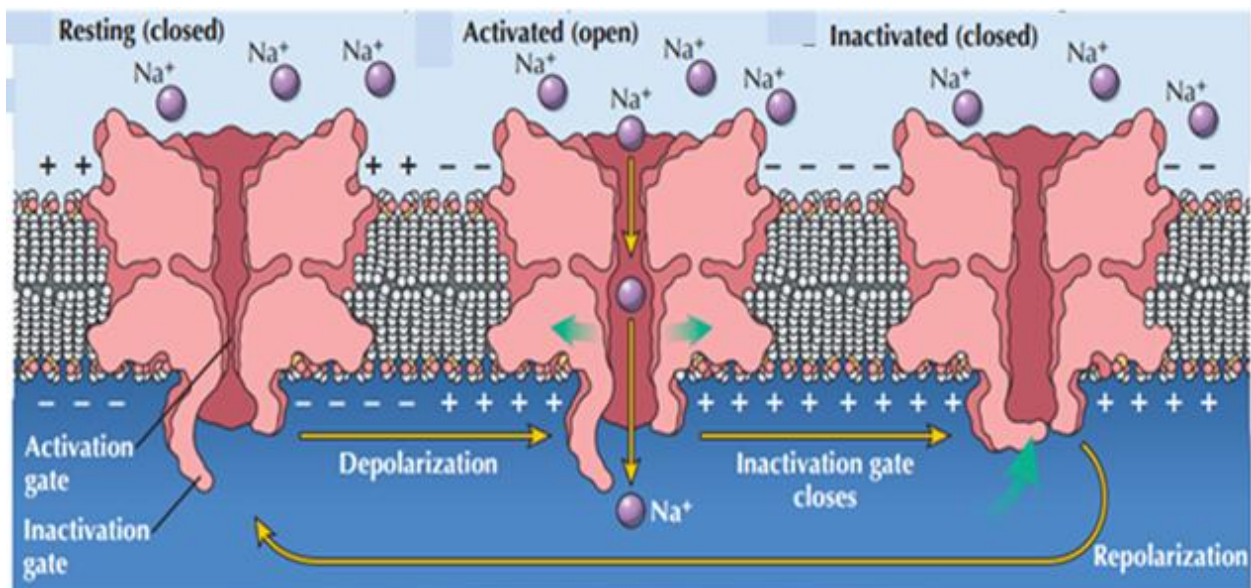
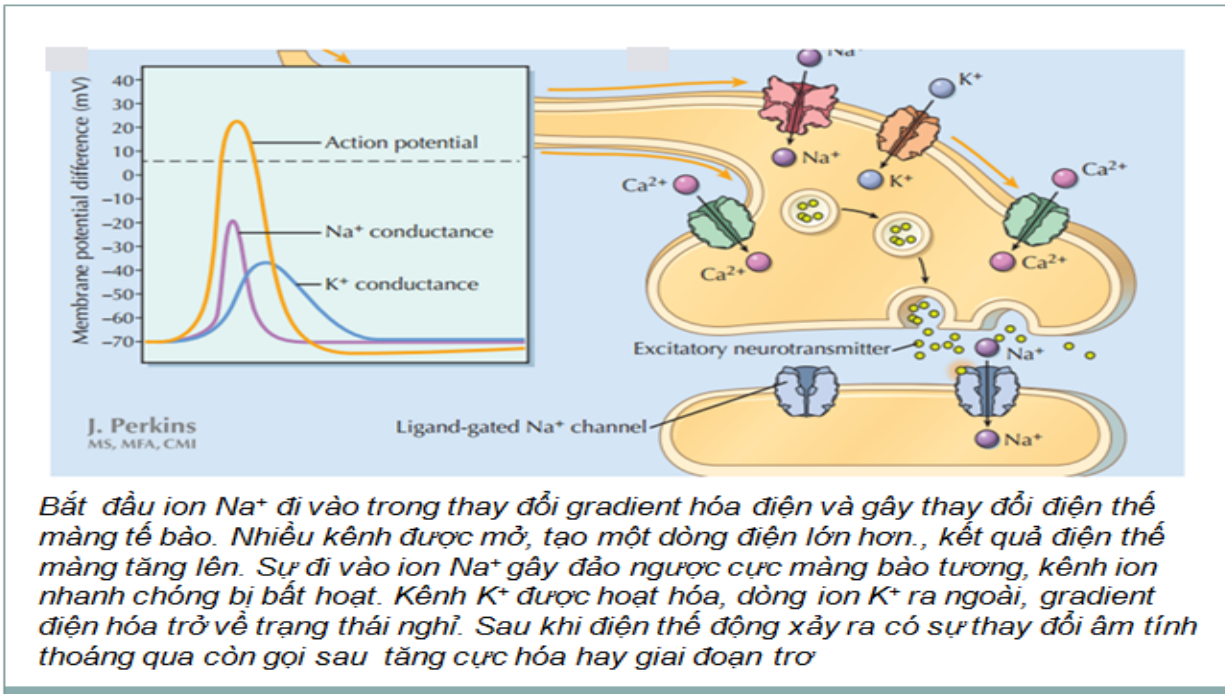
một chiều nhất định nhờ chức năng dẫn truyền của các xi-náp. Xung động thần kinh truyền đi trong nơ-ron theo cơ chế điện học còn ở xi-náp theo cơ chế hóa học.

Điện thế nghỉ của màng nơ-ron: ở trạng thái nghỉ, mặt trong và ngoài màng nơ-ron có sự phân bố 3 ion Na^+ , K^+ và Cl^- khác nhau (mmol/L):

	<i>Trong</i>	<i>Ngoài</i>
Na^+	15	150
K^+	150	5,5
Cl^-	9	125

Do bơm Na^+ và K^+ còn gọi là bơm sinh điện nằm ở trên màng tế bào, khi bơm hoạt động, 3 ion Na^+ được đưa ra ngoài trong khi chỉ có 2 ion K^+ đi vào bên trong. Sự phân bố khác biệt làm mặt trong màng nơ-ron có điện thế thấp hơn mặt ngoài 70mV và gọi là điện thế nghỉ (-70mV).

Điện thế động của màng nơ-ron: khi có một kích thích đủ ngưỡng tác động lên màng nơ-ron, tại điểm kích thích, tính thấm của màng đối với Na^+ tăng lên, luồng Na^+ ồ ạt đi vào làm điện thế bên trong màng tăng lên cao hơn điện thế bên ngoài 35mV và được gọi là điện thế động (+35mV). Điện thế động vừa xuất hiện thì lập tức được truyền đi trong nơ-ron theo cơ chế như sau: Khi một điểm trên màng nơ-ron bị kích thích thì tại đó chuyển sang điện thế động (+35mV) trong khi những điểm ở gần đó vẫn ở trong tình trạng điện thế nghỉ (-70mV). Vì vậy có sự chênh lệch về điện thế và trở thành tác nhân kích thích những điểm xung quanh chuyển sang điện thế động, tiếp tục kích thích các điểm kế tiếp. Cứ như vậy, điện thế động được truyền đi khắp nơ-ron và được gọi là sự dẫn truyền xung động thần kinh. Tuy nhiên, luồng xung động thần kinh chỉ truyền đến các đuôi gai.

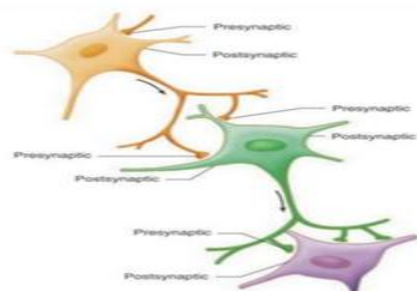
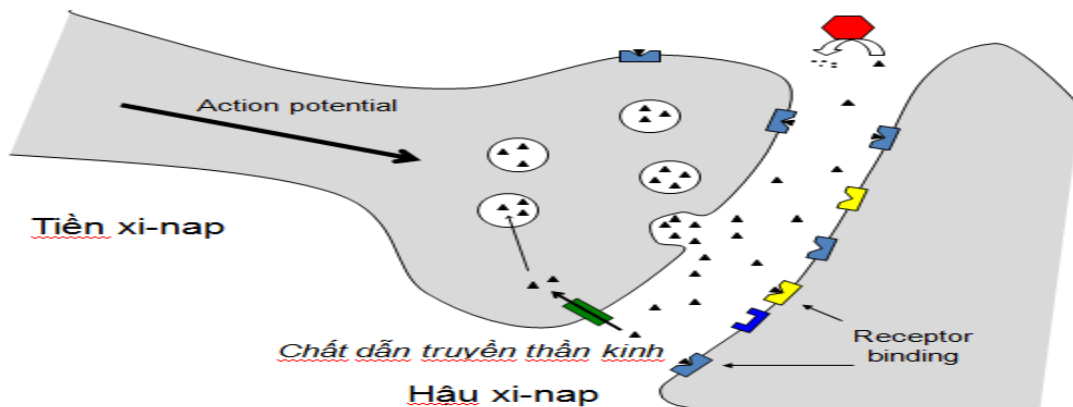


Ba trạng thái kênh sodium, 1. Trong trạng thái nghỉ, không có dòng ion xảy ra do đóng cổng hoạt hóa. 2. Khi màng tế bào bắt đầu khử cực hoạt hóa mở kênh và dòng ion xảy ra. 3. khi tế bào khử cực, cổng bất hoạt đóng và không lâu dòng ion xảy ra. Chỉ khi tế bào hồi cực làm kênh sodium trở về trạng thái nghỉ

(Nguồn: Frank H. Netter MD: The Netter collection of medical illustrations, Nervous System, Part 1-Brain, 2nd Edition, Volume 7)

E. Dẫn truyền qua xi-nap

Cúc tận cùng (*terminal button*): Khi một nơ-ron được kích thích, một xung thần kinh sẽ di chuyển thông qua sợi trục cho đến cúc tận cùng. Giữa điểm kết thúc của sợi trục gửi tín hiệu và nơ-ron nhận tín hiệu, có một khoảng nhỏ được gọi là xi-nap. Ở cúc tận cùng của sợi trục (tiền xi-nap) có các nang nhỏ chứa chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitter). Các chất dẫn truyền thần kinh là những chất hóa học cho phép các nơ-ron gửi tín hiệu qua khe xi-nap tới nơ-ron khác hay các cơ quan đích (hậu xi-nap). Màng hậu xi-nap có các thụ thể (receptors). Các thụ thể đã được cấu hình sẵn, do đó chỉ có một vài chất dẫn truyền thần kinh nhất định là khớp với chúng. Khi một chất dẫn truyền thần kinh khớp với một thụ thể, một "thông điệp" có thể được gửi tới nơ-ron nhận (hậu xi-nap).



Hậu synapse

Cơ → cơ cơ

Nơron → điện thế động

Tuyến → bài tiết

Sơ đồ xi-nap thần kinh, (nguồn: Mescher AL, Junquera's Basic Histology: Test and Atlas, 12 Edition, the McGraw-Hill Companies)

II. Chất dẫn truyền thần kinh

A. Lịch sử

Đầu thế kỉ 20, các nhà khoa học vẫn cho rằng phần lớn sự liên lạc giữa các xi-náp trong não là do điện. Ramony Cajal (1852–1934) khảo sát mô học phát hiện ra giữa các nơ-ron có một khe hở rộng từ 20 đến 40 nm, ngày nay gọi là khe xi-nap. Sự tồn tại của khe hở này dẫn đến suy đoán rằng sự liên lạc giữa các xi-náp diễn ra là do các tín hiệu hóa học được truyền qua khe xi-náp. Năm 1921 nhà dược lí học người Đức Otto Loewi (1873–1961) xác nhận rằng các nơ-ron có thể liên lạc với nhau bằng cách giải phóng các chất hóa học. Ngoài ra, Otto Loewi được xem là người đã phát hiện ra acetylcholine(ACh) chất dẫn truyền thần kinh đầu tiên

B. Định nghĩa chất dẫn truyền thần kinh

Chất dẫn truyền thần kinh là chất hóa học nội sinh có nhiệm vụ dẫn truyền các tín hiệu qua tiếp hợp thần kinh (xi-nap) đến tế bào đích, các chất dẫn truyền được chứa trong túi, tập trung thành nhóm ở đầu tận cùng của sợi trục, vùng tiền xi-nap. Sự phóng thích các chất dẫn truyền thần kinh và khuếch tán qua khe xi-nap gắn vào thụ thể chuyên biệt nằm trên màng hậu xi-nap thường theo sau điện thế động được truyền đến xi-nap và ngay cả khi không có kích thích điện

C. Tiêu chuẩn chất dẫn truyền thần kinh

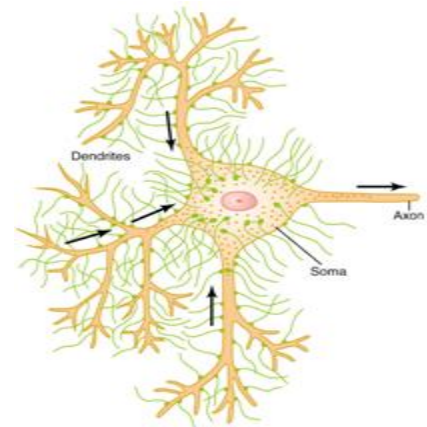
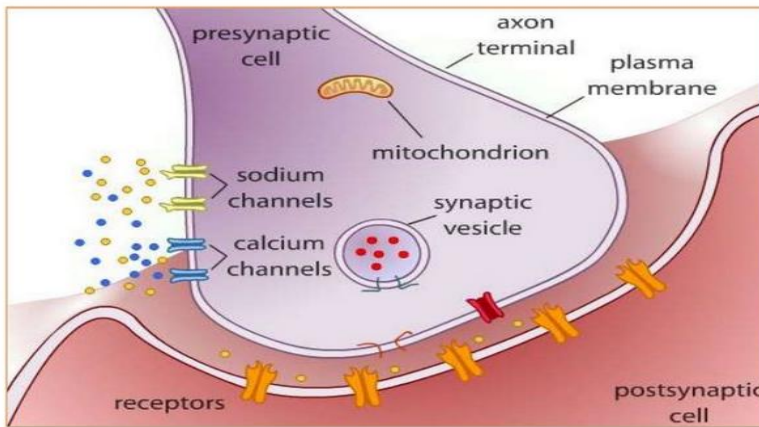
Một chất hóa học được xem là một chất dẫn truyền thần kinh nếu chúng thỏa mãn các điều kiện sau:

- Có các tiền chất hoặc/và các enzym tổng hợp của chất đó trên vùng tiền xi-nap
- Chất đó có mặt trong thành phần của vùng tiền xi-nap.
- Kích thích thần kinh gây phóng thích chất dẫn truyền
- Chất đó có mặt trong nơ-ron tiền xi-nap với một lượng đủ để tác động lên nơ-ron hậu xi-nap.

- Có các thụ thể của chất đó nằm ở vùng hậu xi-nap.
- Có một cơ chế hóa sinh để làm bất hoạt chất đó.
- Các thuốc làm giảm kích thích thần kinh cũng làm giảm tác động dẫn truyền tương tự

III. Cơ chế tác động của chất dẫn truyền thần kinh

Chất dẫn truyền thần kinh đi từ tiền xi-nap đến hậu xi-nap, thụ thể liên kết với kênh ion và enzyme, hoạt động trong vài phần nghìn giây. Tác động trên cả receptor tiền và hậu xi-nap



Khe xi-nap, thụ thể ở màng hậu xi-nap, (nguồn: Mescher AL, Junquera's Basic Histology: Test and Atlas, 12 Edition, the McGraw-Hill Companies)

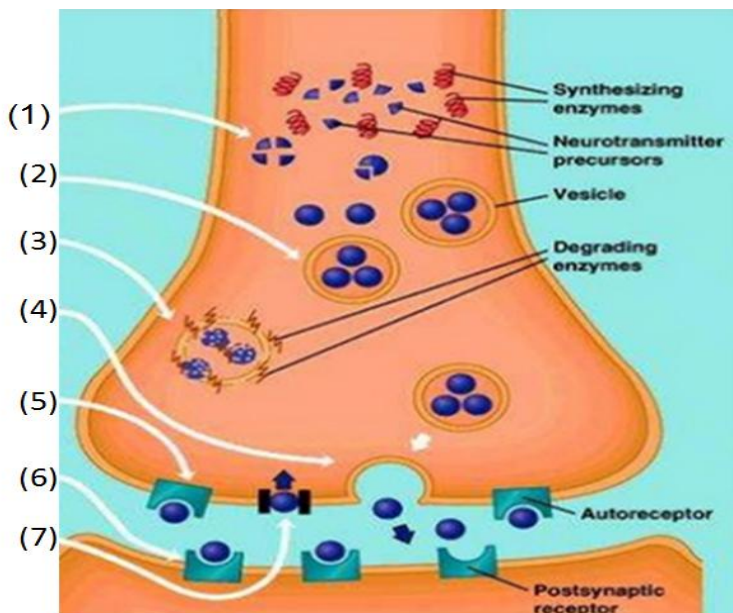
Chất DTTK nối kết với thụ thể màng hậu xi-nap có thể tạo ra tín hiệu điện kích thích hay ức chế (EPSP hay IPSP). Tác động tùy thuộc vào ion qua màng tế bào nhiều hay ít và kéo dài bao lâu và kênh chọn lọc (Na^+ selective, K^+ selective hay Cl^- selective)

A. Các giai đoạn của chất dẫn truyền thần kinh

Bảy giai đoạn:

- (1) Chất dẫn truyền được tổng hợp từ tiền chất dưới tác động của enzymes
- (2) Được chứa trong túi

- (3) Các phân tử dẫn truyền thần kinh được thoát ra từ các túi bị phá hủy bởi các enzymes
- (4) Điện thế động làm túi nóng chảy ra ở xi-nap và phóng thích dẫn truyền thần kinh
- (5) Một số nối kết thụ thể tự động và ức chế phóng thích chất dẫn truyền thần kinh tiếp theo sau
- (6) Phần còn lại nối với recptor hậu xi-nap
- (7) Chất dẫn truyền thần kinh phóng thích mất hoạt động cả bởi sự tái hấp thu hay thoái hóa bởi enzyme



Một vài cơ chế tác động của thuốc

Thuốc tác dụng đồng vận

- (1) Tăng tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh(gia tăng tiền chất)
- (2) Tăng chất dẫn truyền thần kinh bởi phá hủy enzymes thoái hóa
- (3) Tăng phóng thích chất dẫn truyền thần kinh(DTTK) ở cúc tận cùng
- (4) Kết nối thụ thể tự động và chặn tác dụng ức chế phóng thích chất DTTK
- (5) Kết nối thụ thể hậu xi-nap và cả hoạt hóa hay gia tăng tác động của chất DTTK

(6) Chẹn bất hoạt chất DTTK bởi ức chế tái hấp thu hay thoái hóa

C. Thuốc tác dụng đối vận

(1) Thuốc ức chế tổng hợp chất DTTK (như phá hủy tổng hợp các enzymes)

(2) Thuốc gây rò ra các chất DTTK từ các túi và phá hủy bởi các enzymes thoái biến

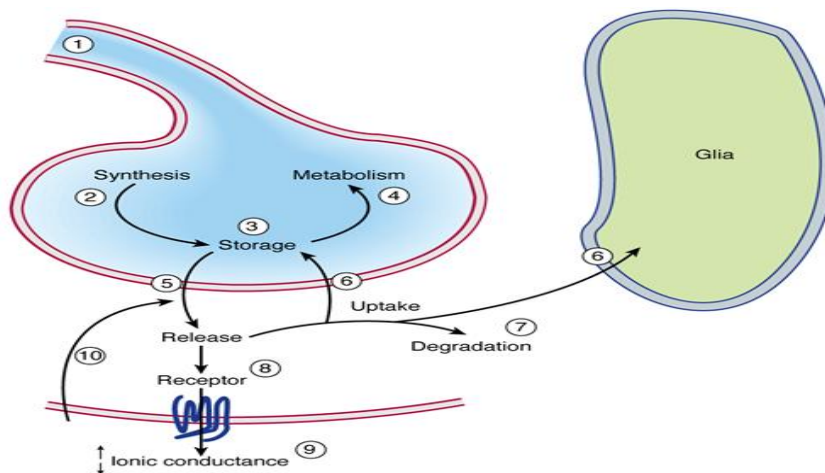
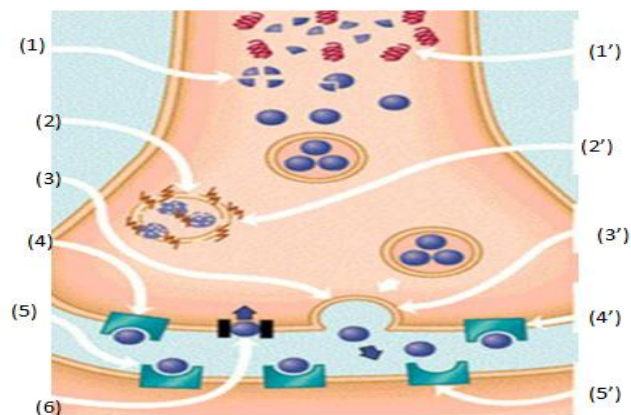
(3) Thuốc chẹn phóng thích chất DTTK từ cúc tận cùng (terminal buttons)

(4) Thuốc hoạt hóa các autoreceptor và ức chế phóng thích chất DTTK

(5) Thuốc chẹn thụ thể, kết nối thụ thể hậu xi-nap và chẹn tác động của chất DTTK

Tác dụng đồng vận

Tác dụng đối vận



Sơ đồ chuyển hóa chất DTTK,

IV. Phân loại chất dẫn truyền thần kinh

A. Phân loại theo nhóm

Có nhiều cách phân loại chất dẫn truyền thần kinh, phổ biến là chia ra làm các acide amin, các peptide và monoamin, các nhóm lớn của chất dẫn truyền thần kinh:

- **Các acide amin:** glutamate, aspartate, D-serin, acide gamma aminobutyric(GABA), glycin
- **Các monoamin và các amin có nguồn gốc sinh vật khác(biogenic amin):** dopamin(DA), norepinephrine(NE), epinephrine (adrenalin), histamin, serotonin (SE, 5-HT)
- **Các peptid:** somatostatin, chất P, các peptid opioid
- **Các chất khác:** acetylcholin(ACh), adenosin, anandamid, nitric oxid ...

Ngoài ra, trên 50 peptid có hoạt tính thần kinh đã được phát hiện, và số lượng trên vẫn còn tiếp tục tăng. Trong đó nhiều chất được giải phóng đồng thời với một chất dẫn truyền phân tử nhỏ, nhưng phần lớn các trường hợp peptid mới là chất dẫn truyền chính tại xi-náp. Beta- endorphin là một chất dẫn truyền thần kinh đặc trưng, nó tham gia vào các phản ứng có tính đặc hiệu cao với các thụ thể opioid hệ thần kinh trung ương.

Các ion đơn nguyên tử, như kẽm được giải phóng từ xi-náp, đôi khi cũng được xem là chất dẫn truyền thần kinh, cũng giống như các phân tử khí như nitric oxid (NO), hydro sulfur (H_2S), và carbon monoxid (CO). Các chất trên không phải là các chất dẫn truyền thần kinh do chúng được giải phóng từ đầu tận cùng sợi trục, nhưng chúng không được đóng gói trong các túi.

Chất dẫn truyền phổ biến nhất là glutamate, là một chất kích thích tại hơn 90% các xi-náp trong bộ não người. Đứng thứ hai là GABA, là chất ức chế tại hơn 90% các xi-náp không dùng glutamate làm chất dẫn truyền. Mặc dù các chất dẫn truyền khác có mặt tại các xi-náp ít hơn, chúng có thể có chức năng rất quan trọng. Phần lớn các thuốc có tác động đến tâm thần (psychoactive drug) phát huy tác dụng bằng cách thay đổi các hoạt động của một vài hệ thống các chất dẫn truyền thần kinh, thường là tác động

qua các chất dẫn truyền khác glutamat và GABA. Các thuốc gây nghiện (addictive drug) như cocaine và amphetamine phát huy tác dụng của chúng chủ yếu lên hệ dopamin. Các thuốc gây nghiện họ opiate phát huy tác dụng của chúng tương tự như các peptid opioid, tức là tham gia điều hòa lượng dopamin.

B. Phân loại theo sinh hóa

- ***Các chất DTTK phân tử nhỏ (tác dụng nhanh & đáp ứng cấp tính)***

Nhóm 1: Acetylcholine (ACh)

Nhóm 2: Biogenic amine

- + Catecholamin: epinephrine, norepinephrine, dopamine

- + Serotonine

- + Histamine

Nhóm 3: Các chất DTTK Amino acid

- + Gamma-aminobutyric acid(GABA)

- + Glycine

- + Glutamate

- + Aspartate

Nhóm 4: Nitrous oxide

- ***Các chất DTTK Neuropeptide (tác dụng chậm & hiệu quả kéo dài)***

- + Các peptides hoạt động thần kinh(neuroactive)

- + Các peptide tuyến yên

- + Các peptide tác động trên ruột và não
- + Các peptide thần kinh(neuropeptides) từ các mô khác

C. Phân loại theo sinh lý:

Chất kích thích và chất ức chế: một chất dẫn truyền thần kinh có tác dụng trực tiếp duy nhất là kích hoạt một hoặc nhiều loại thụ thể. Tác dụng này lên tế bào sau xi-náp phần lớn phụ thuộc vào loại thụ thể chịu tác dụng. Các thụ thể quan trọng nhất của một số chất dẫn truyền thần kinh (như glutamate) chỉ có tác dụng kích thích, làm tăng khả năng làm cho tế bào đích phát ra một điện thế động. Các thụ thể quan trọng nhất của các chất dẫn truyền thần kinh khác (như GABA) chỉ có tác dụng ức chế (mặc dù có bằng chứng cho thấy GABA có tác dụng kích thích trong giai đoạn phát triển sớm của não). Các chất dẫn truyền thần kinh khác, như acetylcholin, vừa có thụ thể kích thích vừa có thụ thể ức chế; và có một số loại thụ thể gây ra các tác động lên tế bào sau xi-náp để hoạt hóa các con đường chuyển hóa phức tạp mà không rõ có tác động kích thích hay ức chế. Do đó, việc phân loại một chất dẫn truyền thần kinh là kích thích hay ức chế rất hay được sử dụng.

- **Chất DTTK kích thích**

- + Acetylcholine
- + Aspartate
- + Dopamine
- + Histamine
- + Norepinephrine , epinephrine
- + Glutamate
- + Serotonin

Tác động:

Trên nơ-ron: điện thế động

Trên cơ: co cơ

Trên các tuyến: bài tiết

Trên hệ thần kinh trung ương: khử cực màng hậu xi-nap
(depolarization of postsynaptic membrane(EPSP))

- **Chất DTTK ức chế**

+ GABA

+ Glycine

Tác động: giảm hay chẹn hoạt động tế bào hậu xi-nap

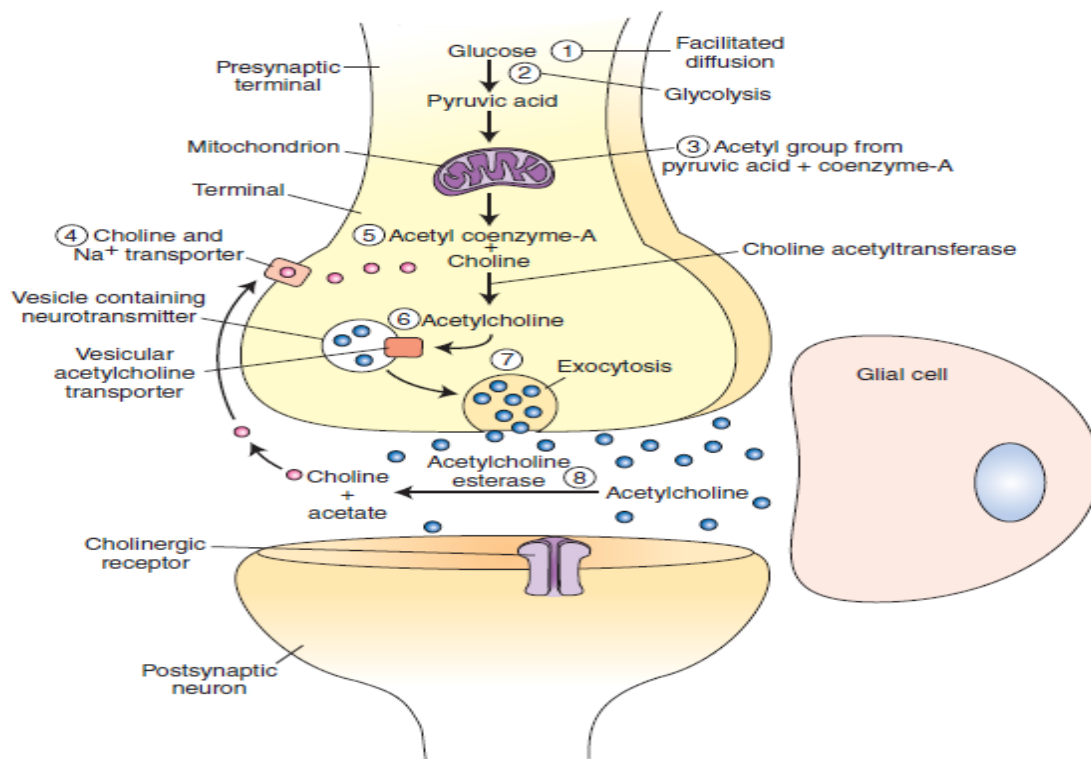
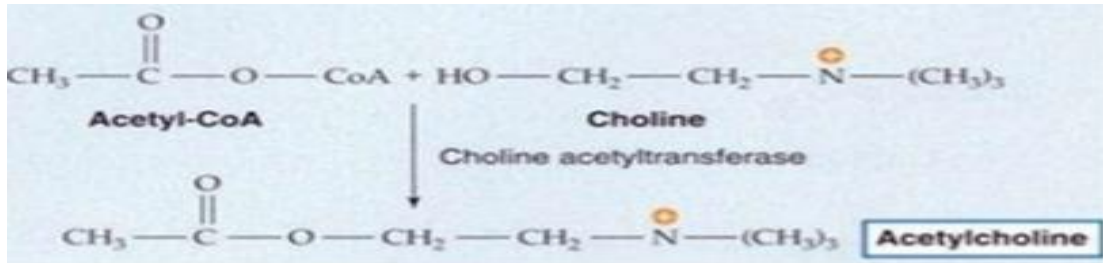
Trên hệ thần kinh trung ương: tăng sự phân cực màng hậu xi-nap
(hyperpolarization of postsynaptic membrane (IPSP))

D. Các chất dẫn truyền thần kinh quan trọng

Neurotransmitter Molecule	Derived From	Site of Synthesis
Acetylcholine	Choline	CNS, parasympathetic nerves
Serotonin <i>5-Hydroxytryptamine (5-HT)</i>	Tryptophan	CNS, chromaffin cells of the gut, enteric cells
GABA	Glutamate	CNS
Histamine	Histidine	hypothalamus
Epinephrine <i>synthesis pathway</i>	Tyrosine	adrenal medulla, some CNS cells
Norpinephrine <i>synthesis pathway</i>	Tyrosine	CNS, sympathetic nerves
Dopamine <i>synthesis pathway</i>	Tyrosine	CNS
Nitric oxide, NO	Arginine	CNS, gastrointestinal tract

Acetylcholine:

1. Tổng hợp và hấp thu



Nguồn: Allan Siegel, Hreday N. Sapru: Essential neuroscience, Third Edition, Copyright © 2015 Lippincott Williams & Wilkins

2. Sự phân bố

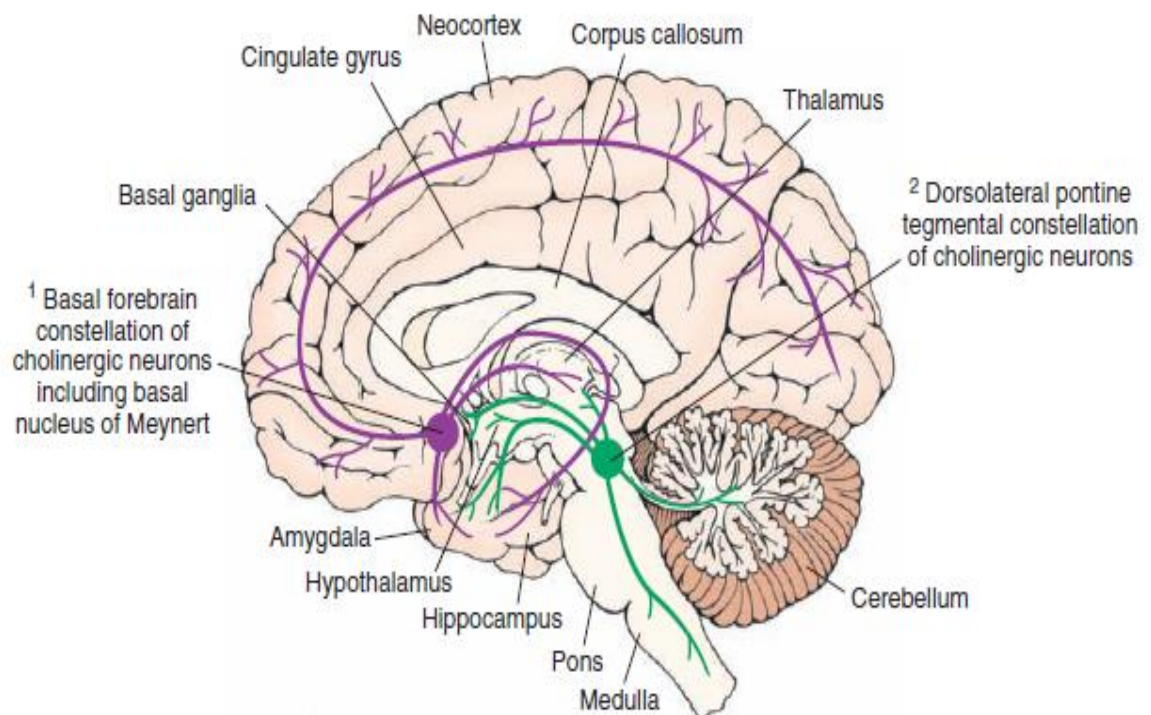
Hệ thần kinh trung ương

Hai nhóm lớn tế bào cholinergic:

(1) Cholinergic neurons ở nền não trước (basal forebrain constellation)

Bao gồm basal nucleus Meynert, cung cấp đến toàn bộ neocortex, amygdale, hippocampus và thalamus. Medial septal nuclei cung cấp đến cerebral cortex, hippocampus và amygdala

(2) Cholinergic neurons ở lưng bên chỏm não của cầu não (dorsolateral tegmentum of the pons) Phóng chiếu đến basal ganglia, thalamus, hypothalamus, medullary reticular formation, và deep cerebellar nuclei.



Nguồn: Allan Siegel, Hreday N. Sapru: Essential neuroscience, Third Edition, Copyright © 2015 Lippincott Williams & Wilkins

Hệ thần kinh ngoại biên

Tất cả somatic motoneurons và preganglionic neurons của autonomic nervous system chứa acetylcholine:

- + Trong tiếp hợp thần kinh cơ
- + Hạch sympathetic và parasympathetic hệ thần kinh tự động

- + Phân hủy bởi Acetylcholine esterase (AChE)
- + "Cholinergic" nơ-ron có ChAT enzyme (choline acetyl transferase)

3. Sinh lý và lâm sàng

Cholinergic neurons ở dorsolateral tegmentum cầu não:

- + Điều hòa hoạt động forebrain trong chu kỳ ngủ và thức tỉnh (cycles of sleep and wakefulness)

Cholinergic neurons ở basal forebrain:

- + Học tập và trí nhớ (learning and memory), liên quan **Alzheimer's disease**

(trong bệnh này neural atrophy, đặc biệt cortex và hippocampal formation. BN memory loss, personality change và dementia. Mất cholinergic neurons trong basal nucleus Meynert và ACh trong vỏ não của bn này)

Cholinergic neurons ở ngoại biên:

- + Tác dụng dẫn mạch, ức chế tim, nhu động ruột, co đồng tử, cơ detrusor bàng quang, bài tiết tuyến mồ hôi, tuyến lệ...

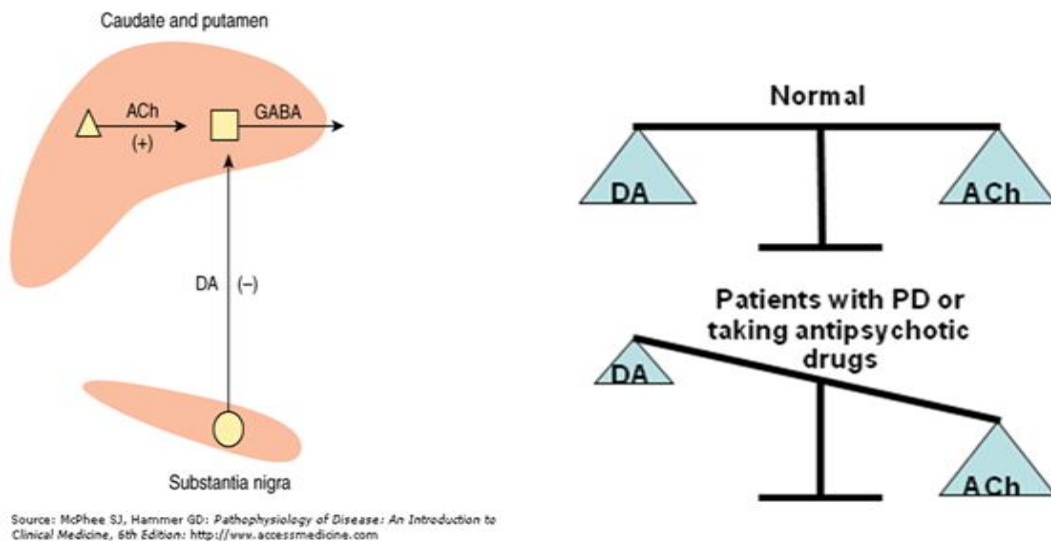
Thụ thể và dược lý

Anticholinergics:

- Dùng điều trị rối loạn vận động (benztropine for Parkinsonian symptoms) nhưng có thể gây: cognitive impairment. Side effects bao gồm accommodation paresis, drowsiness, dry mouth, difficulty urinating, constipation, trong trường hợp nặng tachycardia, hypertension, hyperthermia và delirium. Kiểm soát tiền đình (scopolamine patch: say sóng (motion sickness)

Acetylcholinesterase inhibitors:

Điều trị myasthenia gravis và Alzheimer disease, bao gồm: reversible inhibitors, như pyridostigmine và physostigmine, cũng như irreversible inhibitors, như organophosphates và nerve gas. Có thể gây cơn cholinergic crisis đặc điểm sweating, salivation, bronchial secretions, và miosis, cũng như flaccid paralysis và respiratory failure. Ức chế acetylcholinesterase trong Alzheimers disease (Basal forebrain đến cortex/hippocampus)



(Nguồn: McPhee SJ, Hammer GO. Pathophysiology of disease: An Introduction to Clinical Medicine, 6th Edition)

Amino acids kích thích: (Excitatory amino acids)

Glutamate,

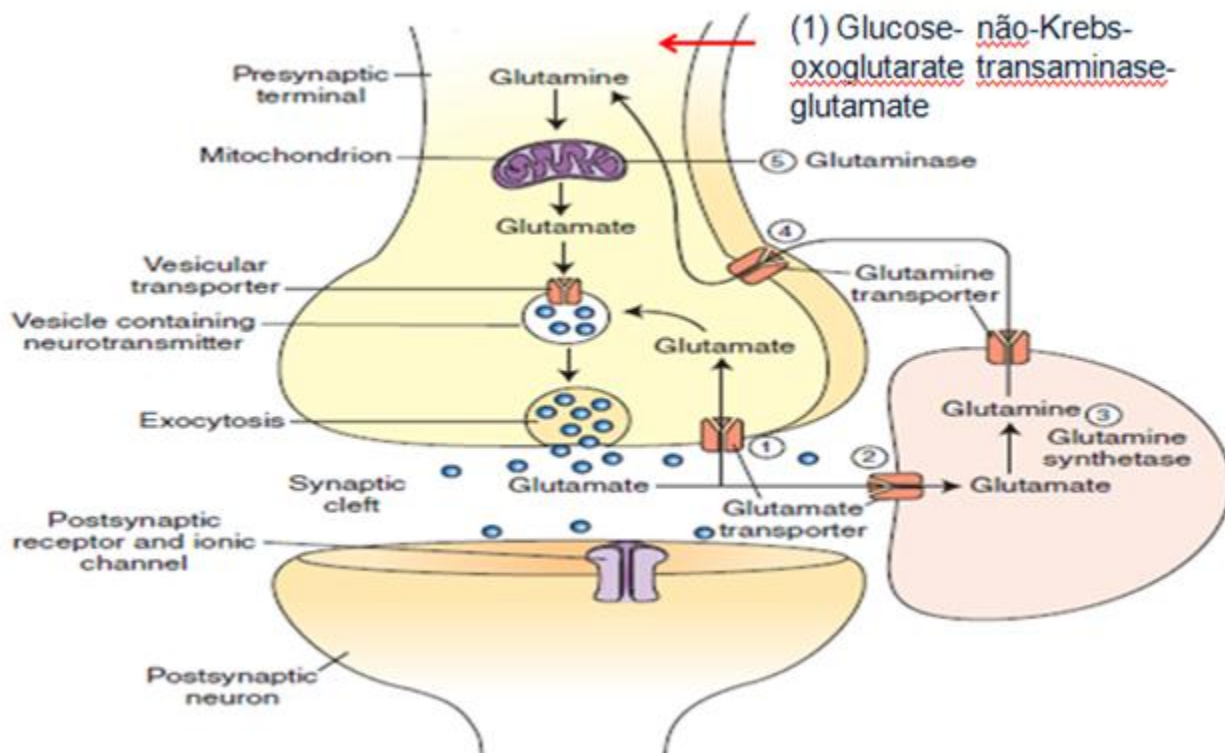
Tổng hợp và hấp thu

- + Glutamate chất DTTK 75-80% các xi-nap hệ thần kinh trung ương
- + Glutamate tổng hợp trong não 2 cơ chế:

(1) glucose thẩm thấu vào nơ-ron và biến dưỡng theo chu trình Krebs, alpha-oxoglutarate được tạo ra và transaminated bởi alpha -oxoglutarate transaminase thành lập glutamate.

(2) tái hấp thu glutamate và glutamin từ glia

+ Hoạt động cuối cùng là vận chuyển vào nơ-ron tiền xi-nap hay thần kinh đệm (astrocytes) thông qua excitatory amino acid transporters (EAATs)



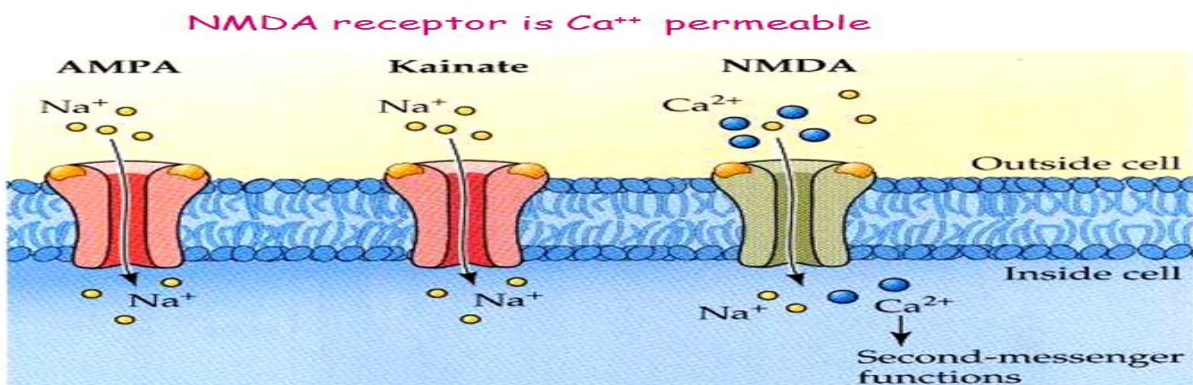
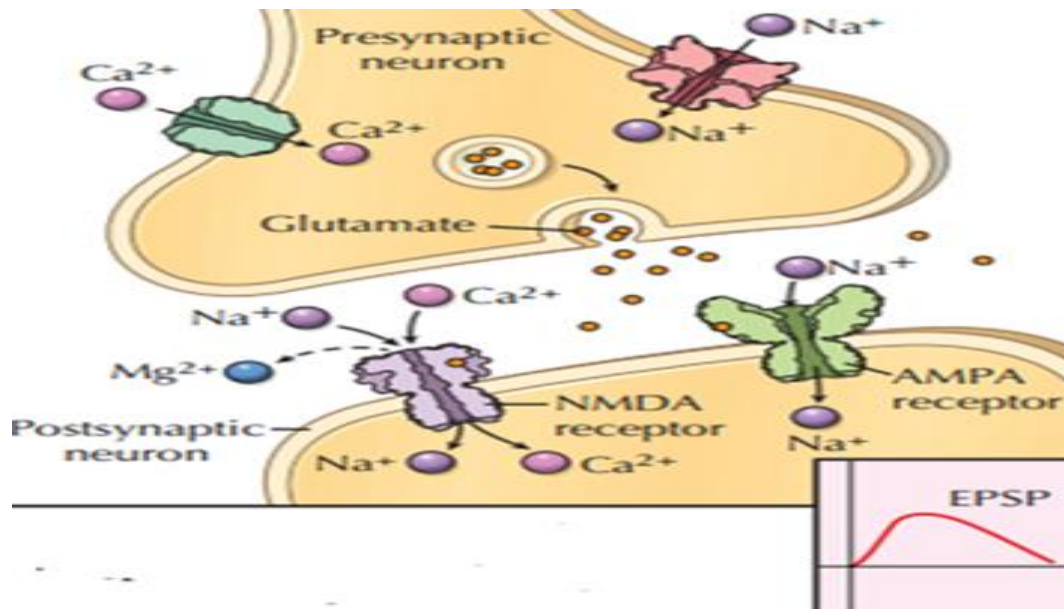
Nguồn: Allan Siegel, Hreday N. Sapru: *Essential neuroscience*, Third Edition, Copyright © 2015 Lippincott Williams & Wilkins

Phân bố

Glutamate phóng thích qua khe xi-náp tác động thụ thể AMPA và NMDA,

+ Mở kênh AMPA cho phép sự đi vào ion Na^+ khử cực màng tế bào và điện thế qua màng tế bào hướng về dương tính.

- + Với khử cực, phóng thích Mg^{2+} từ thụ thể NMDA cho phép ion Na^+ và Ca^{2+} vào trong neuron sau xi- náp.
- + Điện thế kích thích sau xy náp được tạo ra (Excitatory postsynaptic potentials, EPSP)



(Nguồn: Frank H. Netter, MD: The Netter collection of medical illustrations, Nervous System, Part 1-Brain, 2nd Edition, Volume 7)

Sinh lý và lâm sàng

Glutamate chất dẫn truyền nhiều chu trình trong não:

- + Amino acids kích thích: học tập, trí nhớ và vận động

+ Glutamate gây bệnh lý tk mãn tính: amyotrophic lateral sclerosis [ALS] còn gọi Lou Gehrig's disease (cơ chế chưa rõ ?).

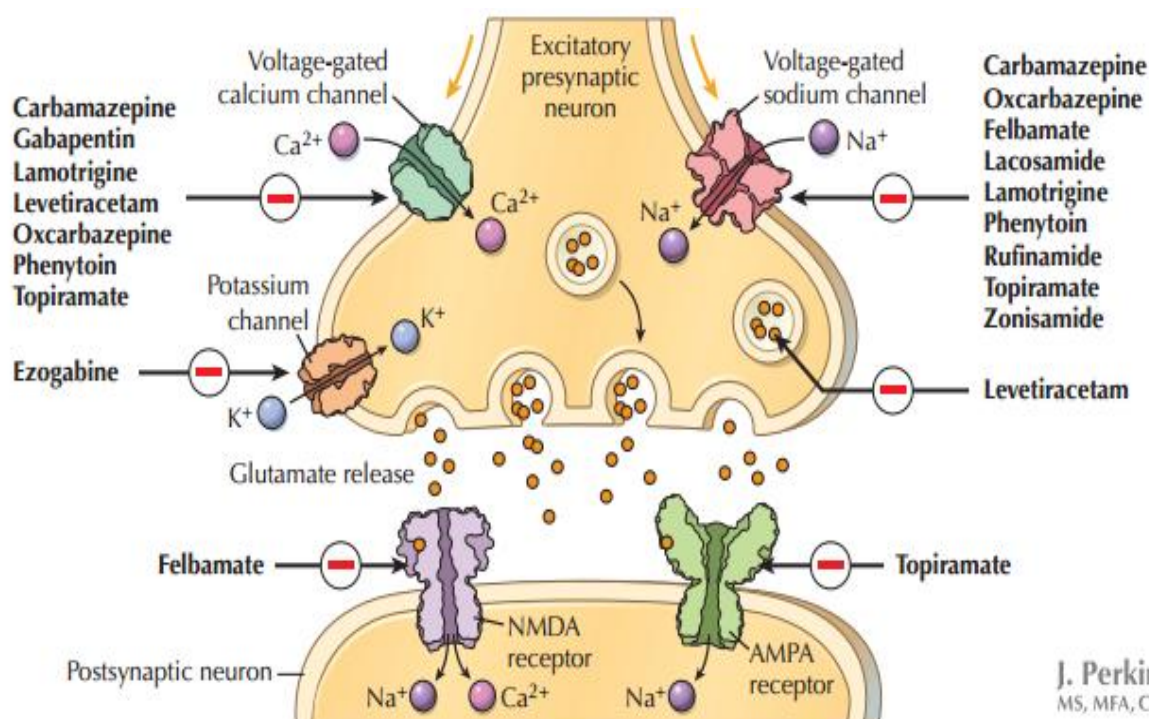
+ Tác động kéo dài amino acids kích thích làm tổn thương và chết nơ-ron, excitotoxicity trong sinh lý bệnh đột quỵ và bệnh lý thoái hóa thần kinh

(Antagonists Glutamate receptor giúp ngưng chết nơ-ron sau đột quỵ)

+ Glutamate receptor antagonists: trong điều trị động kinh (thí dụ, lamotrigine và gabapentin).

+ Memantine: noncompetitive NMDA receptor antagonist phòng ngừa excitotoxicity qua ức chế kéo dài calcium đi vào trong tế bào, dùng trong điều trị bệnh Alzheimer trung bình đến nặng

+ Riluzole: NMDA receptor antagonist kéo dài sống sót trong amyotrophic lateral sclerosis (ALS).



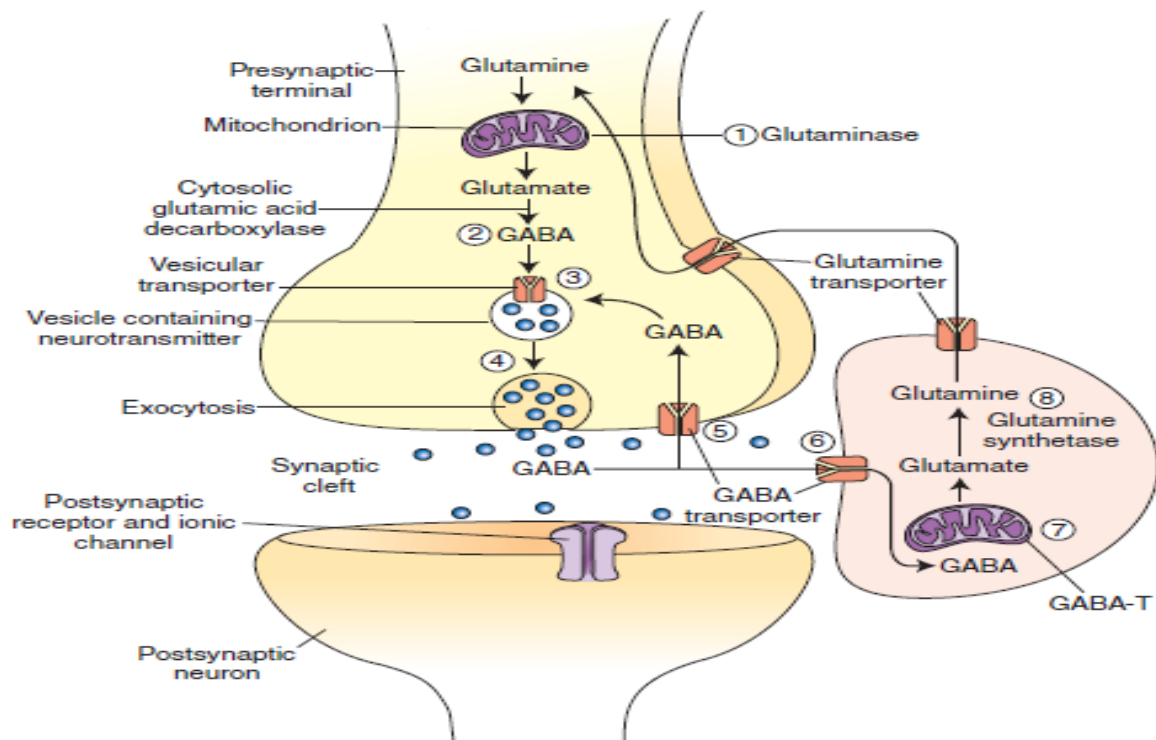
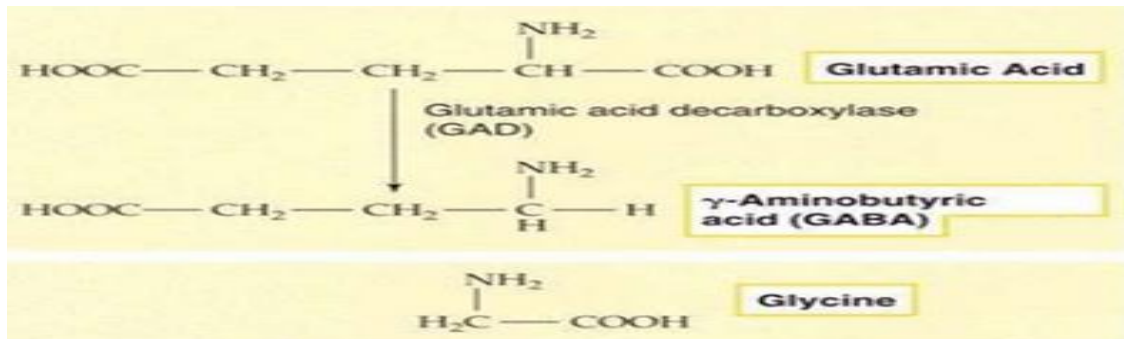
Các thuốc chống động kinh tác động trên glutamate (Nguồn: Frank H. Netter, MD: The Netter collection of medical illustrations, Nervous System, Part 1-Brain, 2nd Edition, Volume 7)

Amino Acids ức chế:

- Gamma Aminobutyric Acid
- Glycine

GABA (Gamma Aminobutyric Acid):

Tổng hợp và hấp thu

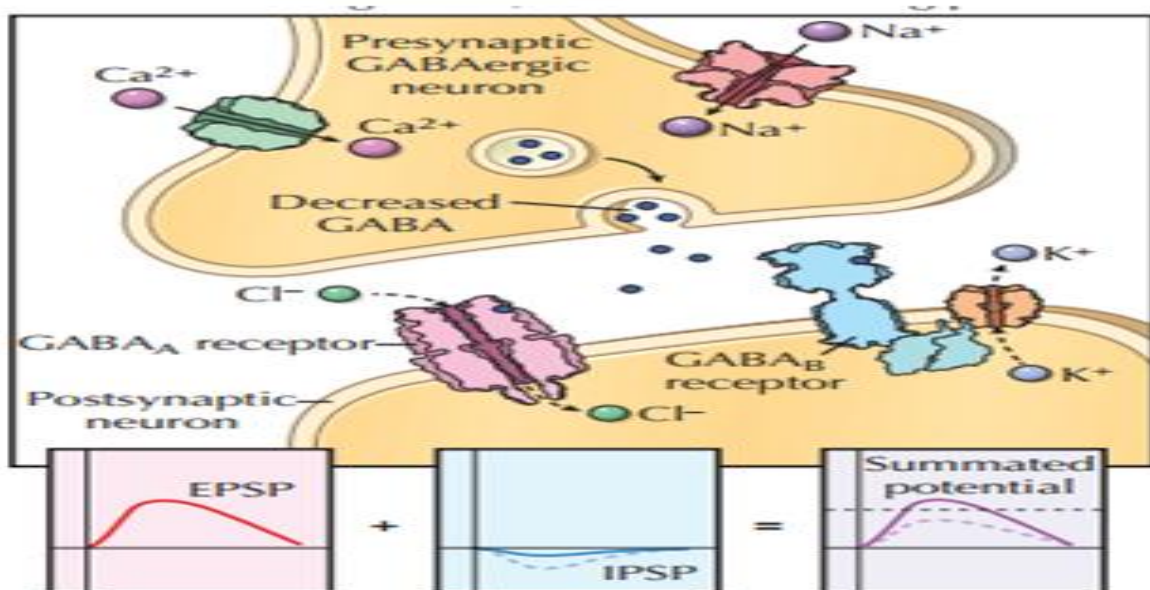


Phân bố

- + GABA tập trung nhiều trong não và tủy sống nhưng không có ở thần kinh ngoại biên và mô ngoại biên.
- + Không như glutamate, GABA không là chất biến dưỡng thiết yếu (essential metabolite) và không kết hợp protein
- + Chất dẫn truyền ức chế thần kinh chính trong hệ tk trung ương, cùng với glycine (chất ức chế tìm thấy ở thân não và tủy sống).
- + Hai loại receptors:

(1) $GABA_A$ — sau xi-nap, vị trí chuyên biệt, liên kết kênh Cl^-

(2) $GABA_B$ — autoreceptors tiền xi-nap, giảm phóng thích dẫn truyền qua giảm calcium influx, postsynaptic nối với G-proteins gia tăng dòng K^+



Nguồn: Frank H. Netter, MD: The Netter collection of medical illustrations, Nervous System, Part 1-Brain, 2nd Edition, Volume 7)

GABA-A receptor có vị trí nối kết cho:

- Benzodiazepines: tăng tần số mở kênh Cl^- channel
- Barbiturates: tăng thời gian mở kênh Cl^- channel.
- Picrotoxin site (GABA receptor antagonist).
- Steroid site.
- GABA.

Metabotropic GABA_B receptor

- Thụ thể này là GPCRS (G protein-coupled receptors (GPCRs))
- Phần lớn tiền xi-nap, ức chế phóng thích dẫn truyền (*Largely presynaptic, inhibit transmitter release*)
- Vai trò quan trọng trong tủy sống
- Baclofen, agonist tại thụ thể này, giãn cơ. Antagonist: Phaclofen

(có 2 thụ thể: GABA_A and GABA_B, GABA_A receptors là ligand-gated ion channels (còn được biết như ionotropic receptors); trong khi GABA_B receptors là G protein-coupled receptors, còn gọi metabotropic receptors)

Sinh lý và lâm sàng

+ GABA là inhibitory transmitter trong nhiều chu trình của não.

(thí dụ, GABA là inhibitory neurotransmitter tế bào Purkinje trong tiểu não).

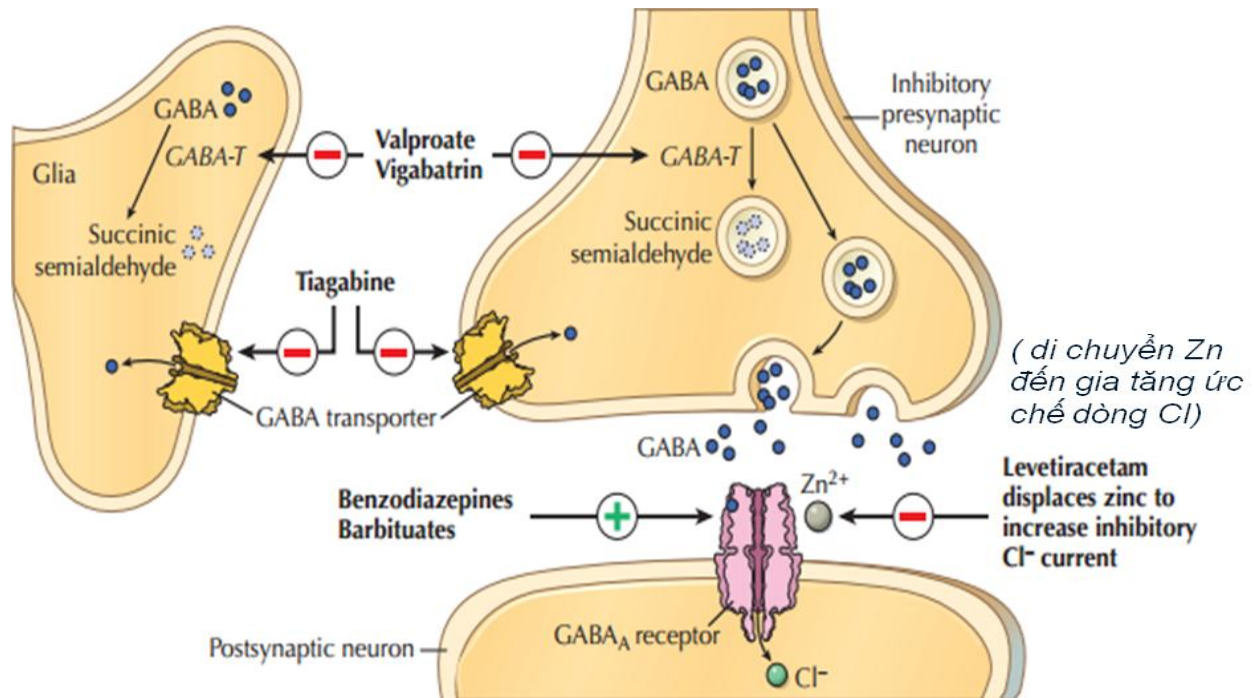
+ Thay đổi chu trình GABAergic gây rối loạn thần kinh và tâm thần như Huntington's chorea, Parkinson's disease , senile dementia, Alzheimer's disease, và schizophrenia

- + L-glutamic acid-1-decarboxylase (GAD), đòi hỏi vitamin B 6 như coenzyme, thiếu vitamin B6 giảm tổng hợp GABA (*động kinh trẻ em thiếu vitamin B6*)
- + Giảm GABA gây cơn động kinh (GABA-seizures)
- + Chống động kinh: GABA receptors, GABA agonists
- + Valium gia tăng vận chuyển GABA tại xi-nap
- + Benzodiazepines và ethanol trigger GABA receptors, dùng benzodiazepines trong khử độc ethanol

Thụ thể và dược lý

- + GABA-ergic agents: dùng trong muscle relaxants, sedatives, và antiepileptics. (Thí dụ, tiagabine là GABA reuptake inhibitor, vigabatrin inhibits GABA-transaminase activity, và topiramate tăng GABA receptor activity).
- + Mất sự truyền động GABA-ergic góp phần kích thích quá mức và lan rộng xung động trong động kinh.
- + Picrotoxin và bicuculline (GABA receptor blocker) ức chế chức năng GABA_A và gây co giật.
- + BDZs và barbiturates gia tăng chức năng thụ thể GABA_A và gây chống động kinh.
- + Thuốc chặn GABA reuptake và gia tăng biến dưỡng GABA (GABA-T) tác dụng chống động kinh
- + γ -hydroxybutyrate (GHB): GABA analog, còn được biết như sodium oxybate, dùng điều trị narcolepsy với cataplexy. Illicit use as "date rape drug."

+ GABA receptor antagonists: Flumazenil dùng điều trị benzodiazepine overdose.



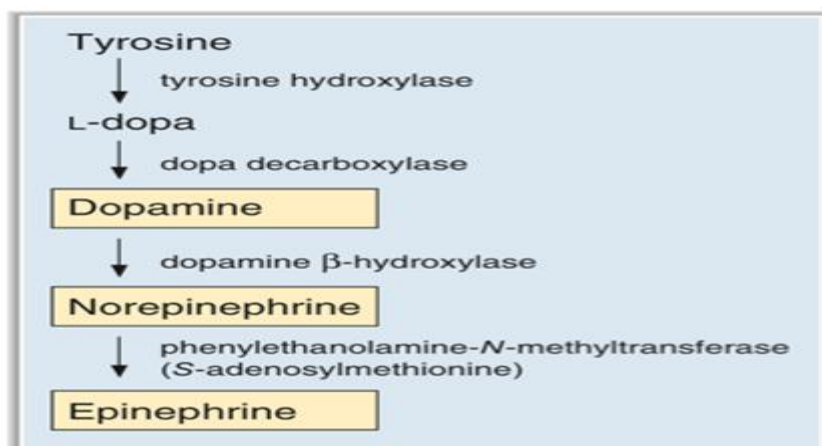
GLYCINE

- + Glycine cũng là chất ức chế
- + Hầu hết trong tủy sống và nơ-ron vận động thân não
- + Glycine receptor là ionotropic chloride channel tương tự GABA_A receptor.
- + Strychnine, competitive antagonist của glycine, gây mất ức chế tủy sống tới cơ vận và đáp ứng vận mạnh

CATECHOLAMINES : Biogenic amines

Dopamine, epinephrine, norepinephrine,

Phenylalanine..... pheylalanie hydroxylase.....tyrosine



- + Xuất phát amino acid tyrosine – tiền chất thông dụng
- + Vận chuyển lại (reuptake) vào nơ-ron tiền xi-nap, chuyển hóa tại ty lạp thể (MAO), một số chuyển hóa ở hậu xi-nap (MAO) và ở gan (MAO,COMT)
- + Mono-amine oxidase (MAO) và catechol o-methyltransferase (COMT) enzyme thoái biến catecholamines
- + Tác nhân chống lo âu (Anti-anxiety agents- MAO-inhibitors)



DO NOT MIX SYMPATHOMIMETICS WITH MAOI's!

(không kết hợp thuốc IMAO và thuốc giống giao cảm)

Catecholamines trong hệ thần kinh trung ương

Neurotransmitter	Cell Bodies	Terminals
Norepinephrine (NE)	Locus coeruleus Lateral tegmental area	Very widespread: cerebral cortex, thalamus, cerebellum, brainstem nuclei, spinal cord Basal forebrain, thalamus, hypothalamus, brainstem, spinal cord
Epinephrine (EPI)	Small, discrete nuclei in medulla	Thalamus, brainstem, spinal cord
Dopamine (DA)	Substantia nigra (pars compacta) Ventral tegmental area Arcuate nucleus	Striatum Limbic forebrain, cerebral cortex Median eminence

Tác động catecholamines

Các catecholamine thực hiện các tác động kích thích và ức chế trong hệ thần kinh ngoại biên cũng như hệ thống thần kinh trung ương.

+ Tác động kích thích như: tăng nhịp tim, tăng co bóp cơ tim và kích thích hoạt động hô hấp và tâm thần vận động, kích thích da và màng nhầy bằng cách cung cấp máu qua sự giãn mạch.

+ Tác động ức chế trên cơ trơn ở thành ống tiêu hoá, phế quản phổi cũng như các mạch máu cung cấp máu cho cơ xương.

+ Catecholamine làm tăng chuyển hoá của cơ thể như tăng mức độ ly giải glycogen và tiết insulin.

+ Có hai loại gắn kết chính các thụ thể catecholamine, được đặt tên là alpha- và beta- adrenergic. Các thụ thể adrenergic được liên kết với các protein G trong bào tương.

+ Thụ thể catecholamines

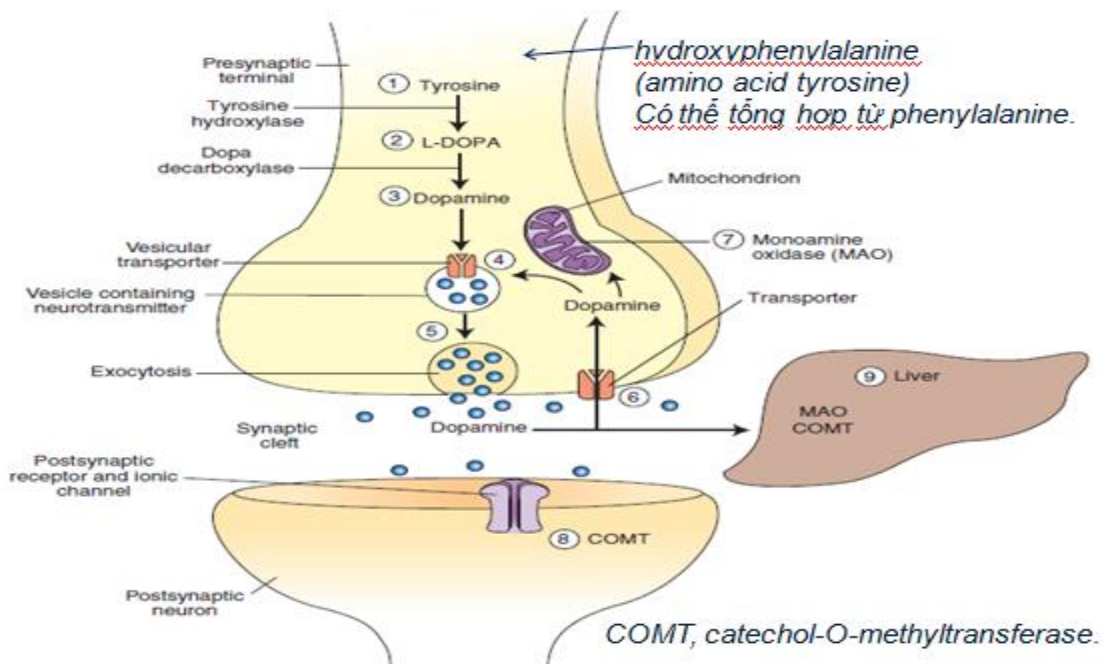
β – blockers, như atenolol, dùng điều trị tăng huyết áp và đau ngực trong thiếu máu cơ tim do kích thích đối vận (antagonist) catecholamines trên tim

β_2 – receptor agonists như salbutamol kích thích β – receptor phổi được dùng cho giãn phế quản không kích thích β_1 – receptor ở tim.

D2 – receptors (dopamine) antagonist như phenothiazines và haloperidol được dùng trong điều như thuốc chống tâm thần

Dopamine

Tổng hợp và hấp thu



Nguồn: Allan Siegel, Hreday N. Sapru: Essential neuroscience, Third Edition, Copyright © 2015 Lippincott Williams & Wilkins

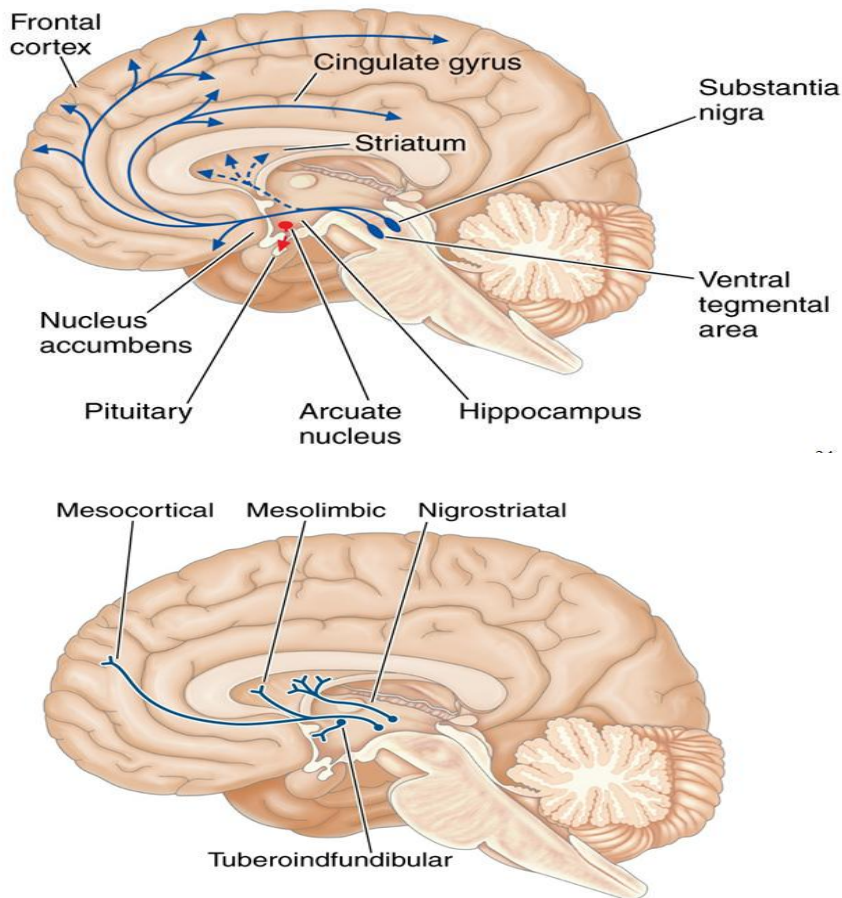
Phân phối

Các con đường chính dopaminergic (Major Dopaminergic (DA) pathways)

+ Nigrostriatal (substantia nigra đến striatum)

+ Mesolimbic/mesocortical (ventral tegmental midbrain đến nhân áp ngoài (nucleus accumbens), hippocampus, and cortex)

+ Tuberoinfundibular(củ phễu): nhân cung dưới đồi đến gò giữa và thùy trước tuyến yên (arcuate nucleus of hypothalamus to median eminence then anterior pituitary)



(Nguồn: Thieme Atlas of Anatomy: Head, Neck and Neuroanatomy, volume 3, 2nd Edition)

1. **Substantia nigra**, 2 bên midbrain.

+ Axons của dopaminergic neurons ở substantia nigra (pars compacta) phóng chiếu lên corpus striatum (caudate nucleus và putamen).

+ Dopaminergic neurons trong substantia nigra thoái hóa chọn lọc trong Parkinson's disease.

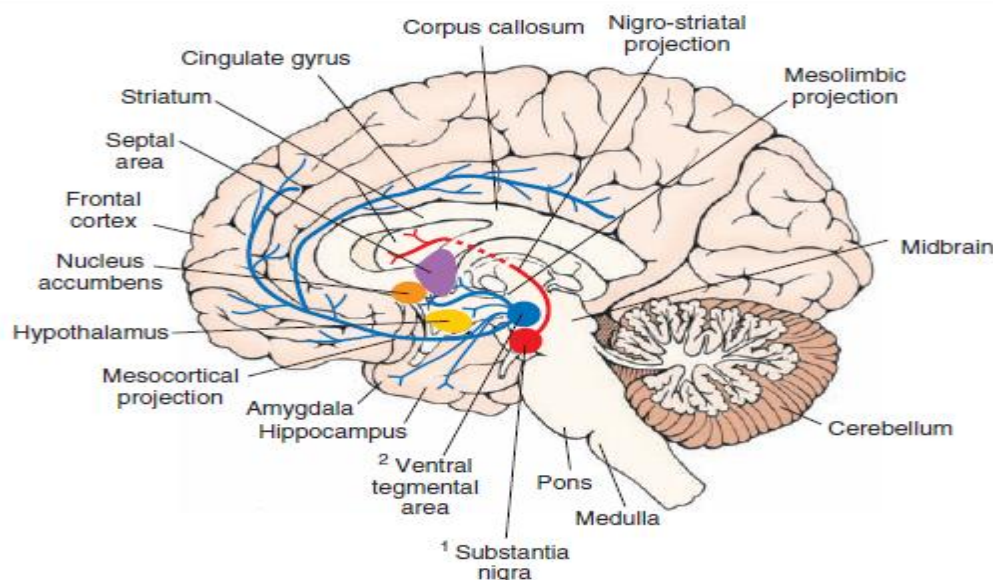
2. Ventral tegmental area, vị trí ngay trong substantia nigra pars compacta. Dopaminergic neurons này phóng chiếu mesolimbic hay mesocortical pathway.

+ Trong *mesolimbic pathway*, axons dopaminergic neurons đi lên brainstem và forebrain cung cấp cho cấu trúc viền (amygdala, septal area, and hippocampal formation) và nucleus accumbens (nhân áp ngoài) gắn vào trong ventral striatum.

+ Trong *mesocortical pathway*, axons dopaminergic neurons đi lên trong median forebrain bundle cung cấp dopaminergic innervation đến frontal và cingulate cortices

3. Hypothalamic arcuate nucleus, vị trí 2 bên nền não thất ba

+ Dopaminergic neurons ở trong nhân cung (arcuate nucleus) phóng chiếu đến gò giữa (median eminence) và phóng thích dopamine trực tiếp đến tuần hoàn cửa tuyến yên (hypophyseal portal circulation), đến thùy trước tuyến yên ức chế sự phóng thích prolactin (hormone tiết sữa)



Sơ đồ nơ-ron dopaminergic (Nguồn: Allan Siegel, Hreday N. Sapru: Essential neuroscience, Third Edition, Copyright © 2015 Lippincott Williams & Wilkins)

Sinh lý và lâm sàng

Bao gồm: vận động, trí nhớ, sự thưởng thích thú (pleasurable reward), hành vi và nhận thức, tập trung, ức chế tiết prolactin, ngủ, khí sắc, học tập

Nigrostriatal

+ Kiểm soát vận động ngoại tháp

Mesolimbic/mesocortical

+ Cảm xúc (emotion)

+ Nhận thức (cognition)

Tuberoinfundibular

+ Prolactin (ức chế bài tiết prolactin của tuyến yên và liên quan hành vi của người mẹ (maternal behavior))

Parkinson's Disease

Dopaminergic neurons ở substantia nigra bị thoái hóa, giảm phóng thích dopamin đến nhân đuôi(caudate) và putamen

Psychotic Disorders.

+ Nhiều rối loạn tâm thần người lớn như schizophrenia, liên quan gia tăng hoạt động ở synapses dopaminergic.

+ Nhiều thuốc giảm hoạt động synapse dopamine ở hệ viền não trước (limbic forebrain) có hiệu quả trong điều trị (e.g., phenothiazines, thioxanthines, and butyrophenones).

Cocaine Drug Abuse.

Cocaine (local anesthetic drug) ức chế reuptake dopamine (và norepinephrine) đến tận cùng thần kinh.

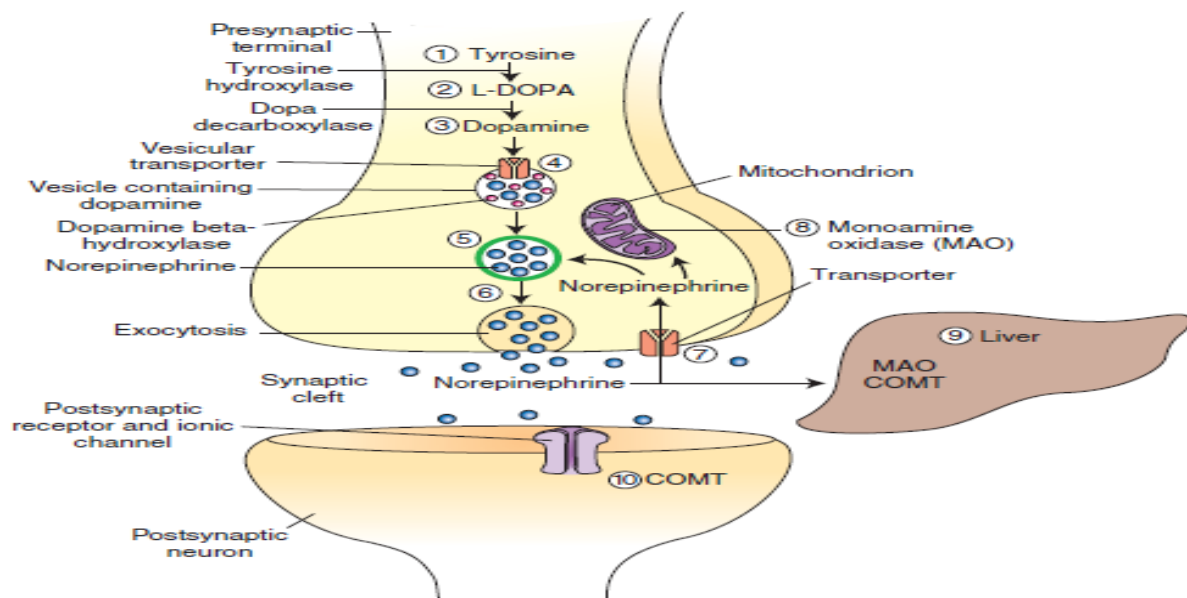
- + Tác động cocaine gia tăng dopamine trong não có thể gây hưng phấn (euphoria).
- + Cơ chế này không đáp ứng trong gây tê tại chỗ, tác động của cocaine qua trung gian ức chế kênh điện thế Na (blockade of neuronal voltage-gated Na channels).
- + Dopaminergic phóng chiếu từ ventral tegmental area đến cấu trúc Limbic, đặc biệt đến nucleus accumbens, có thể liên hệ đến củng cố và hoạt hóa cảm xúc (emotional reinforcement and motivation) liên hệ cocaine drug addiction.

Norepinephrine

Tổng hợp và hấp thu

Bước đầu tiên tổng hợp norepinephrine, bước vận chuyển và tồn trữ trong túi của dopamine

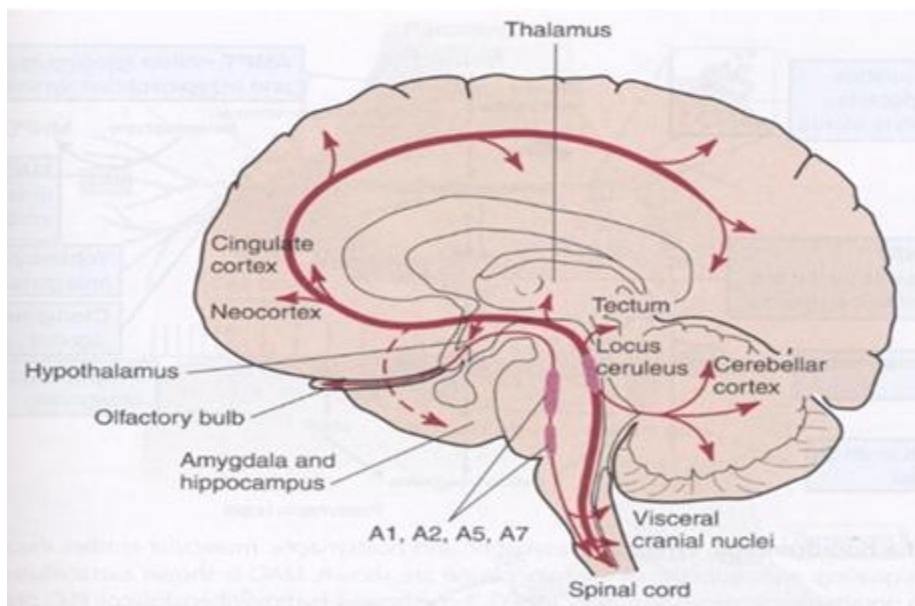
- + Noradrenergic neurons chứa enzyme, Dopamine-hydroxylase (DBH), chuyển dopamine thành norepinephrine.



Nguồn: Allan Siegel, Hriday N. Sapru: Essential neuroscience, Third Edition, Copyright © 2015 Lippincott Williams & Wilkins

Phân bố

- + Phần lớn noradrenergic neurons ở nhân lục (locus ceruleus) cầu não
- + Các neurons phóng chiếu qua central tegmental tract và medial forebrain bundle tới thalamus, hypothalamus, limbic forebrain structures (cingulate và parahippocampal gyri, hippocampal formation và amygdaloid complex), và cerebral cortex.
- + Nhóm nơ-ron này điều chỉnh nhiều chức năng sinh lý (e.g., sleep and wakefulness, attention, and feeding behaviors).



Sơ đồ: locus ceruleus đến vỏ và dưới vỏ (Nguồn: Thieme Atlas of Anatomy: Head, Neck and Neuroanatomy, volume 3, 2nd Edition)

Sinh lý và lâm sàng

- + Norepinephrine là chất transmitter trong hầu hết postganglionic sympathetic nerve terminals.
- + Vai trò chưa hiểu rõ trong hệ tk trung ương

+ Norepinephrine được cho là có vai trò trong rối loạn tâm thần như “trầm cảm”

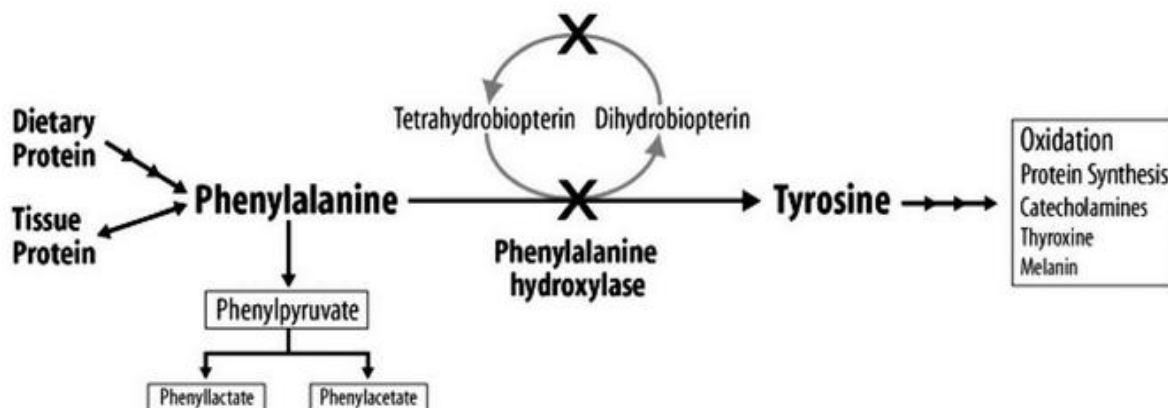
+ Thuốc điều trị trầm cảm (e.g., tricyclic antidepressants như desimipramine) ức chế reuptake của norepinephrine ở nerve terminals và gia tăng synaptic levels of norepinephrine.

+ Cơ chế thật sự gia tăng norepinephrine trong hệ tk tư tác động chống trầm cảm chưa rõ

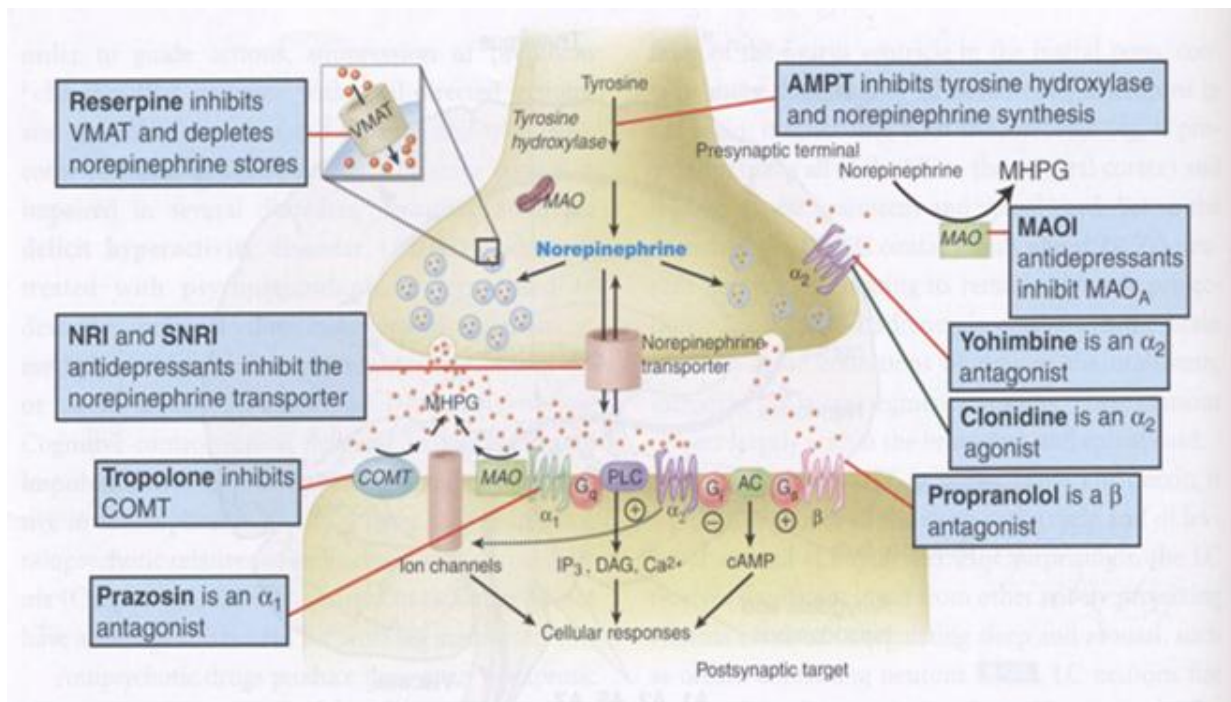
Rối loạn biến dưỡng phenylalanine (*Phenylketonuria (PKU): genetic, autosomal recessive disorder (1:20,000 births)*)

Bệnh phenylketon niệu (phenylketonuria - PKU) là rối loạn di truyền gây mất chức năng chuyển hóa phenylalanin. Người bị bệnh này phải kiểm soát lượng phenylalanin trong thức ăn được đưa vào để ngăn ngừa sự tích tụ phenylketon trong cơ thể

Phenylketonuria (PKU)



Sơ đồ cơ chế tác động của thuốc trên noradrenergic nơ-ron



Chống trầm cảm vòng: ức chế nơ-ron tiền xi-nap tái hấp thu các amin não từ khe xi-nap, monoamin ở khe xi-nap tăng lên, tăng khí sắc

-The vesicular monoamine transporter (VMAT) is a transport protein integrated into the membrane of synaptic vesicles of presynaptic neurons.

- Alpha-methyl-p-tyrosine (AMPT) is a tyrosine hydroxylase enzyme inhibitor. Alpha-methyl-p-tyrosine (AMPT) is a non-endogenous drug involved in the catecholamine biosynthetic pathway

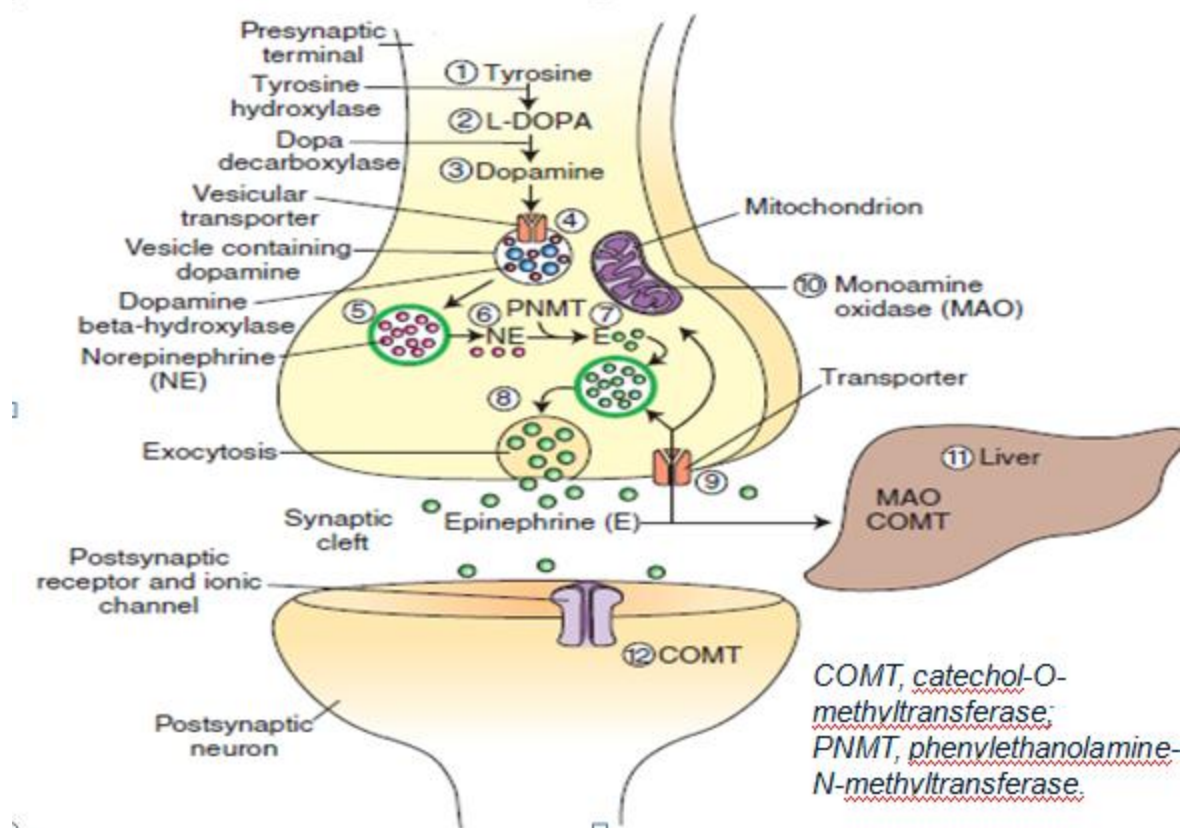
-3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG, MOPEG) is a metabolite of norepinephrine degradation. In the brain, it is the principal norepinephrine metabolite

Epinephrine

Tổng hợp và hấp thu

+ Bước đầu tiên: tổng hợp và tồn trữ norepinephrine trong túi của adrenergic neuron

+ Norepinephrine chứa trong túi rò ra ngoài cytoplasm và được chuyển đổi thành epinephrine bởi enzyme **phenylethanolamine- N-methyltransferase (PNMT)** .



Phân bố

Hai nhóm adrenergic cells đã được xác định trong hành tủy:

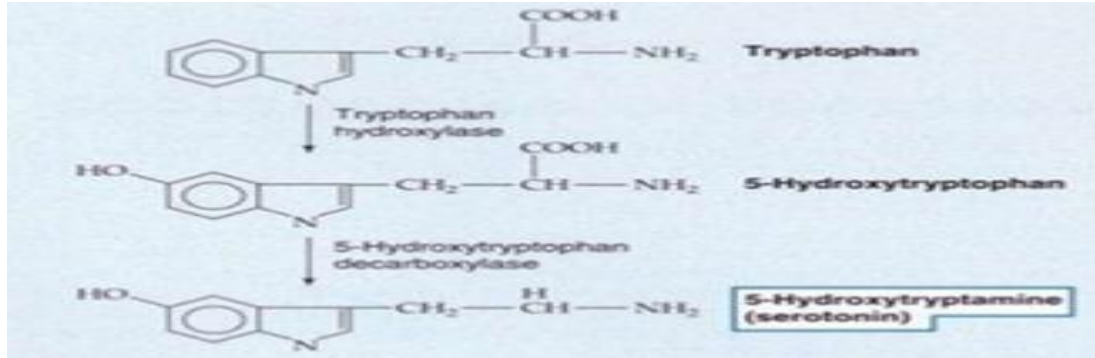
- + C 1 neurons - **rostral ventrolateral medulla**,
- + C 2 neurons - **solitary nucleus and tract** (*nucleus tractus solitarius*).

Sinh lý và lâm sàng

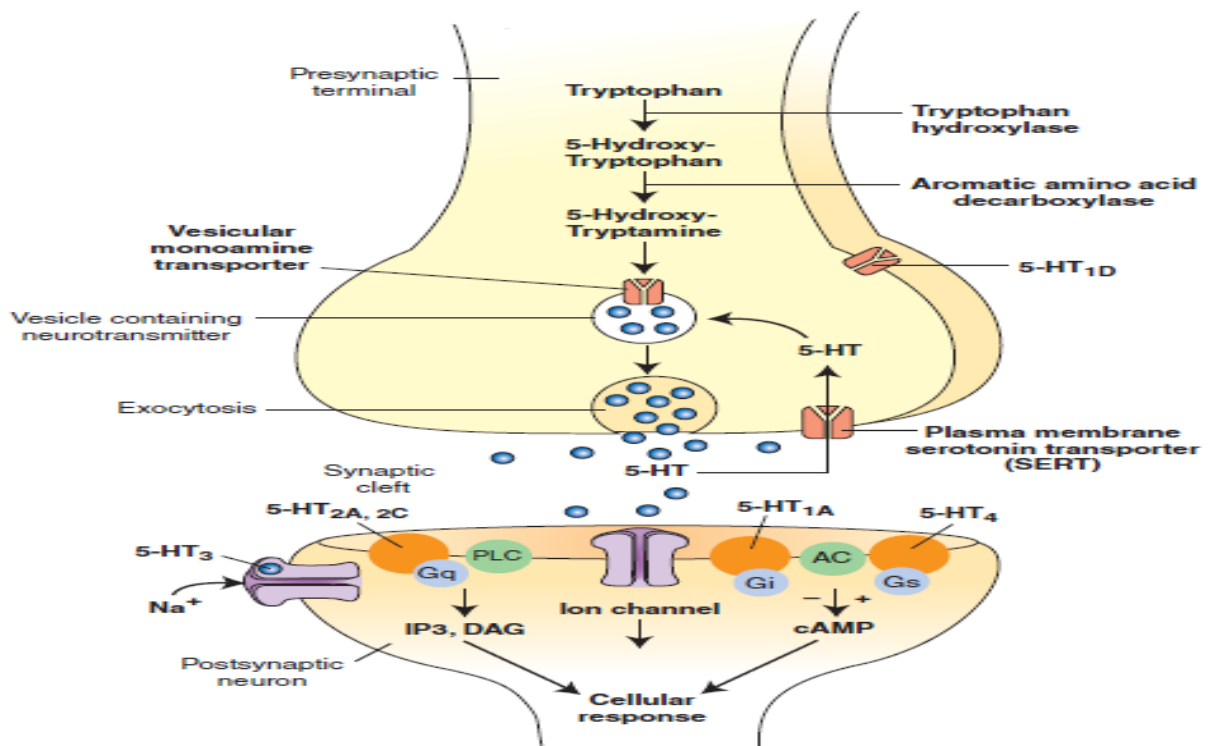
Chức năng adrenergic neurons trong hệ thần kinh trung ương chưa được thiết lập rõ

Serotonin (5-hydroxytryptamine, [5-HT])

Tổng hợp và hấp thu



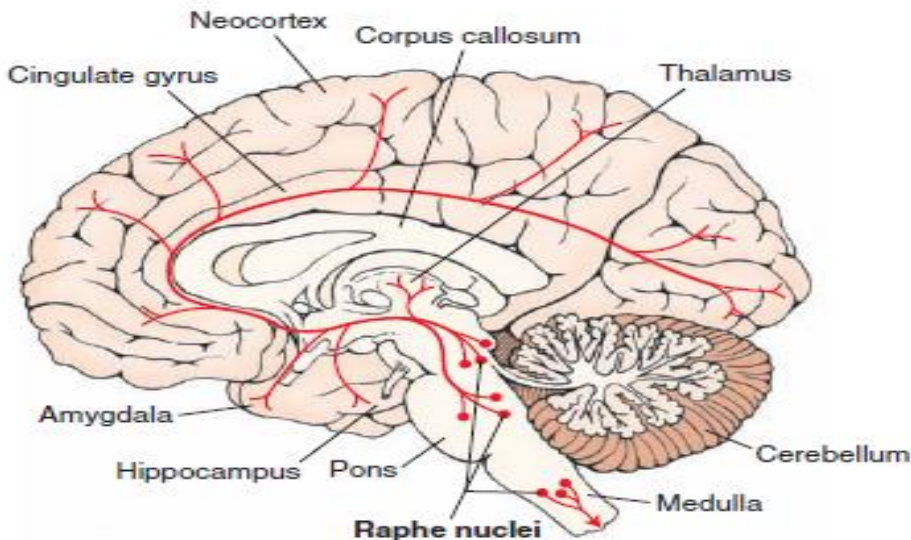
Serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) không qua được hàng rào máu não, tế bào não phải tổng hợp. Tryptophan từ ăn uống cung cấp như nền móng cho tổng hợp serotonin. Tryptophan từ huyết thanh hấp thu chủ động vào trong não và hydroxylated bởi tryptophan hydroxylase thành lập 5-hydroxytryptophan, tức khắc decarboxylated bởi aromatic L-amino acid decarboxylase tạo thành serotonin.



Phân bố

- + Tổng hợp từ tryptophan, Serotonin hay 5-hydroxytryptamine (5-HT: 5-HT₁, 5-HT₂),
- + Chất DTTK tăng khí sắc (*Mood elevator, "feel-good" neurotransmitter*, SSRI'-selective serotonin reuptake inhibitors là anti-depressant
- + Serotonin-containing neurons được xác định trong nhân raphe đường giữa của medulla, pons, và upper brainstem.
- + Caudal raphe nuclei (i.e., medullary raphe nuclei) phóng chiếu đến tủy sống và thân não
- + Rostral nuclei ở cầu não (i.e., raphe pontis, raphe centralis, còn gọi "median raphe nucleus") và não giữa (dorsal raphe nucleus) phóng chiếu tới thalamus, limbic system và cortex.
- + Sự phóng chiếu từ nhân raphe tận cùng sừng sau điều hòa phóng thích enkephalins, ức chế cảm giác đau

(Serotonin ở ngoại biên: 98% trong máu và cơ trơn, trong hệ thần kinh trung ương: nhân Raphe, dưới đồi)



Sinh lý và lâm sàng

- + Serotonin-containing cells trong vùng raphe của thân não giữ vai trò kiểm soát đau (descending pain-control systems).
- + Serotonin-containing neurons khác có vai trò trong xúc động (mediating affective processes), như hành vi tấn công và thức tỉnh (aggressive behavior and arousal).
- + Serotonin tổng hợp trong tuyến tùng (**pineal gland**) tiền chất tổng hợp **melatonin**, neurohormone liên hệ điều hòa kiểu ngủ (regulating sleep patterns).
- + Serotonin có vai trò quan trọng trong trầm cảm. Selective serotonin reuptake inhibitors hay serotonin-specific reuptake inhibitors (SSRIs) được dùng trong điều trị trầm cảm, rối loạn lo âu và một vài rối loạn nhân cách (depression, anxiety disorders, and some personality disorders).

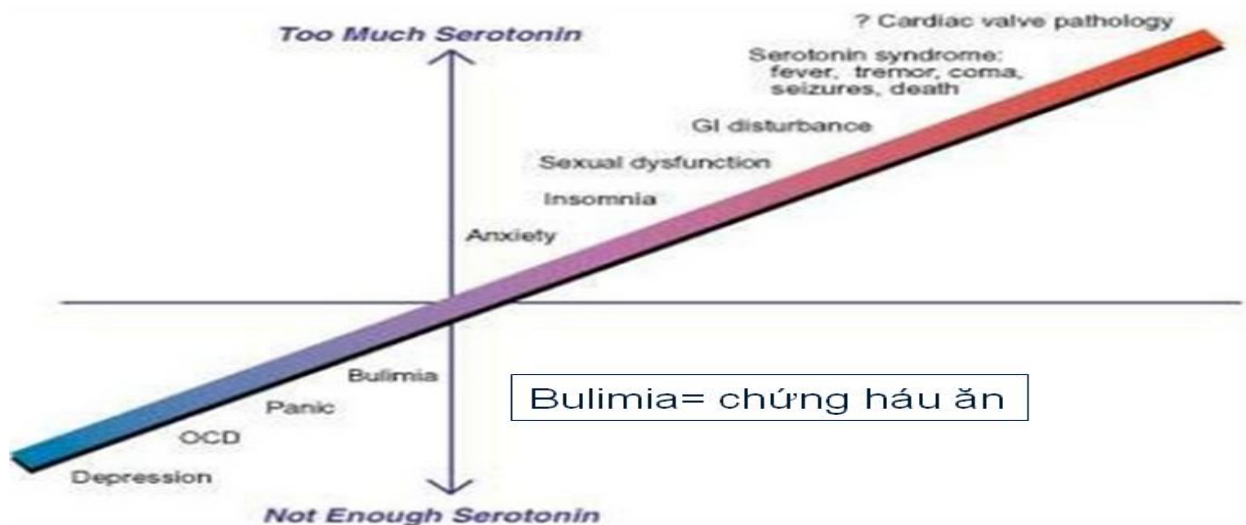
(Các thuốc này ức chế reuptake của serotonin vào trong presynaptic terminal và gia tăng extracellular serotonin có thể nối kết postsynaptic receptor. Thí dụ, fluoxetine (Prozac) selectively blocks reuptake of serotonin, serotonin tăng trong não, có thể ích lợi trong trầm cảm qua gia tăng vận chuyển đến 5-HT 1A receptors.

Sumatriptan (Imitrex) là 5-HT 1D receptor agonist. Tác dụng co mạch trong não, dùng trong điều trị đau đầu migraine)

Thụ thể và dược lý

- + Serotonergic agents: dùng trong depression và migraine. Có thể dẫn đến hoạt động quá mức serotonergic (serotonin syndrome) đe dọa mạng sống.
- + Lâm sàng bao gồm thay đổi ý thức, hoạt động thần kinh tự động quá mức và rối loạn vận động, khó phân biệt với neuroleptic malignant syndrome

Chức năng serotonin kiểm soát khí sắc con người, vai trò quan trọng trong giấc ngủ



Thuốc tác động trên nơ-ron serotonergic

- Điều trị trầm cảm có thể bao gồm: tricyclic anti-depressants, ức chế reuptake cả noradrenaline và serotonin vào trong tế bào não(SNRI) hay antidepressants khác như fluoxetine (prozac) ức chế chọn lọc serotonin reuptake(SSRI), ức chế monoamine oxidase A chuyển đổi serotonin thành inactive aldehyde và norepinephrine reuptake inhibitors (NRIs)
- Serotonin, Dopamine (DA) và catecholamine khác như Noradrenaline (NA) được coi là có vai trò quan trọng trong bệnh sinh các rối loạn trầm cảm.

Thuốc chống trầm cảm

1.MAOI (Monoamino oxydase inhibitor):

MAOI cổ điển (1952).

Có 4 loại đang được dùng phổ biến ở Mỹ hiện nay là:

- Selegiline
- Tranylcypromine (Parnate)
- Phenelzine (Nardil)
- Marplan

MAOIs mới:

Brofaromine (Consonar); moclobemide (Aurorix) là loại thuốc ức chế có hồi phục (reversible inhibitor) men monoaminoxidase(MAO)

2. Thuốc chống trầm cảm 3 vòng (Tricyclic Antidepressant) (1957).

- êm dịu, giải lo âu: Amitriptiline, Elavil, Laroxyl, Triptizol...
- tác dụng hoạt hoá, kích thích mạnh: Melipramin, Imipramin, Nortriptiline, Tofranil.
- trung gian (Anafranil) ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, cấu trúc hoá học lại giống CTC 3 vòng .

3. Loại không 3 vòng, không IMAO.

+ **SSRI** (Selective serotonin reuptake inhibitor)

SSRIs được Food and Drug Administration (FDA) phê chuẩn điều trị trầm cảm bao gồm:

- Citalopram (Celexa)
- Escitalopram (Lexapro)
- Fluoxetine (Prozac)
- Paroxetine (Paxil, Pexeva)
- Sertraline (Zoloft)

(Paxil CR là SSRI phóng thích thuốc kiểm soát trong ngày hay tuần với liều duy nhất. SSRIs cũng có thể dùng điều trị các rối loạn khác hơn trầm cảm như rối loạn lo âu. SSRI là loại thuốc chống trầm cảm mới (1984), bắt đầu sử dụng rộng rãi trên thế giới).

+ **SNRI** (Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors):

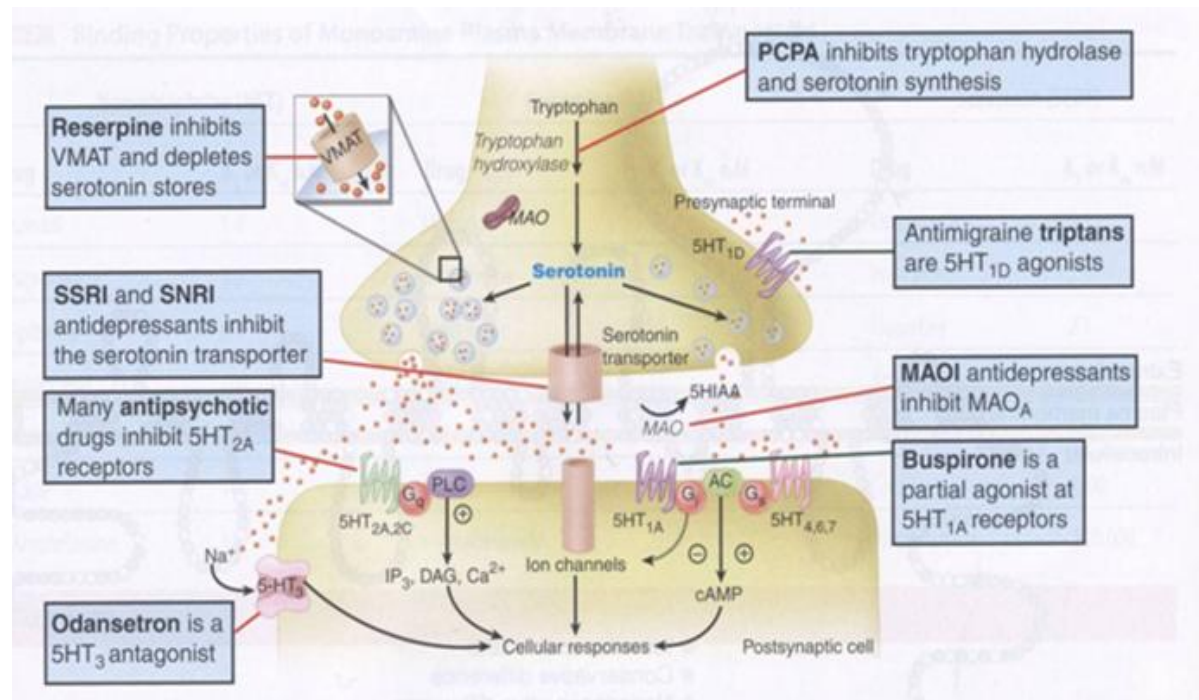
SNRIs là thuốc ảnh hưởng làm lắng dịu triệu chứng trầm cảm, SNRI đôi khi cũng dùng điều trị lo âu hay đau thần kinh. The Food and Drug Administration (FDA) phê chuẩn các SNRIs điều trị trầm cảm:

- Duloxetine (Cymbalta)
- Venlafaxine (Effexor XR)
- Desvenlafaxine (Pristiq)

Phân loại thuốc chống trầm cảm

Serotonin Selective Reuptake Inhibitors(SSRIs)
Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors(SNRIs)
Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitors(NDRIs)
Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors(NRIs)
Alpha 2 Antagonists as serotonin and norepinephrine Disinhibitors(SNDIs)
Serotonin Antagonist/Reuptake Inhibitors(SARIs)
Serotonin Partial Agonist Reuptake Inhibitor (SPARI)
Tricyclic Antidepressants(TCA)
Monoamine Oxidase Inhibitors(MAOI)

Tác dụng thuốc trên nơ-ron serotonergic

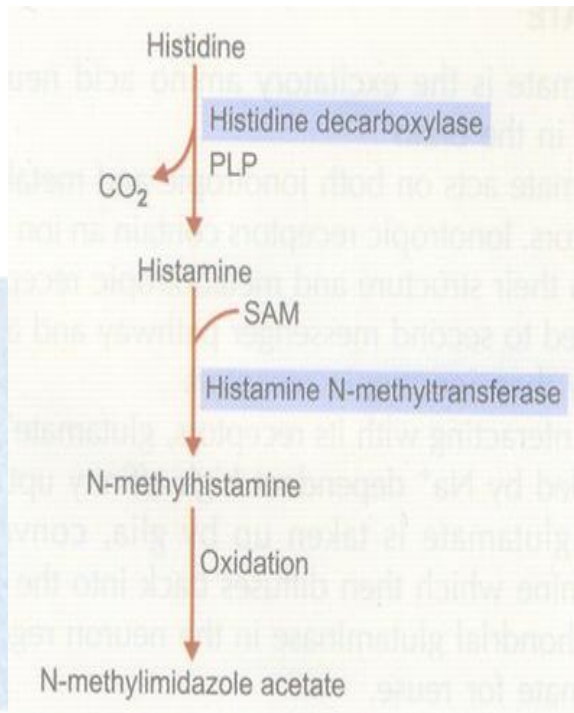
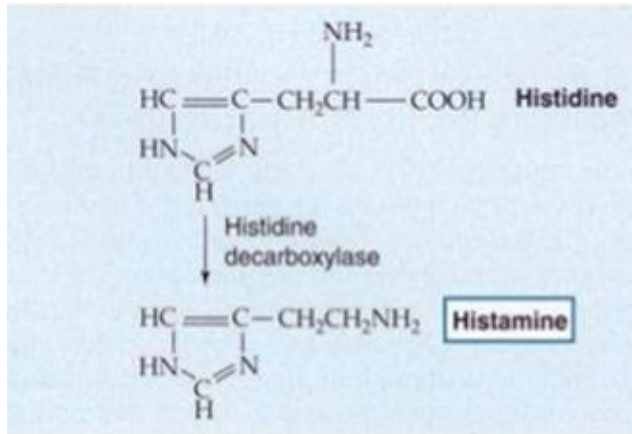


- *p*-chlorophenylalanine (PCPA): inhibitor tryptophan hydroxylase (TPH), It has been used experimentally to treat carcinoid syndrome

- The **vesicular monoamine transporter** (VMAT) is a transport protei integrated into the membrane of synaptic vesicles of presynaptic neurons

Odansetron, marketed under the brand name **Zofran**, is a medication used to prevent nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy, radiation therapy, or surgery

HISTAMINE



Phân bố

- + Histamine-containing neurons tập trung cao nhất ở median eminence (mô giữa) và vùng premammillary (trước vú) của hypothalamus.
- + Các nơ-ron được phóng chiếu tới tất cả các vùng trong não và tủy sống

Histamine và Histamine Receptors

- + Histamine là phân tử nhỏ xuất phát từ decarboxylation của amino acid histidine. Được phá hủy bởi enzyme diamine oxidase
- + Histamine được tổng hợp trong tất cả các mô, đặc biệt phong phú ở da, phổi và đường tiêu hóa. Mast cells hiện diện trong nhiều mô, nguồn chủ lực histamine, nhưng cũng được sản xuất từ các tế bào miễn dịch khác
- + Histamine được công nhận như neurotransmitter trong hệ thần kinh trung ương chỉ trong 15 năm qua

+ Nơ-ron histaminergic bài tiết histamine khu trú vùng nhỏ ở dưới đồi và cho sợi trục đến nhiều vùng của não. Histamine điều hòa một số quá trình quan trọng ở não như:

- sự thức tỉnh (wakefulness),
- khả năng nhận thức (cognitive ability)

H1 – receptors antagonists: diphenhydramine dùng trong điều trị đáp ứng dị ứng (allergic responses)

H2 – receptors antagonists : ranitidine hay cimetidine điều trị peptic ulcers.
H2 – receptor inhibitors không ảnh hưởng allergy.

Receptor Type	Major Tissue Locations	Major Biologic Effects
H ₁	smooth muscle, endothelial cells	acute allergic responses
H ₂	gastric parietal cells	secretion of gastric acid
H ₃	central nervous system	modulating neurotransmission
H ₄	mast cells, eosinophils, T cells, dendritic cells	regulating immune responses

Histamine trong hệ thống tiền đình

+ Chất DTTK ảnh hưởng tiền đình còn hiểu biết rất ít?

+ Histamine (H1-H3) tìm thấy nhiều nơi trong cấu trúc tiền đình trung ương (*ảnh hưởng kháng histamines trong điều chỉnh triệu chứng chóng mặt buồn nôn (motion sickness)*) (Takeda et al, 1989).

+ Cả 2 thụ thể histamine H1 và H2: đáp ứng tiền đình (*Serafin et al, 1992*).

+ Thụ thể H3 là thụ thể tự động (autoreceptor) và ảnh hưởng H1 và H2.

+ Thụ thể H4 ảnh hưởng nơron tiền đình ngoại biên (primary vestibular neurons)

Kháng histamine

- + Các kháng histamine chủ yếu H1 receptor antagonist nhưng cũng có tác dụng anticholinergic, tác dụng cả trung ương và ngoại biên.
- + Các kháng histamine không qua hàng rào máu não, ích lợi trong điều trị chóng mặt ?
- + Tác dụng an thần do anticholinergic (meclizine)
- + Antihistamine gây ức chế hệ thần kinh trung ương

Neuroactive Peptides

(Các peptides thần kinh)

Trên 100 peptide được xác định trong thần kinh là những neurotransmitters, tuy nhiên chỉ 2 nhóm chức năng được hiểu rõ một vài chức năng:

Opioid Peptides

Có 3 nhóm opioid nội sinh quen thuộc (*endogenous opioid peptide families*)

- *endorphins*,
- *enkephalins*,
- *dynorphins*

Tachykinins: Substance P

- Substance P được xem như đại diện của tachykinins .
- Chất này là undecapeptide (gồm 11 amino acids).
- Từ hạch rễ sau phóng chiếu tới substantia gelatinosa của tủy sống thì có nhiều nơ-ron chứa chất P (substance P-containing neuro

Gaseous Neurotransmitters

(Chất dẫn truyền thần kinh thể khí)

+ Đây là nhóm mới neurotransmitters.

+ Nitric oxide (NO) và carbon monoxide (CO) là 2 thành viên quan trọng của gaseous neurotransmitters ..

IV Chất dẫn truyền thần kinh và bệnh lý

Nhiều các chất DTTK quan trọng có liên quan tới các rối loạn tâm thần, bao gồm dopamine, serotonin, norepinephrine, và gamma-aminobutyric acid (GABA). Serotonin và dopamin liên hệ trầm cảm, hưng cảm (mania), và tâm thần phân liệt (schizophrenia). Norepinephrine là chất dẫn truyền thần kinh liên quan tới các trạng thái bồn chồn, kích thích cao độ có thể gây ra chứng rối loạn lo âu (anxiety disorders) và các tình trạng liên quan tới căng thẳng khác. GABA cản trở các xung thần kinh chạy khắp não bộ và có liên quan tới rối loạn lo âu.

Các lý thuyết trước đây liên hệ các chất dẫn truyền thần kinh với các rối loạn tâm thần cho rằng, một vài rối loạn được gây ra bởi hoặc là quá nhiều, hoặc là quá ít một số chất DTTK (ví dụ: hưng cảm liên quan tới quá nhiều norepinephrine, rối loạn lo âu thì lại có quá ít GABA).

+ *Biogenic amine theory of depression*

(học thuyết về trầm cảm của biogenic amine)

Thuốc chống trầm cảm ức chế tái hấp thu 5HT hay NE

+ *Dopaminergic theory of schizophrenia*

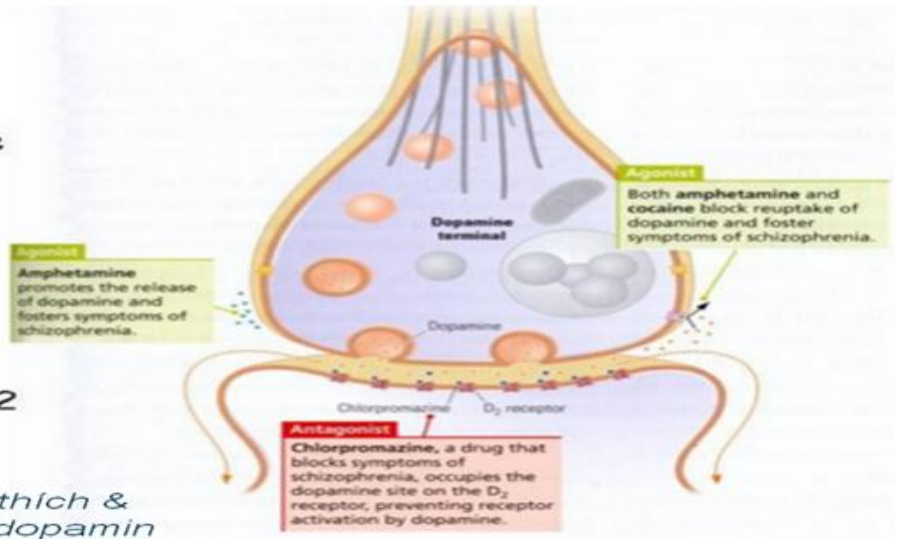
(học thuyết tâm thần phân liệt):

Thuốc đầu tiên điều trị tâm thần tác dụng đối vận thụ thể D2

Chlorpromazine was the first effective neuroleptic drug

Phenothiazines block dopamine D2 receptor

Amphetamine: kích thích phóng thích & ức chế reuptake dopamin



+ **Dopaminergic involvement in Parkinson's disease**

(Bệnh Parkinson liên quan dopaminergic)

- Triệu chứng giống Parkinson do tác dụng phụ chẹn thụ thể DA với thuốc chống tâm thần)
- MPTP, nhiễm độc thần kinh, phá hủy nơ-ron DA gây bệnh Parkinson

Sơ đồ các chất dẫn truyền thần kinh và bệnh liên quan

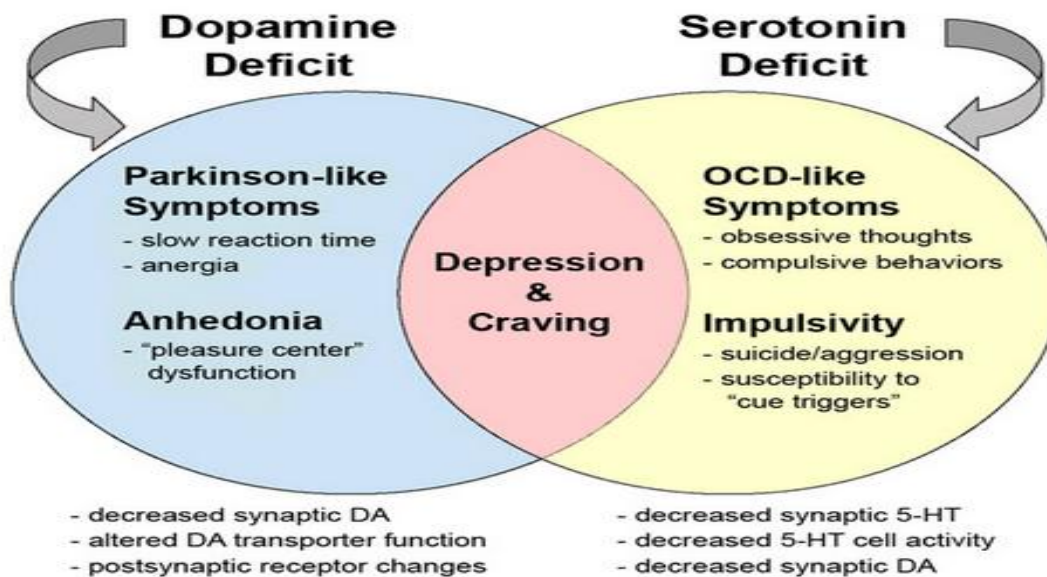
NEUROTRANSMITTER

- Acetylcholine
- Dopamine
- GABA
- Serotonin
- Glutamate

DISEASE

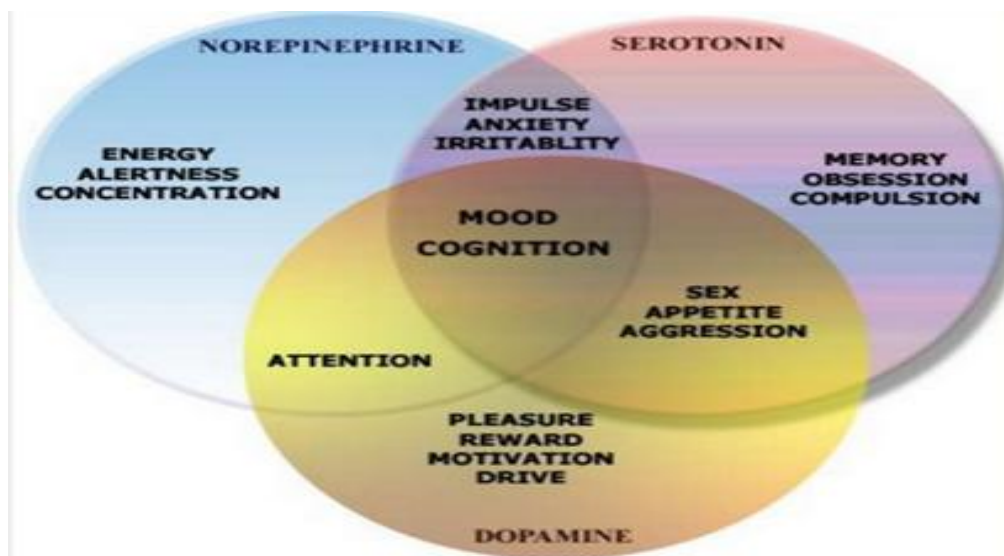
- Alzheimer's
- Parkinson's disease
- Schizophrenia
- Epilepsy
- Migraines
- ADD
- Depression
- Migraine
- stroke





Anhedonia= mất khoái cảm, Craving=sự thèm muốn, Depression=trầm cảm

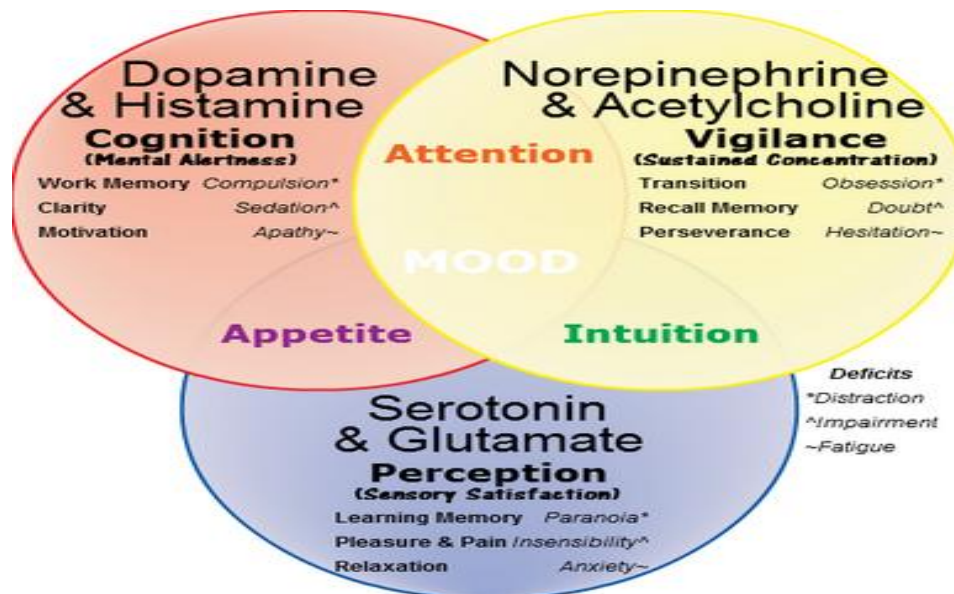
Impulsivity= hấp tấp, bốc đồng, Susceptibility= nhạy cảm



*Norepinephrine: sự hoạt động, tỉnh táo, tập trung, **khí sắc, nhận thức**, sự bốc đồng, hồi hộp, kích thích, chú ý*

Serotonin: trí nhớ, ám ảnh, cưỡng bức, **khí sắc, nhận thức**, tình dục, thèm ăn, gây hấn, sự bốc đồng, hồi hộp, kích thích

Dopamine: chú ý, thích thú, thưởng, thúc đẩy, nghị lực, , **khí sắc, nhận thức**, tình dục, thèm ăn, gây hấn



Dopamine & Histamine: nhận thức, thèm ăn

Norepinephrine & Acetylcholine: cảnh giác, chú ý, khả năng về trực giác

Serotonin & glutamate: sự nhận biết

Thiếu hụt: sao lãng, suy yếu, mệt mỏi

Nghiên cứu hoạt động của các chất dẫn truyền thần kinh trong não bộ cho thấy các loại thuốc gây kích thích thụ thể các chất dẫn truyền thần kinh, còn được gọi là agonist (tác dụng đồng vận). Ví dụ một serotonin agonist, là một loại thuốc giúp kích thích các thụ thể serotonin để sản sinh ra những hiệu ứng tương tự như serotonin tự nhiên. Ngược lại, một antagonist (tác dụng đối vận) có tác dụng ức chế các hoạt động của nó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Allan Siegel, Hreday N. Sapru. (2015), Essential neuroscience, 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, pp 105-135

2. Robert B. Raffa, Scott M. Rawls (2014), Netter's Illustrated Pharmacology, Updated Edition, Elsevier , Inc.
3. Frank H. Netter et al. (2013), The Netter collection of medical illustrations, Nervous System, Part 1-Brain, 2nd Edition, Volume 7)
4. Barren et al. (2005), Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd Edition, Elsevier, pp 223-297.

Cập nhật 2018