

PROBIOTIC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐỘNG KINH

Tác giả:

Tiến sĩ Sinclair T. Wang – Chuyên ngành Kỹ thuật Y sinh

Động kinh là một rối loạn thần kinh mãn tính được đặc trưng bằng những cơn động kinh kéo dài và không rõ lý do. Trong khoảng một nửa số người bị chứng động kinh, nguyên nhân gốc rễ của chứng rối loạn này vẫn chưa được làm sáng tỏ. Trong một số trường hợp khác, những yếu tố sau cùng có thể gây ra cơn động kinh. Trong những năm gần đây, vai trò của hệ vi sinh vật đường ruột đã có nhiều nghiên cứu và ghi nhận trong chứng rối loạn thần kinh, bao gồm cả bệnh động kinh. Những dữ liệu này dựa trên các nghiên cứu về trục não-ruột, bắt đầu bằng chứng rối loạn vi khuẩn sau đó là sự thay đổi các chức năng của não. Điều ngạc nhiên là bệnh nhân động kinh có dấu hiệu rối loạn vi khuẩn, do đó việc kiểm soát hệ vi sinh vật đường ruột có thể dẫn đến cải thiện chứng động kinh và tăng cường tác dụng của thuốc chống co giật.

Đặc điểm bệnh động kinh và nguyên nhân

Động kinh có thể biểu hiện có hoặc không có sự thay đổi ý thức hoặc hành động không chủ đích làm ảnh hưởng đến một bộ phận của cơ thể [1,2]. Khi bệnh động kinh không liên quan đến tổn thương não thì được xem là động kinh nguyên phát, còn khi nó liên quan đến tổn thương não thì được gọi là động kinh thứ phát hoặc có triệu chứng. Trong số những yếu tố kích hoạt các cơn động kinh, chúng ta có thể kể đến chấn thương vùng đầu, bệnh não, rối loạn tâm thần và rối loạn chuyển hóa [3]. Trước đây, động kinh đã được điều trị với chế độ ăn ketogen. Đây là một chế độ dinh dưỡng điều trị phổ biến cho bệnh động kinh trước khi có thuốc chống động kinh (AED) bằng cách cung cấp các thực phẩm nhiều chất béo, ít carbohydrate và protein. Ở trẻ em, chế độ ăn ketogen cho kết quả làm giảm nguy cơ co giật bằng cách điều chỉnh một số chất trong não. Nhưng hiện tại nó không được sử dụng rộng rãi ở người lớn vì chế độ ăn

này làm ảnh hưởng đến sức khỏe gây ra các biến chứng như tiêu đường và tim mạch [4].

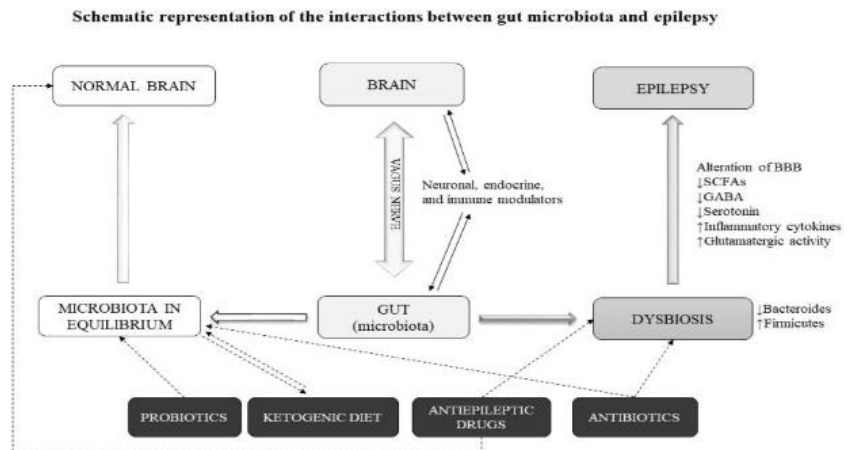
Hiện nay, một số những phương pháp được dùng phổ biến thường là dùng thuốc chống động kinh, phẫu thuật loại bỏ vùng não tổn thương, sử dụng thiết bị đưa vào trong cơ thể để ngăn chặn cơn động kinh. AED hoạt động bằng cách thay đổi mức độ hóa chất trong não. Chúng không chữa khỏi bệnh động kinh, nhưng có thể ngăn chặn các cơn động kinh xảy ra. Một số thành phần trong AED có thể gây ảnh hưởng đến thai nhi và khi sử dụng loại thuốc này cần tuân thủ nghiêm ngặt liều lượng, thời gian và lời dặn của chuyên gia y tế. Ngoài ra, AED bao gồm các tác dụng phụ như buồn ngủ, uể oải, kích động, run chân tay, nhức đầu, rụng tóc. Trong trường hợp AED không thể kiểm soát cơn động kinh và các xét nghiệm cho thấy vấn đề gây bệnh là một phần nhỏ trong não thì phẫu thuật cắt bỏ được chỉ định. Ca phẫu thuật sẽ được thực hiện đầy đủ các xét nghiệm trước như điện não đồ, quét não, kiểm tra trí nhớ và gây mê toàn thân khi phẫu thuật. Sau thực hiện phẫu thuật có thể mất vài tuần đến vài tháng để bình phục, cơn động kinh vẫn chưa dừng ngay mà vẫn phải dùng AED trong 1-2 năm và một số có nguy cơ biến chứng do phẫu thuật, chẳng hạn như các vấn đề về trí nhớ, tâm trạng hoặc thị lực. Những vấn đề này có thể cải thiện theo thời gian hoặc là vĩnh viễn.

Các phương pháp đặt thiết bị áp dụng cho các kích thích dây thần kinh thường cũng có thể gây ra tác dụng phụ như rát họng, ho và có thể gây trầm cảm, chảy máu não, và mất trí nhớ. [4]. Trong mọi trường hợp nêu trên, động kinh phải được điều trị bằng thuốc hoặc phẫu thuật [5].

Mối tương quan giữa vi sinh vật và bệnh động kinh

Trong hai thập kỷ qua, ý tưởng hệ vi sinh trong ruột là một trong những yếu tố điều hòa chính của trục ruột-não đã xuất hiện [6,7]. Vi khuẩn đường ruột chịu trách nhiệm sản xuất các chất khác nhau có thể làm thay đổi sự cân bằng ức chế-kích thích. Chúng bao gồm các cytokine và các chất chuyển hóa đóng vai trò điều hòa thần kinh, chẳng hạn như axit béo (SCFA), axit γ -aminobutyric (GABA) và tiền chất serotonin [8]. Chúng ta biết rằng các cơn động kinh là do sự mất cân bằng của cân bằng kích thích-ức chế. Khi chất dẫn truyền thần kinh GABA bị giảm, ngưỡng khởi phát cơn động kinh sẽ giảm xuống dẫn đến hình thành cơn động kinh (Hình 1) [9].

Tình trạng rối loạn vi khuẩn có thể gây độc và thay đổi cytokine. Trong những điều kiện này, việc sản xuất SCFA và GABA bị giảm [10]. Hơn nữa, dòng GABA giảm trong trục ruột-não có thể góp phần khởi phát cơn động kinh.



Hình 1: Sơ đồ về sự tương tác giữa hệ vi sinh vật đường ruột và bệnh động kinh [1].

Ngoài ra, ngay cả việc giảm lượng serotonin hấp thụ cũng có thể gây ra các biểu hiện động kinh, như đã được chỉ ra trong nghiên cứu [11]. Do đó, chúng ta có thể đưa ra giả thuyết về một cơ chế dựa trên sự thay đổi của hệ vi sinh vật đường ruột và hậu quả là sự thay đổi của các chất dẫn truyền thần kinh, bao gồm GABA, serotonin và glutamate theo hướng có thể tạo thuận lợi cho các cơn động kinh. Chúng ta không thể khẳng định rằng rối loạn vi khuẩn là nguyên nhân (hoặc một trong những nguyên nhân) của bệnh động kinh nhưng chúng ta có thể nói rằng nó có thể góp phần khởi phát cơn động kinh thông qua các cơ chế này. Cuối cùng, nhiều sản phẩm phụ của vi sinh vật như axit mật thứ cấp và axit béo đường tiêu hóa, điều hòa huyết áp, nhịp sinh học và chức năng miễn dịch thần kinh [12].

Ứng dụng của probiotic trong điều trị bệnh động kinh

Để điều hòa và khắc phục những chứng rối loạn đường ruột hay điều hòa miễn dịch do vi khuẩn người ta thường sử dụng probiotics như một liệu pháp an toàn và thông dụng hơn cả. Tổ chức Thực phẩm và Dược phẩm Liên hợp quốc (FAO) và Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã đưa định nghĩa probiotics là “các vi sinh vật sống khi được cung cấp với số lượng nhất định sẽ mang lại lợi ích sức khỏe cho vật chủ”. Probiotics có thể làm thay đổi hệ vi sinh vật đường ruột và ổn định cộng đồng vi sinh vật. Bình thường hóa thành phần hệ vi sinh vật đường ruột có thể có tác dụng có lợi đối với các cơn động kinh. Probiotic đã được chứng minh là có tác dụng có lợi đối với các triệu chứng động kinh bằng cách tăng GABA ở động vật và *Bifidobacteria* và *Lactobacillus* ở người [13].

Về vấn đề này, một số nghiên cứu ở người đã báo cáo kết quả đáng khích lệ. Một nghiên cứu cho thấy rằng việc sử dụng probiotics (*Saccharomyces boulardii* hoặc *Lactobacillus casei*) cho trẻ sơ sinh bị ảnh hưởng bởi rotavirus có liên quan đến việc giảm 10 lần nguy cơ co giật so với nhóm đối chứng không được điều trị nhiễm bệnh [1]. Các tác giả đề xuất rằng *S. boulardii* làm giảm co giật thông qua ức chế protein cấu trúc rotavirus, một loại độc tố vi rút làm tăng các loại phản ứng oxy và tổn thương chất thần kinh, hoặc thông qua ức chế tổng thể phản ứng viêm. Một nghiên cứu khác, trên bệnh nhân động kinh có triệu chứng

kháng thuốc cho thấy rằng việc sử dụng hỗn hợp probiotics có liên quan đến việc giảm hơn 50% tần suất co giật ở 29% bệnh nhân và 77% trong số họ duy trì tần suất co giật giảm trong 4 tháng sau khi ngừng sử dụng [14]. Liệu tác dụng điều trị của probiotics có được điều chỉnh bằng cách sửa đổi hệ vi sinh vật đường ruột hay không vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, có một nghiên cứu thú vị đã chứng minh cách cấy ghép hệ vi sinh vật trong phân có thể loại bỏ cơn co giật ở bệnh nhân bị động kinh và bệnh Crohn đồng thời, ngay cả sau khi ngừng thuốc chống động kinh [15].

Việc điều trị bệnh động kinh đưa ra một loạt các lựa chọn. Mặc dù vậy, gần 25% bệnh nhân có dấu hiệu kháng thuốc và thuốc chống động kinh có thể có tác dụng phụ nghiêm trọng. Trong bối cảnh như vậy, nếu việc sử dụng probiotics có thể giúp ích rất nhiều. Hiện tại vẫn chưa có nhiều dữ liệu cho phương pháp sử dụng probiotics có thể cải thiện triệu chứng hay góp phần làm giảm thiểu bệnh động kinh hay không. Vẫn cần thêm nhiều các nghiên cứu chứng minh và thực hiện lâm sàng để khẳng định điều này. Tuy nhiên, đây vẫn được coi là liệu pháp an toàn và lành tính đối với cơ thể bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo:

1. AMLEROVA, Jana, et al. Evidences for a role of gut microbiota in pathogenesis and management of epilepsy. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22.11: 5576.
2. SCHEFFER, Ingrid E., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58.4: 512-521.
3. SHORVON, Simon D. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia*, 2011, 52.6: 1033-1044.
4. Treatment Epilepsy-<https://www.nhs.uk/conditions/epilepsy/treatment/>
5. AHMAD, Shahjehan; KHANNA, Ryan; SANI, Sepehr. Surgical treatments of epilepsy. In: *Seminars in Neurology*. Thieme Medical Publishers, Inc., 2020. p. 696-707.

6. BURAKGAZI, Evren; FRENCH, Jacqueline A. Treatment of epilepsy in adults. *Epileptic Disorders*, 2016, 18.3: 228-239.
7. YAMASHIRO, Yuichiro. Gut microbiota in health and disease. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2017, 71.3-4: 242-246.
8. STRANDWITZ, Philip. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain research*, 2018, 1693: 128-133.
9. GUERRIERO, Réjean M.; GIZA, Christopher C.; ROTENBERG, Alexander. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Current neurology and neuroscience reports*, 2015, 15: 1-11.
10. DE CARO, Carmen, et al. Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *Scientific reports*, 2019, 9.1: 1-10.
11. LIM, Joon Seo, et al. Modeling environmental risk factors of autism in mice induces IBD-related gut microbial dysbiosis and hyperserotonemia. *Molecular brain*, 2017, 10: 1-12.
12. SILVA, Ygor Parladore; BERNARDI, Andressa; FROZZA, Rudimar Luiz. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in endocrinology*, 2020, 11: 25.
13. PENG, Anjiao, et al. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy research*, 2018, 147: 102-107.
14. GÓMEZ-EGUÍLAZ, M., et al. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Beneficial Microbes*, 2018, 9.6: 875-881.
15. HE, Zhi, et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: the first report. *World journal of gastroenterology*, 2017, 23.19: 3565.