

Wpływ impulsywności, skłonności samobójczych oraz genów układu serotoninowego na wyniki leczenia uzależnienia od alkoholu*

Influence of impulsivity, suicidality and serotonin genes on treatment outcomes in alcohol dependence

Marcin Wojnar^{1,2}, Kirk J. Brower², Andrzej Jakubczyk¹, Izabela Żmigrodzka^{1,2}, Margit Burmeister³, Halina Matsumoto¹, Elżbieta Woźny¹, Elżbieta Śliwerska³, Andrea M. Hegedus², Anna Husar¹, Anna Ślufarska¹, Michał Lipiński¹, Robert A. Zucker²

¹ Katedra i Klinika Psychiatryczna AM w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. W. Szelenberger

² University of Michigan Addiction Research Center, Ann Arbor, USA

Kierownik: Robert A. Zucker, Ph.D.

³ Molecular and Behavioral Neuroscience Institute, University of Michigan, Ann Arbor, USA

Kierownik: Daniel J. Goldman, Ph.D.

Summary

Aim. The aim of the study was to identify risk factors of relapse by investigating relationships among suicidality, impulsivity, genetic markers of serotonin activity, and relapse in alcohol-dependent patients.

Methods. 90 alcohol dependent patients were followed for 12 months after the baseline assessment, which entailed evaluation of suicidality and impulsivity as well as collection of DNA samples. Polymorphisms of genes involved in the synthesis and activity of the serotonin system were analyzed. After 12 months from the first visit, the patients were re-contacted and interviewed for relapse.

Results. Relapse rates were significantly higher among patients with the history of suicidal attempts recorded at the baseline assessment. The genetic analysis showed that patients with the G/G genotype in the 5HT1A gene were more likely to relapse, whereas patients with the C/C genotype were more likely to abstain. Moreover, there was a strong trend for an association between the G/G genotype and a history of suicide attempts.

Conclusions. High level of suicidality may predict relapse in alcoholic patients. Altered serotonergic function increases the risk of a suicide attempt and may contribute to higher risk of relapse in alcohol dependent patients.

Słowa kluczowe: uzależnienie od alkoholu, nawrót, samobójstwo

Key words: alcoholism, relapse, suicide

Wstęp

Uzależnienie od alkoholu jest zaburzeniem przewlekłym i pomimo wysiłków terapeutycznych większość leczonych uzyskuje jedynie krótkotrwałe okresy abstynencji i powraca do picia. Aż 35% pacjentów leczonych z powodu uzależnienia od alkoholu nie jest w stanie utrzymać abstynencji w ciągu 2 tygodni po ukończeniu terapii, 58% zaś doświadcza nawrotu picia w ciągu 3 miesięcy [1]. Polich i wsp. [2] podają, że ponad 80% osób leczonych z powodu uzależnienia od alkoholu miało istotne problemy z alkoholizmem w ciągu 4 lat od ukończenia leczenia. Wyniki badania MATCH [3] pokazały, że jedynie 35% pacjentów utrzymywało całkowitą abstynencję w trakcie rocznej obserwacji.

Identyfikacja czynników ryzyka nawrotu picia wydaje się więc bardzo ważnym krokiem w kierunku poprawy diagnozy i terapii osób uzależnionych. W dotychczasowych badaniach ustalono szereg czynników ryzyka nawrotu, takich jak współwystępowanie zaburzeń psychicznych [4], w tym zaburzeń afektywnych [5], lękowych [6], osobowości dys socjalnej [7] czy głębokość uzależnienia od alkoholu [8]. Za patofizjologiczne czynniki zwiększające ryzyko przerwania abstynencji uznaje się niską aktywność układu dopaminergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym [9], szybką czynność fali beta w EEG [10], zaburzenia struktury snu [11], niskie stężenie endorfin w surowicy [12] oraz zmiany w korowych potencjałach wywołanych, sugerujące dysfunkcję płatów czołowych [13]. Podnoszono także rolę impulsywności [14] oraz tendencji samobójczych [15] jako ważnych czynników ryzyka nawrotu picia, aczkolwiek związki te nie zostały do tej pory jednoznacznie udokumentowane.

Większość badań potwierdza ścisły związek pomiędzy samobójstwami a uzależnieniem od alkoholu [15, 16]. Ryzyko samobójstwa w ciągu całego życia jest wyższe u osób uzależnionych od alkoholu niż u osób z zaburzeniami afektywnymi [17]. Istnieje szereg doniesień sugerujących wspólne podłoże genetyczne impulsywności, zaburzeń depresyjnych i tendencji samobójczych [18–20]. Sugeruje się, że niektóre z wymienionych potencjalnych predyktorów nawrotu picia mogą być związane z obniżeniem się aktywności ośrodkowego układu serotoninowego (5HT). Bezpośrednie związki między aktywnością układu 5HT a nawrotami picia nie zostały jednak do tej pory przebadane. Celem badania było więc poznanie zależności pomiędzy skłonnościami samobójczymi, impulsywnością i genetycznymi markerami aktywności serotoninergicznej a nawrotem picia u pacjentów uzależnionych od alkoholu.

Pacjenci i metody

Do badań zakwalifikowano 100 pacjentów obu płci w wieku 18–65 lat, z rozpoznaniem uzależnienia od alkoholu wg kryteriów DSM-IV [21], leczonych w warszawskich ośrodkach terapii uzależnień (58 pacjentów z oddziałów całodobowych oraz 42 osoby z ośrodków ambulatoryjnych). Z badań wyłączono pacjentów w okresie aktywnych objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego oraz ze znacznymi zaburzeniami funkcji poznawczych (MMSE < 25). Wszyscy badani brali udział w rutynowym programie terapeutycznym w danym ośrodku. Pacjenci zostali szczegółowo poinformowani

o celach i przebiegu badania, i wyrazili zgodę na udział w nim. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Warszawie oraz Institutional Review Board Wydziału Medycznego Uniwersytetu Michigan.

Badanie miało charakter prospektywny i obejmowało 3 wizyty. Pierwszą rozmowę z pacjentem przeprowadzano w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia przez niego programu leczenia, kolejne dwie – po miesiącu i po 6–12 miesiącach od pierwszego spotkania. W czasie badania wstępnego pobrano próbkę krwi na badanie genetyczne. Ponadto zbierano szczegółowe dane demograficzne i oceniano: nasilenie współistniejących objawów psychopatologicznych – za pomocą Krótkiego Inwentarza Objawów [22] oraz Inwentarza SF-36 [23]; wymiary osobowości – korzystając z Pięcioczynnikowego Inwentarza Osobowości NEO-FFI [24]; poziom oparcia społecznego – stosując Skalę Oparcia Społecznego MOSSSS [25]; tendencje samobójcze – korzystając ze Skali Myśli Samobójczych Becka [26] i szczegółowego kwestionariusza skłonności samobójczych stworzonego na potrzeby tego badania; obecność objawów zespołu depresyjnego i poczucia beznadziejności (Skale Becka: BHS oraz BDI-II [27, 28]); impulsywność – używając Skali Impulsywności Barratta, BIS-11 [29]. Niezależnie od skali BIS, która jest oparta na subiektywnej ocenie pacjenta, przeprowadzono badanie nasilenia impulsywności za pomocą Stopping Task – komputerowej oceny kontroli hamowania reakcji [30]. Oceny nawrotu dokonywano za pomocą ustrukturuwanego kwestionariusza oraz Kalendarza Picia Alkoholu (TFLB) [31].

W Pracowni Psychofarmakologii Katedry i Kliniki Psychiatrycznej AM w Warszawie z pobranych próbek krwi wyizolowano DNA, używając zestawów dla krwi pełnej firmy Genra. Materiał genetyczny był następnie badany pod kątem struktury genów mających wpływ na aktywność układu serotonergicznego w laboratorium Uniwersytetu Michigan w Ann Arbor (USA), metodą PCR. Analizowane były te fragmenty genów, które wpływają na łatwość rozpoczęcia transkrypcji (sekwencje promotorowe) oraz aktywność syntetyzowanego białka, w szczególności geny: hydroksylazy tryptofanu (TPH2), transportera serotoniny SLC6A4 (5HTTLPR; polimorfizm długości promotora) oraz dwóch typów receptorów dla serotoniny [HTR1A (C1018G), HTR2A (T102C)].

W badaniu tym za definicję nawrotu przyjęto spożycie przez pacjenta jakiegokolwiek ilości alkoholu po zakończeniu terapii. Na podstawie drugiego i trzeciego spotkania z pacjentem wyodrębniono grupę osób, które utrzymały całkowitą abstynencję, oraz grupę pacjentów, u których wystąpił nawrót picia. Grupy te porównano następnie pod kątem cech ocenianych w czasie badania wstępnego, ze szczególnym uwzględnieniem zmienności genetycznej, impulsywności i tendencji samobójczych. Analizy statystycznej dokonano za pomocą testu Chi², testu t-Studenta, testu Manna–Whitneya oraz analizy regresji logistycznej w celu określenia znaczenia predykcyjnego badanych zmiennych. W prowadzonych analizach korzystano z pakietu statystycznego SPSS.

Wyniki

Spośród 90 pacjentów, którzy faktycznie wzięli udział w badaniu i wypełnili kwestionariusz wstępny, 59 ukończyło badanie do końca maja 2005 – u 29 z nich doszło do nawrotu picia, a 30 utrzymało abstynencję. Dla pozostałych 31 pacjentów

(z którymi utracono kontakt) przyjęto radykalne, aczkolwiek akceptowane w badaniach nad uzależnieniem od alkoholu, założenie [32], iż w okresie obserwacji doszło u nich do nawrotu picia. Informacje uzyskane w późniejszym okresie od osób trzecich potwierdziły słuszność tego założenia. Spośród 90 badanych osób 60 uznano zatem za osoby z nawrotem picia (współczynnik nawrotu 67%), a 30 za osoby bez nawrotu. Średni okres obserwacji (odstęp czasu pomiędzy pierwszym a trzecim badaniem) wyniósł 11,5 miesiąca.

W badaniu wzięło udział 66 mężczyzn (73%) i 24 kobiety. Wiek badanych wynosił od 20 do 64 lat; średnio $42,48 \pm 9,7$ roku. W czasie badania 37 osób (41%) pozostawało bez pracy, 35 (39%) było w związku małżeńskim, a 18 (20%) – po rozwodzie. Średni wiek początku intensywnego picia alkoholu wynosił $22,4 \pm 8,1$ roku, średni okres trwania uzależnienia $21,0 \pm 11,4$ roku. Średnie dzienne spożycie alkoholu w ostatnim okresie przed podjęciem terapii oceniono na 147,4 g (0–225 g), w przeliczeniu na czysty etanol, na jednego pacjenta. W chwili badania wstępnego 39 badanych (43%) potwierdziło co najmniej jedną próbę samobójczą w przeszłości, a 18 (20%) pacjentów – myśli samobójcze.

Tabela 1

Charakterystyka pacjentów z nawrotem i bez nawrotu picia

	Pacjenci z nawrotem picia n = 60	Pacjenci bez nawrotu picia n = 30	p
Wiek (lata)	40,4 ± 10,2	45,7 ± 7,9	0,041
Kobiety, n (%)	12 (20,0)	12 (40,0)	0,034
Wykształcenie (liczba ukończonych klas)	13,6	12,2	0,285
Zatrudnienie, n (%)	20 (33,3)	16 (53,3)	0,065
Brak pieniędzy na podstawowe potrzeby, n (%)	43 (73,3)	15 (50,0)	0,037
W związku małżeńskim, n (%)	17 (28,3)	17 (56,7)	0,193
Mieszkający samotnie, n (%)	12 (20,0)	2 (6,6)	0,159
Próby samobójcze w przeszłości, n (%)	32 (53,3)	7 (23,3)	0,008
Przemoc fizyczna przed 18 r. ż., n (%)	27 (45,0)	7 (23,3)	0,033
Skala Impulsywności Barratta	73,5 ± 10,6	69,0 ± 10,0	0,059
Oparcie społeczne (MOSSSS)	60,2 ± 17,5	69,0 ± 17,5	0,046
NEO-FFI, podskala Neurotyczności	66,9 ± 12,4	60,4 ± 8,2	0,028
Średnie dzienne spożycie alkoholu (g)	181,3	96,8	0,053
Stopping Task – czas zatrzymania reakcji (ms)	225,6 ± 69,2	193,0 ± 89,6	0,166

W analizie statystycznej zastosowano: test χ^2 , test t-Studenta oraz test Manna–Whitneya. Dla istotności statystycznej różnic przyjęto $p < 0,05$.

Pacjenci, u których wystąpił nawrót picia w okresie obserwacji, byli znamienne młodszy, o prawie 5 lat, od osób, którym udało się utrzymać abstynencję. W grupie osób z nawrotem było istotnie więcej mężczyzn oraz ofiar przemocy fizycznej przed

18 rokiem życia. Pacjenci, którzy utrzymali abstynencję, opisywali większy poziom oparcia społecznego, rzadziej potwierdzali problemy materialne i uzyskali mniejszą liczbę punktów w podskali inwentarza osobowości NEO-FFI, określającej poziom neurotyczności, niż osoby, u których wystąpił nawrót picia.

Wbrew przewidywaniom nie wykazano, aby obie porównywane grupy różniły się w sposób istotny pod względem poziomu impulsywności. Wśród osób powracających do picia subiektywna ocena oparta na skali Barratta wykazała jedynie trend statystyczny ($p = 0,059$) do większej liczby postaw i zachowań impulsywnych. Pomiar obiektywny impulsywności (Stopping Task) nie uwidocznił różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Pacjenci z przynajmniej jedną próbą samobójczą w wywiadzie okazali się istotnie bardziej podatni na nawrót picia niż osoby niepodejmujące prób samobójczych ($p = 0,008$).

Tabela 2

Analiza regresji logistycznej dla czynników ryzyka nawrotu picia

	Odds Ratio	(95% C.I.)
Tendencje samobójcze*	6,85	(1,62–28,98)
Przemoc fizyczna przed 18 r.ż.	3,06	(0,71–13,28)
Płeć	2,88	(0,71–11,65)
Brak pieniędzy na podstawowe potrzeby	1,94	(0,45–8,42)
Dzienne spożycie alkoholu	1,06	(0,99–1,13)
Nasilenie objawów psychopatologicznych	1,01	(0,99–1,03)
Wiek	0,96	(0,89–1,04)

* $p < 0,01$

95% C.I. – 95% przedział ufności

Analiza uzyskanych wyników metodą regresji logistycznej wykazała, że próby samobójcze w wywiadzie są najistotniejszym czynnikiem ryzyka nawrotu picia po uwzględnieniu w analizie innych zmiennych, których znaczenie dla nawrotu wykazano w analizach jednowymiarowych (płeć, wiek, problemy materialne, nasilenie objawów psychopatologicznych, poziom oparcia społecznego, dobowy dawka alkoholu, poziom neurotyczności).

Tabela 3

Polimorfizm genu 5HTR1A (rs6295) i częstości alleli u pacjentów z nawrotem picia i pacjentów z abstynencją

	Genotyp			Częstość alleli	
	CG	CC	GG	C	G
Pacjenci z nawrotem picia (n=60)	38 (64%)	5 (8%)	17 (28%)	24 (0,40)	36 (0,60)
Pacjenci bez nawrotu picia (n=30)	12 (40%)	16 (53%)	2 (7%)	22 (0,733)	8 (0,267)

test Chi2:

$p = 0,041$

$p = 0,0029$

Wariantem różnicującym badane grupy był polimorfizm genu dla receptora serotoninowego 5HT_{1A} (C1018G). Pacjenci będący homozygotami G/G w badanej sekwencji nukleotydów istotnie częściej doświadczali nawrotu picia, podczas gdy osoby z genotypem C/C łatwiej utrzymywały abstynencję. Dodatkowo zaobserwowano prawdopodobny ($p = 0,056$) związek pomiędzy genotypem G/G („odpowiedzialnym” za nawroty) w genie 5HT_{1A} a próbami samobójczymi w wywiadzie. Spośród pacjentów, którzy zgłaszali próby samobójcze w trakcie badania wstępnego, 28% miało genotyp G/G, podczas gdy tylko 4% genotyp C/C.

Zmienność genu 5HT_{1A} nie miała związku z poziomem impulsywności u badanych pacjentów. Wykazano natomiast, że genotyp C/C w badanej sekwencji genu hydroksylazy tryptofanu TPH2 występuje znamienne częściej ($p = 0,003$) u pacjentów o wysokim poziomie impulsywności mierzonej metodą obiektywną za pomocą Stopping Task. Nie wykazano istotnych różnic między badanymi grupami pod względem wariantów polimorficznych pozostałych analizowanych genów.

Omówienie wyników

W przeprowadzonych badaniach wykazano, iż nawrót picia u osób uzależnionych od alkoholu jest zjawiskiem częstym. W badanej przez nas populacji roczna obserwacja potwierdziła, iż jedynie 1/3 pacjentów dotrzymała abstynencji, a 2/3 powróciło do picia alkoholu, mimo podjęcia terapii uzależnienia i uczestnictwa w intensywnym programie leczenia. Uzyskane w badaniu wyniki nie odbiegają od wyników dotychczasowych badań nad nawrotami picia u osób uzależnionych od alkoholu [4, 5, 7, 8, 32, 33]. Podobnie jak w poprzednich doniesieniach, w grupie badanych przez nas pacjentów stwierdzono, że nawrót można częściej zaobserwować w grupach uzależnionych o słabym systemie oparcia społecznego, wyższym nasileniu objawów psychopatologicznych i większym poziomie neurotyczności. W świetle przedstawionych danych można stwierdzić, iż nawrót picia u osób uzależnionych od alkoholu jest zjawiskiem kompleksowym, o złożonych uwarunkowaniach, które obejmują czynniki zarówno natury psychospołecznej, jak i biologicznej.

Wśród przedstawionych wyników niektóre obserwacje nie były dotychczas opisane w piśmiennictwie. Po pierwsze, w grupie badanych pacjentów wykazaliśmy, że tendencje samobójcze mogą być uznane za istotny czynnik predykcyjny nawrotu picia. Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię uzależnienia od alkoholu i zgłaszali podejmowanie prób samobójczych w przeszłości, byli obciążeni większym ryzykiem powrotu do picia po ukończeniu programu terapii. Obserwowany związek można tłumaczyć tym, że skłonności samobójcze wiążą się zarówno z zaburzeniami depresyjnymi, jak i nasileniem impulsywności.

Drugim nowym wynikiem wydaje się ukazanie istotnego związku polimorfizmu genu 5HT_{1A} i ryzyka nawrotu picia oraz prób samobójczych u osób uzależnionych od alkoholu. Można uznać, iż osoby uzależnione od alkoholu z genotypem G/G są wyjściowo obciążone gorszym rokowaniem w terapii uzależnienia. Wyniki innych badań wykazują, że genotyp ten może być także niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w terapii zaburzeń depresyjnych, warunkującym duże nasilenie objawów i słabą odpowiedź na leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (M. Burmeister, wyniki niepublikowane).

Genotyp G/G genu 5HTR1A wydaje się wpływać na aktywność receptora serotoninowego w ten sposób, że wzrasta ryzyko nawrotu picia, zachowań samobójczych i zaburzeń depresyjnych. Dane te pozostają w zgodności z wcześniej przytoczonymi wynikami naszego badania, sugerującymi, że tendencje samobójcze są istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu picia. Specyficzny genotyp receptora serotoninowego (homozygota G/G) mógłby hipotetycznie warunkować jednocześnie tendencje samobójcze i skłonność do nawrotów picia.

Analizowane w opisywanym badaniu allele C i G odpowiadają za powinowactwo hamującego autoreceptora 5HT_{1A} do serotoniny (poprzez wpływ na czynniki transkrypcyjne NUDR/DEAF-1), przy czym allel G odpowiada za wysoki, a allel C za niski stopień powinowactwa [34]. W praktyce oznacza to, że osoby będące homozygotami G/G będą miały niższą wyjściowo aktywność układu serotoninowego, ponieważ receptory hamujące będą u nich w sposób silniejszy i trwalszy wiązały specyficzny ligand, jakim jest dla tych receptorów serotonina. Analogicznie, osoby będące homozygotami C/C wykażą wyjściowo wyższą aktywność układu 5HT, osoby będące heterozygotami C/G – aktywność pośrednią.

Wyniki opisywanego badania wydają się wskazywać jednoznacznie, że obniżona aktywność układu serotoninowego może mieć znaczenie dla podwyższonego ryzyka nawrotu picia u osób uzależnionych od alkoholu. Istotną rolę może odgrywać receptor 5HT_{1A}, który jest prawdopodobnie ogniwem łączącym nawroty picia ze współwystępowaniem zaburzeń depresyjnych.

Prezentowane wyniki badania mają charakter doniesienia wstępnego. Program badawczy będzie kontynuowany w większej grupie pacjentów w dłuższym okresie obserwacji, co może pozwolić na bardziej obiektywną weryfikację opisywanych zależności oraz dalszą analizę zjawiska nawrotów.

Wnioski

1. Skłonności samobójcze stwierdzane przed rozpoczęciem leczenia stanowią czynnik ryzyka nawrotu picia u osób uzależnionych od alkoholu podejmujących terapię uzależnienia.
2. Obniżona aktywność układu serotoninowego może mieć znaczenie dla podwyższonego ryzyka nawrotu picia i prób samobójczych u osób uzależnionych od alkoholu.
3. Poziom impulsywności nie ma istotnego znaczenia w podatności na nawroty w przebiegu uzależnienia od alkoholu.

Влияние импульсивности, суицидных наклонностей и генов серотонической системы на результаты лечения алкогольной зависимости

Содержание

Задание. Целью исследования была оценка зависимости между суицидальными наклонностями, импульсивности и генетическими маркерами серотонинэргической активности и рецидивом алкоголизма у пациентов с алкогольной зависимостью.

Методы. Проспективная обсервация относилась к 90 пациентам, леченных по поводу алкогольной зависимости в центрах терапии зависимостей в Варшаве. Во время исследований

проведена психопатологическая оценка, с особым учетом суициальных наклонностей и импульсивности. Кроме того, проведена оценка уровня приема алкоголя и психоактивных субстанций. Набор ДНК исследован с точки зрения полиморфизмов генов, существенных для активности серотониновой системы.

Результаты. Показатели рецидива злоупотребления спиртного были, затем, значительно более высокими, у пациентов с суициальными пробами в анамнезе. Наследственный анализ показал, что лица с генотипом G/G гена 5HT1A более склонны к рецидиву питья алкоголя. С другой стороны, пациенты с генотипом C/C в большинстве случаев являются абстинентами. Показана возможная связь между генотипом C/C и суициальными тенденциями.

Выводы. Суициальные тенденции могут существенным образом увеличивать риск рецидива у пациентов с алкогольной зависимостью. Нарушения функции серотониновой системы могут влиять на правдоподобность появления суициальных проб и также способствовать частым рецидивам злоупотребления спиртных напитков у пациентов, зависимых от алкоголя.

Einfluss von Impulsivität, Suizidneigung und Genen des serotonergen Systems auf die Ergebnisse der Behandlung der Alkoholabhängigkeit

Zusammenfassung

Ziel. Das Ziel der Studie war die Beurteilung der Abhängigkeiten zwischen der Suizidneigung, Impulsivität und genetischen Markern der serotonergen Aktivität und dem Rückfall vom Trinken bei den alkoholabhängigen Patienten.

Methoden. An der prospektiven Studie nahmen 90 Patienten teil, die an Alkoholabhängigkeit in Zentren für Therapie der Abhängigkeiten in Warszawa behandelt wurden. Bei der Studie wurde eine genaue psychopathologische Beurteilung mit besonderer Berücksichtigung der Neigung zum Suizid und zur Impulsivität durchgeführt. Man beurteilte auch den Level des Alkoholmißbrauchs und der psychoaktiven Mittel. Die extrahierte DNA wurde im Hinblick auf den Genenpolymorphismus untersucht, die für die Aktivität des serotonergen Systems wichtig sind.

Ergebnisse. Die Indexe des Rückfalls waren bei den Patienten mit Suizidversuchen in der Anamnese signifikant höher. Die genetische Analyse zeigte, dass die Personen mit dem Genotyp G/G des Gens 5HT1A auf Rückfall anfälliger sind, während die Patienten mit dem Genotyp C/C im größeren Teil Abstinenter sind. Es wurde auch ein wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen dem Genotyp G/G und Suizidneigungen gezeigt.

Schlussfolgerungen. Die Suizidendenzen können auf eine bedeutende Weise das Risiko eines Rückfalls bei alkoholabhängigen Patienten erhöhen. Die Störungen der Funktion des serotonergen Systems können die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Suizidversuche erhöhen und können zu häufigeren Rückfällen bei den alkoholabhängigen Patienten beitragen.

L'influence de l'impulsivité, de la tendance au suicide et des gènes du système sérotoninergique sur l'efficacité de la thérapie des alcooliques

Résumé

Objectif. Analyser les corrélations des tendances au suicide, de l'impulsivité et des marqueurs génétiques de l'activité de la sérotonine et de la rechute de l'alcoolisme des patients alcooliques.

Méthode. On observe 90 patients alcooliques traités dans les centres thérapeutiques de Varsovie. Durant cette observation prospective on analyse surtout leurs tendances au suicide, leur impulsivité et leur niveau de la dépendance de l'alcool et des substances psychoactives. Leurs DNA est aussi analysé du point de vue du polymorphisme des gènes jouant le rôle important dans l'activité du système sérotoninergique.

Résultats. Les indices de la rechute de l'alcoolisme sont plus élevés chez les patients avec les tendances au suicide. L'analyse génétique démontre que les personnes avec le génotype G/G du gène 5HT1A sont plus susceptibles aux rechutes de l'alcoolisme, tandis que les personnes avec le

génotype C/C restent plus facilement abstinents. On trouve qu'il existe la corrélation probable du génotype G/G et les tendances au suicide.

Conclusions. Les tendances au suicide augmentent fortement le risque de la récurrence de l'alcoolisme. Les troubles du fonctionnement du système de la sérotonine augmentent aussi la probabilité des attentats à la vie des patients alcooliques ainsi que de la récurrence de l'alcoolisme chez ces patients.

Piśmiennictwo

- Hunt WA, Barnett LW, Branch LG. *Relapse rates in addictions programs*. J. Clin. Psychol. 1971; 27: 455–456.
- Polich JM, Armor DJ, Braiker HB. *Patterns of alcoholism over four years*. J. Stud. Alcohol 1980; 41: 397–416.
- Project MATCH Research Group. *Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes*. J. Stud. Alcohol 1997; 58: 7–29.
- Tomasson K, Vaglum P. *The 2-year course following detoxification treatment of substance abuse: the possible influence of psychiatric comorbidity*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 1997; 247: 320–327.
- Greenfield SF, Weiss RD, Muenz LR, Vagge LM, Kelly JF, Bello LR, Michael J. *The effect of depression on return to drinking: a prospective study*. Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55: 259–265.
- Willinger U, Lenzinger E, Hornik K, Fischer G, Schonbeck G, Aschauer HN, Meszaros K. *Anxiety as a predictor of relapse in detoxified alcohol-dependent patients*. Alcohol Alcohol. 2002; 37: 609–612.
- Galen LW, Brower KJ, Gillespie BW, Zucker RA. *Sociopathy, gender, and treatment outcome among outpatient substance abusers*. Drug Alcohol Depend. 2000; 61: 23–33.
- Kulka Z, Świątkiewicz G, Zieliński A. *Interpersonalne i intrapersonalne predyktory nawrotów picia alkoholu*. Alkohol. Narkom. 1998; 31: 229–242.
- Narahashi T, Soderpalm B, Ericson M, Olausson P, Engel JA, Zhang X, Nordberg A, Marszalec W, Aistrup GL, Schmidt LG, Kalouti U, Smolka And M, Hedlund L. *Mechanisms of alcohol-nicotine interactions: alcoholics versus smokers*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001; 25, 5 (supl.): 152–156.
- Bauer LO. *Predicting relapse to alcohol and drug abuse via quantitative electroencephalography*. Neuropsychopharmacol. 2001; 25: 332–340.
- Brower KJ. *Insomnia, alcoholism and relapse*. Sleep Med. Rev. 2003; 7: 523–539.
- Marchesi C, Chiodera P, Brusamonti E, Volpi R, Coiro V. *Abnormal plasma oxytocin and beta-endorphin levels in alcoholics after short and long term abstinence*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1997; 21: 797–807.
- Glenn SW, Sinha R, Parsons OA. *Electrophysiological indices predict resumption of drinking in sober alcoholics*. Alcohol. 1993; 10: 89–95.
- Meszaros K, Lenzinger E, Hornik K, Fureder T, Willinger U, Fischer G, Schonbeck G, Aschauer HN. *The Tridimensional Personality Questionnaire as a predictor of relapse in detoxified alcohol dependents. The European Fluvoxamine in Alcoholism Study Group*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1999; 23: 483–486.
- Schuckit MA. *Primary men alcoholics with histories of suicide attempts*. J. Stud. Alcohol 1986; 47: 78–81.
- Preuss UW, Schuckit MA, Smith TL, Danko GP, Buckman K, Bierut L, Bucholz KK, Hesselbrock MN, Hesselbrock VM, Reich T. *Comparison of 3190 alcohol-dependent individuals with and without suicide attempts*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2002; 26: 471–477.
- Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. *Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia*. Brit. J. Psychiatry 1998; 172: 35–37.

18. Gorwood P. *Biological markers for suicidal behavior in alcohol dependence*. Eur. Psychiatry 2001; 16: 410–417.
19. Joiner TE, jr., Johnson F, Soderstrom K. *Association between serotonin transporter gene polymorphism and family history of attempted and completed suicide*. Suic. Life Threat Behav. 2002; 32: 329–332.
20. Preuss UW, Koller G, Soyka M, Bondy B. *Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample*. Biol. Psychiatry 2001; 50: 636–639.
21. *DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Text revision*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
22. Derogatis LR, Melisaratos N. *The Brief Symptom Inventory: an introductory report*. Psychol. Med. 1983; 13: 595–605.
23. Ware JE, jr., Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med. Care 1992; 30: 473–483.
24. Costa P, McCrae RR. *NEO PI-R professional manual*. Odessa, FL.: Psychological Assessment Resources; 1992.
25. Sherbourne CD, Stewart AL. *The MOS social support survey*. Soc. Sc. Med. 1991; 32: 705–714.
26. Beck AT, Steer RA. *Beck scale for suicide ideation manual*. San Antonio, TX: Harcourt Brace; 1991.
27. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. *The measurement of pessimism: the hopelessness scale*. J. Consult. Clin. Psychol. 1974; 42: 861–865.
28. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. *An inventory for measuring depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1961; 4: 561–571.
29. Barratt ES. *Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency*. Percept. Motor Skills 1959; 9: 191–198.
30. Logan GD, Cowan WB, Davis KA. *On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: A model and a method*. J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform. 1984; 10: 276–291.
31. Sobell LC, Maisto SA, Sobell MB, Cooper AM. *Reliability of alcohol abuser's self-reports of drinking behavior*. Behav. Res. Ther. 1979; 17: 157–160.
32. Bottlender M, Soyka M. *Outpatient alcoholism treatment: predictors of outcome after 3 years*. Drug Alcohol Depend 2005; 80: 83–89.
33. Bottlender M, Soyka M. *Impact of different personality dimensions (NEO Five-Factor Inventory) on the outcome of alcohol-dependent patients 6 and 12 months after treatment*. Psychiatry Res. 2005; 136: 61–67.
34. Kostowski W, red. *Podstawy farmakoterapii – podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2001.

Adres: Marcin Wojnar
Katedra i Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej
00-665 Warszawa, ul. Nowowiejska 27

Otrzymano: 27.02.2006
Zrecenzowano: 17.03.2006
Przyjęto do druku: 12.05.2006