

Wpływ cech osobowości i polimorfizmów genów DRD4 i 5HTT rodziców na predyspozycje ich synów do uzależnienia się od alkoholu

The influence of parents personality and DRD4 and 5HTT genes polymorphisms on predisposition to alcohol dependence in their sons

Agnieszka Samochowiec^{1,2}, Jan M. Horodnicki¹, Jerzy Samochowiec¹

¹ Katedra i Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Samochowiec

² Międzywydziałowe Studium Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Szczeciński
Kierownik: dr B. Baran

Summary

Aim. The aim of this work was to investigate differences in parents' personality and dopaminergic and serotonergic gene polymorphisms which may affect certain predispositions to alcohol dependence as described in the typology developed by R. Cloninger and O.M. Lesch. Also the possibility of recognising their genotypes DRD4 (Gene ID: 1815A) and 5HTT (Gene ID: 6532) could be helpful in predicting predisposition to addiction.

Methods. A total number of 213 individuals (71 Polish trios), Caucasian families were investigated. Fathers' mean age was: 61.7 ± 10.8 and mothers were 59 ± 10 years old. None of the parents fulfilled the criteria of alcohol dependence. The alcohol dependent probands were male, with confirmed biological descent, mean age: 35.2 ± 9.7 years. In all the participants TCI was performed. Characterisation of alcohol dependence and the course of withdrawal were obtained by SSAGA. Specially designed questionnaires based on Cloninger and Lesch typologies were used. The essential data on both parents was collected and AUDIT was performed. DRD4 and 5HTT gene polymorphisms were determined by PCR and TDT test was calculated.

Results. TDT analysis showed no differences in the transmission of alleles of 5HTT and DRD4 genes in the investigated families. The analysis of TCI personality profiles confirmed no statistically significant relations between Cloninger 1 and 2 subtypes of alcoholics. A statistically significant difference was recorded between the scores for groups I and II classified according to Lesch's typology in dimensions NS, NS2 and NS4. Fathers of probands characterised as type I according to Cloninger had statistically lower scores in dimension C and C5 in comparison to type II fathers. Fathers of type II alcoholics according to Lesch's typology had higher NS2. Mothers of type I alcoholics according to Cloninger had statistically lower scores in dimension HA2 in comparison with type II mothers.

Conclusions. On the basis of the above presented findings it can be stated that there might be specific interactions between personality traits in alcohol dependent probands and their parents. Nevertheless, further studies are needed to establish whether this relationship may have a predictive value, which may implicate therapeutic implications, as proposed by the clinical algorithm of O.M. Lesch.

Słowa klucze: typologia alkoholizmu wg Cloningera, Lescha, TCI, DRD4, 5HTT, genetyka

Key words: Cloninger's, Lesch's typology of alcoholism, TCI, DRD4, 5HTT, genetics

Wprowadzenie

Zespół zależności alkoholowej (ZZA) jest chorobą o charakterze przewlekłym, a określenie jego etiologii jest zadaniem trudnym z uwagi na konieczność brania pod uwagę: wpływów socjokulturowych, ekonomicznych, cech osobowościowych lub konstytucjonalnych [1, 2]. Specyficzny obraz kliniczny uzależnienia od alkoholu uwarunkowany wieloczynnikowo opisywany już był wcześniej w piśmiennictwie polskim przez Hauser [3] oraz Samochowca [4]. Polimorfizmy genów zarówno wchodzi w interakcje z cechami osobowości, jak i podlegają wpływom środowiskowym. Genami kandydującymi są te, które warunkują neuroprzebieżność serotonergiczną i dopaminergiczną [5, 6]. Badania nad polimorfizmami genów noradrenergicznych nie potwierdziły znaczącego ich udziału w teorii osobowości R. Cloningera, poza jednym badaniem, które nie było replikowane [7]. Zaproponowany model badania był nowatorski; brak jest w piśmiennictwie danych dotyczących wpływu cech osobowości rodziców na kształtowanie się u ich potomka określonych predyspozycji do uzależnienia od alkoholu – i specyficznego przebiegu uzależnienia, opisywanego wg typologii R. Cloningera i O. M. Lescha – oraz rozpoznania ich genotypów DRD4 i 5HTT. Celowo pominięto układ genów noradrenergicznych z powodu braku danych.

Cel badania

Celem badania było poszukiwanie różnic pomiędzy wymiarami temperamentu i charakteru, ocenianymi za pomocą Kwestionariusza TCI, a polimorfizmami genów, wpływających na przebieżność dopaminergiczną i serotonergiczną, u pacjenta z rozpoznaniem ZZA oraz jego rodziców, które pozwoliłyby przewidzieć przebieg uzależnienia od alkoholu wg typologii R. Cloningera oraz wg typologii O. M. Lescha. Ocena, czy transmisja alleli badanych genów DRD4 i 5HTT od rodziców do uzależnionego probanta jest równomierna, stała się punktem wyjścia dyskusji nad rolą czynników genetycznych w kontekście cech osobowości predestynujących do określonych typów ZZA. Wyznaczone warianty polimorficzne genów DRD4 i 5HTT powiązано z wymiarami temperamentu i charakteru u pacjentów i ich rodziców.

Opis badanej grupy

Wszystkie osoby, biorące udział w badaniach, wyraziły pisemną, dobrowolną i świadomą zgodę. Rekrutacja odbywała się w Katedrze i Klinice Psychiatrii PAM w Szczecinie oraz w ośrodkach odwykowych regionu zachodniopomorskiego. Uzależnieni od alkoholu spełniali kryteria ZZA oraz zachowywali co najmniej 7-dniową abs-

tytnencję bez objawów odstawienia. Z badań wykluczone były osoby z tzw. podwójną diagnozą (tj. te, które wcześniej cierpiały na chorobę psychiczną lub uzależnienie inne niż alkoholowe, z wyjątkiem uzależnienia od nikotyny). Wykluczone z badania były również te osoby, u których w ciągu ostatnich 30 dni przed badaniem miało miejsce przynajmniej jedno z następujących zdarzeń: zaburzenia psychiatryczne, zaostrzenie się choroby somatycznej wymagające istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji. Osoby biorące udział w omawianym badaniu stanowiły grupę homogeną, wszyscy byli pochodzenia polskiego, rasy kaukaskiej; średnia wieku ojców wynosiła $61,7 \pm 10,8$ roku, matek: 59 ± 10 lat. Badani uzależnieni byli mężczyznami, o potwierdzonym biologicznie rodowodzie, w średnim wieku $35,2 \pm 9,7$ roku. W analizach statystycznych uwzględniono dane 71 rodzin.

Wśród probantów wyróżniono 38 pacjentów z alkoholizmem – wg typologii Lescha – typu I, 19 z typem II. Pozostałe grupy były zbyt małe, by uwzględnić je w obliczeniach statystycznych (typ III $n = 9$, typ IV $n = 5$). Stosując typologię Cloningera, wydzielono 51 pacjentów z typem 1 oraz 20 z typem 2.

Narzędzia i metody badawcze

Protokół badań został zaakceptowany i podpisany przez Komisję Etyczną PAM w Szczecinie 02.10.1998, nr BN-001/138/98. Rozpoznanie uzależnienia od alkoholu ustalał specjalista psychiatra, wg *Klasyfikacji zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10* [8]. Szczegółowe informacje dotyczące uzależnienia i obciążenia rodzinnego zebrano wg ustrukturalizowanego wywiadu, który bazuje na wersji SSAGA (Semi Structural Assessment of Genetics of Alcoholism) [9]. Do oceny przebiegu uzależnienia posłużył zestaw pytań klasyfikujący pacjentów uzależnionych od alkoholu według typologii Cloningera [10] oraz tzw. kwestionariusz wywiadu oceny pacjentów uzależnionych od alkoholu według typologii Lescha [11]. Podstawowe dane o obu rodzicach zebrano za pomocą ankiety oraz testu przesiewowego dla ZZA, tj. AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test), wykorzystując część opierającą się na wywiadzie [12]. Do oceny wymiarów temperamentu i charakteru u pacjenta i rodziców użyto Kwestionariusza Temperamentu i Charakteru R. Cloningera – TCI [10]. O ile można ufać rzetelności testu AUDIT, zastosowanego w naszym badaniu, probanci z typem 1 wg Cloningera nie mieli uzależnionego ojca. Badania genetyczne przeprowadzono w laboratorium genetycznym Katedry i Kliniki Psychiatrii PAM. U probantów i rodziców wykonano analizę PCR polimorfizmów genów DRD4 i 5HTT metodami opisanymi w piśmiennictwie [4]. Do obliczeń statystycznych użyto programu komputerowego SPSS 9.0 dla Windows; do oceny poprawności prawa Hardy’ego–Weinberga zastosowano pakiet statystyczny SAS 6.03 wersja dla Windows; przekazywanie poszczególnych polimorfizmów w rodzinach oceniono na podstawie Testu Nierównowagi Transmisji – TDT (Transmission Disequilibrium Test) [13].

Wyniki badań

U pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych jako 1 lub 2 typ alkoholizmu wg Cloningera, nie stwierdzono różnic pod względem profili osobowości opisanych za

pomocą TCI. Biorąc pod uwagę typologię alkoholizmu dokonaną przez Lescha i profile osobowości pacjentów z ZZA, stwierdzono różnice, statystycznie istotne, pomiędzy otrzymanymi wartościami w wymiarze NS oraz w podwymiarach NS 2, NS 4 a poszczególnymi podtypami alkoholizmu. Dlatego zgodnie z oczekiwaniem alkoholicy z podtypem I wg Lescha (tj. osoby z alkoholizmem pierwotnym) charakteryzują się większą impulsywnością i nieuporządkowaniem w porównaniu z alkoholikami z podtypem II (tzw. lękowym), (tabela 1).

Tabela 1. Wyniki analizy profili osobowości, ocenianych na podstawie Inwentarza Temperamentu i Charakteru (TCI), pacjentów uzależnionych od alkoholu charakteryzowanych typologiami alkoholizmu wg Lescha i Cloningera

Lp.	Typologia TCI	Cloninger			Lesch		
		1 (n = 51)	2 (n = 20)	p	I (n = 38)	II (n = 19)	p
		$\chi \pm SD$	$\chi \pm SD$		$\chi \pm SD$	$\chi \pm SD$	
1.	NS	20,97 \pm 5,41	20,75 \pm 6,59	0,895	23,09 \pm 5,6	19,29 \pm 4,08	0,005
2.	NS 2	5,10 \pm 2,26	4,33 \pm 2,68	0,262	5,68 \pm 2,26	3,89 \pm 2	0,004
3.	NS 4	5,2 \pm 2,2	5,6 \pm 1,9	0,442	5,89 \pm 2,19	4,55 \pm 1,42	0,008

NS – poszukiwanie nowości (novelty seeking), NS 2 – impulsywność (impulsiveness), NS 4 – nieuporządkowanie (disorderliness)

W analizie profili osobowości ojców pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych jako 1 lub 2 typ alkoholizmu wg Cloningera, stwierdzono różnicę, istotną statystycznie, w wymiarze C oraz w podwymiarze C 5. W porównaniach cech osobowości – ustalanych na podstawie TCI – u ojców pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych w podtypach alkoholizmu wg Lescha, nie zauważono różnic między poszczególnymi czterema grupami. Tylko ojcowie alkoholików typu I lub II wg Lescha różnili się wartościami podwymiaru temperamentu NS 2 (tabela 2).

Tabela 2. Wyniki analizy profili osobowości, ocenianych na podstawie Inwentarza Temperamentu i Charakteru (TCI), ojców pacjentów uzależnionych od alkoholu charakteryzowanych typologiami alkoholizmu wg Lescha i Cloningera

Lp.	Typologia TCI	Cloninger			Lesch		
		1 (n = 51)	2 (n = 20)	p	I (n = 38)	II (n = 19)	
		$\chi \pm SD$	$\chi \pm SD$		$\chi \pm SD$	$\chi \pm SD$	
1.	NS 2	4,31 \pm 2,11	4,9 \pm 1,75	0,232	3,94 \pm 1,91	5,1 \pm 2,17	0,050
2.	C	26,74 \pm 8,06	30,36 \pm 5,42	0,033	28,15 \pm 7,67	27,35 \pm 7,56	0,703
3.	C 5	5,7 \pm 1,82	6,76 \pm 1,3	0,008	6,09 \pm 1,67	5,9 \pm 1,92	0,712

NS 2 – impulsywność (impulsiveness), C – zdolność do współpracy (cooperativeness), C 5 – zintegrowane sumienie (integrated conscience)

W analizie profili osobowości matek pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych jako 1 lub 2 typ alkoholizmu wg Cloningera, ocenianych za pomocą TCI, stwierdzono różnicę w wynikach podskali HA 2. Natomiast w ocenie profili osobowości – ustalanych

na podstawie kwestionariusza TCI – matek pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych w podtypach alkoholizmu wg Lescha, nie stwierdzono różnic, statystycznie znamienych, między badanymi grupami (tabela 3).

Tabela 3. Wyniki analizy profili osobowości, ocenianych na podstawie Inwentarza Temperamentu i Charakteru (TCI), matek pacjentów uzależnionych od alkoholu charakteryzowanych typologiami alkoholizmu wg Lescha i Cloningera

Lp.	Typologia TCI	Cloninger			Lesch		
		1 (n = 51)	2 (n = 20)	p	I (n = 38)	II (n = 19)	p
		$\chi \pm SD$	$\chi \pm SD$		$\chi \pm SD$	$\chi \pm SD$	
1.	HA 2	4,65 ± 1,67	5,64 ± 1,37	0,013	5,02 ± 1,48	4,61 ± 1,5	0,317

HA 2 – lęk przed niepewnością (fear of uncertainty)

Dzięki zastosowaniu Testu Nierównowagi Transmisji, tzw. TDT, określono, czy dziedziczenie (transmisja – przekazywanie) badanych alleli odbywa się zgodnie z prawem Hardy'ego–Weinberga (HWE). W omawianym badaniu analiza TDT nie wykazała preferencyjnej transmisji żadnych z alleli, tj. ani polimorfizmu genu 5HTT, ani polimorfizmu genu DRD4 (tabela 4).

Tabela 4. Transmisja długich i krótkich wersji alleli polimorfizmów genów 5HTT - LPR i DRD4

Polimorfizm genu	5HTT*	DRD4**
Liczba rodzin	71	68
Transmisja alleli	46 x L (57%) 35 x s (43%)	28 x L (42%) 39 x s (58%)
χ^2	1,49	1,81
p	0,22	0,18

* polimorfizm genu 5HTT: s – „short” – krótki allel (delecja 44 par zasad w promotorze); L – „long” – długi allel (brak tej delecji)

** polimorfizm genu DRD4: s – „short” – krótkie allele (6 i mniej powtórzeń 48 VNTR); L – „long” – długie allele (7 i więcej powtórzeń 48 VNTR)

W badanej grupie pacjentów z ZZA stwierdzono dyspersję rozkładu polimorfizmów, wersji długiej i krótkiej, genów 5HTT i DRD4, na pograniczu istotności $p < 0,051$. Rozkład genotypów transportera serotoniny jest prawie równy wśród nośnika L i s genotypów DRD4. Analiza wykazała równy rozkład polimorfizmów genów DRD4 i 5HTT u pacjentów z ZZA i u ich ojców i matek. Konieczne są dalsze badania dotyczące osób z III lub IV podtypem alkoholizmu, wg Lescha, i ich rodziców – te typy w tym badaniu, z powodu małej liczby obciążonych nimi pacjentów, nie zostały poddane analizie statystycznej.

Omówienie wyników

W niniejszej pracy szukano odpowiedzi na pytanie o różnice pomiędzy wymiarami temperamentu i charakteru a polimorfizmami genów, wpływającymi na przekąźnictwo

dopaminergiczne i serotoninericzne, u uzależnionego od alkoholu pacjenta i jego rodziców, które wskazywałyby na pojawienie się określonych relacji między cechami osobowości uzależnionego probanta i jego rodziców.

W analizie profili osobowości – ocenionych na podstawie TCI – u pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych jako 1 lub 2 typ alkoholizmu wg Cloningera, nie stwierdzono różnic. W badaniu polskiej populacji osób uzależnionych od alkoholu, wykonanych przez Hornowską i wsp. [10], także nie stwierdzono różnic pomiędzy typem 1 a 2 wg Cloningera pod względem profili osobowości, ocenionych na podstawie TCI. Podobnie w badaniach z przyjęciem pierwotnej wersji opisu cech osobowości wg Cloningera, tj. z użyciem TPQ (Tridimensional Personality Questionnaire), Howard i wsp. [14] nie stwierdzili różnic profili osobowości u młodych uzależnionych pacjentów. Badania Basiaux i wsp. [15] nad zastosowaniem TCI w ocenie profilu osobowości alkoholików i próbie wydzielenia podtypów alkoholizmu wykazały, że tylko wczesna utrata kontroli picia (poniżej 26 r.ż.) jest związana z większymi wartościami wymiaru NS – poszukiwanie nowości. Wiadomo jednak, że wczesna utrata kontroli picia jest tylko jednym z kryteriów typu 2 wg Cloningera. W cytowanych badaniach alkoholicy zarówno z wczesnym jak i późnym początkiem picia wykazywali się mniejszymi wartościami w skali SD – samokierowanie, i C – skłonność do współpracy, jednak należy dodać, że w porównaniu z grupą kontrolną, a nie między sobą. W analizie profili osobowości ojców pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych jako 1 lub 2 typ alkoholizmu wg Cloningera, badanych za pomocą TCI, stwierdzono różnicę, istotną statystycznie. Ojcowie pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych jako typ 1 Cloningera, uzyskali mniejsze wartości w wymiarze C oraz w podwymiarze C5, w porównaniu z ojcami pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych jako typ 2.

Ball i Strang [1], oceniając związki pomiędzy wymiarami TCI a zaburzeniami osobowości wg DSM-IV, wykazali, iż mniejsze wartości wymiaru SD – samokierowanie, wykazują korelacje z podzbiorem C zaburzeń osobowości wg DSM-IV (osobowość unikowa i zależna). Wykazali także korelację pomiędzy mniejszą wartością wymiaru C – skłonność do współpracy – a podzbiorem B zaburzeń osobowości wg DSM-IV (osobowość antysocjalna i paranoiczna) [1]. Wyniki te przynajmniej częściowo mogą potwierdzać teorię Cloningera. W analizie profili osobowości matek pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych jako 1 lub 2 typ alkoholizmu wg Cloningera, ocenianych na podstawie TCI, stwierdzono różnicę. Matki pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych jako typ 1 Cloningera, uzyskały mniejsze wartości w wymiarze HA 2 w porównaniu z matkami pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych jako typ 2. Matki alkoholików z typem 2 wg Cloningera były zatem niepewne, ostrożne, mało aktywne w porównaniu z matkami alkoholików z typem 1. Wyniki te są w pewnej sprzeczności z faktem dziedziczenia neurotycznych cech osobowości [16], aczkolwiek mnogość czynników środowiskowych, obecność cech dyssocjalnych, a także brak danych, że typ alkoholizmu wg Cloningera dziedziczony jest po matce, pozwala uznać te wyniki za interesujące. W piśmiennictwie brak jest opisów badań rodzinnych osób uzależnionych, scharakteryzowanych wg typologii Lescha, w kontekście badań z zastosowaniem TCI czy też wcześniejszej wersji TPQ. Biorąc pod uwagę typologię alkoholizmu wg Lescha i profile osobowości pacjentów z ZZA, stwierdzono różnice, statystycznie

istotne, pomiędzy otrzymanymi wartościami wymiaru NS oraz podwymiarów NS 2, NS 4 a poszczególnymi podtypami alkoholizmu wg Lescha. Zgodnie z oczekiwaniem, alkoholicy z podtypem I wg Lescha (tj. osoby z alkoholizmem pierwotnym) mają większe wartości w wymiarze NS, a zwłaszcza w NS 2 i w NS 4. Charakteryzują się większą impulsywnością i nieuporządkowaniem w porównaniu z alkoholikami podtypu II (tzw. lękowego). Wyniki te są zgodne z doniesieniami Gruczy i wsp. [17], którzy w badaniach nad 1111 pacjentami z rodzin alkoholowych, wskazali, że większe wartości NS są ściśle związane z rodzinnym obciążeniem alkoholizmem, zwłaszcza gdy co najmniej jedno z rodziców było uzależnione. Z badań Wilinger i wsp. [18] wynika, że większe wartości wymiaru NS u alkoholików są czynnikiem predykcyjnym nawrotów picia u mężczyzn. Natomiast u kobiet z uzależnieniem od alkoholu, z większą nawrotowością picia stwierdzono większe wartości HA, co pozostaje w zgodzie z hipotezą samoleczenia, tj.: spożywania alkoholu celem rozładowania wewnętrznego napięcia i lęku jako stanu i cechy.

W naszym badaniu otrzymane większe wartości NS u osób uzależnionych od alkoholu sklasyfikowanych jako podtyp I wg Lescha zgodne są z piśmiennictwem. Stanowią one gorszy prognostyk długoterminowego rokowania w tej grupie alkoholików. Niezbędne jest przeprowadzenie badań prospektywnych, celem potwierdzenia tej hipotezy. Porównując cechy osobowości – oceniane na podstawie kwestionariusza TCI – ojców pacjentów z ZZA, scharakteryzowanych w podtypach alkoholizmu wg O. M. Lescha, stwierdzono, że tylko ojcowie alkoholików typu I i II różnili się wartościami podwymiaru temperamentu NS 2. Świadczyć to może, iż ojcowie alkoholików z typem II wg Lescha są impulsywni, szybko podejmują decyzje, brak im zdolności do koncentracji. W jakim stopniu te cechy temperamentu mogą wpływać na wykształcenie się neurotycznej osobowości, ze skłonnością do uzależnienia się od alkoholu, pozostaje tematem dalszych badań wśród większej i niezależnej grupy pacjentów i ich rodzin. W ocenie profili osobowości matek pacjentów z ZZA nie uzyskano różnic między badanymi grupami. Nie stwierdzono zależności pomiędzy cechami osobowości matek a pojawieniem się specyficznego przebiegu uzależnienia opisywanego w typologii Lescha.

Z omawianych wyników badania nie wyłania się jednoznaczny obraz cech osobowości rodziców, który pozwalałby opisać je jako charakterystyczne dla alkoholików typu I lub II wg typologii Lescha. Do porównania cech osobowości, ustalanych wg TCI, i polimorfizmów genów DRD4 i 5HTT u osób uzależnionych od alkoholu i ich rodziców użyto Testu Nierównowagi Transmisji, tzw. TDT, określającego, czy dziedziczenie badanych alleli jest zgodne z prawem Hardy'ego–Weinberga (HWE). Nie wykazano preferencyjnej transmisji żadnych z alleli, tj. ani polimorfizmu genu 5HTT, ani polimorfizmu genu DRD4. Badając częstość alleli polimorfizmów genów 5HTT i DRD4 u pacjentów i ich rodzin nie stwierdzono różnic w rozkładzie alleli DRD4 i 5HTT w grupie pacjentów uzależnionych od alkoholu i ich rodziców. Jedynie w badaniach populacji japońskiej doniesiono o związku polimorfizmu genu 5HTT, wersji z nośnikiem s, z alkoholizmem [19]. Inni badacze wykazywali związek polimorfizmu genu 5HTT, wersji z nośnikiem s, z ZZA przebiegającym z ciężkimi objawami absty-

нencyjnymi [20]. Ze względu na brak różnic w transmisji alleli nie przytoczono w tym artykule związków cech osobowości z genotypami 5HTT i DRD4.

Podsumowanie

W świetle przeprowadzonych badań i piśmiennictwa można wnioskować, że różnice w profilach osobowości, tj. w specyficznych wymiarach temperamentu i charakteru, uzależnionego od alkoholu pacjenta, a także jego rodziców, pozwalają na poznawanie relacji między tymi cechami, ale nie można im przypisywać mocy predykcyjnej. Transmisja alleli badanych genów DRD4 i 5HTT od rodziców do uzależnionego pacjenta jest równomierna.

Влияние личностных черт и полиморфизмов генов DRD4 и 5HTT родителей на предпозиции алкогольной зависимости их сыновей

Содержание

Задание. Заданием работы было изыскание различий между особенностями темперамента и характера, а также полиморфизмов генов, влияющих на допаминоэргическую и серотонинэргическую передачи у больного с диагнозом АЗ (алкогольная зависимость) и его родителей, которые позволяют предвидеть течение зависимости от алкоголя по типологии Р. Колингера и по типологии О.М.Леша. Известен полиморфизм генов DRD4 (Gene ID: 815A) и 5HTT (Gene ID: 6532) в формировании личностных черт, более подвергающихся к зависимостям. Это дает возможность изыскания генетических маркеров и личностных черт связанных с алкогольной зависимостью.

Методы. Обследовано 213 членов польских семей (71 полных семей) кавказцов. Средний возраст отцов равнялся $61,7 \pm 10,8$ лет, матерей 59 ± 10 лет. Ни у одного родителя не найдено данных по критериям зависимости. Средний возраст пробантов (сыновей), с подтвержденной РНК отцовством, равнялся $35,2 \pm 9,7$ лет. У всех участников исследования проведен тест личности ИТС. Характеристика глубины зависимости, ее течения и осложнения описаны при помощи польский версий ССА ГА. Для оценки типологии использованы специальные глоссарии от алкогольной зависимости Леша и Клонингера, а данные о исключении АЗ у родителей получены при использовании теста АУДИТ. Проведен анализ PCR у пробантов и родителей полиморфизмов генов DRD4 и 5HTT и проведен также анализ TDT.

Результаты. Анализ TDT указал на равновесие трансмиссии генов DRD4 и 5HTT. Оценка профилей личности не указывала на различия между типами 1 и 2 алкоголизма по Клонингеру. Показаны существенные различия между алкоголизмом типов 1 и 2 по типологии Леша. Тип 1 по Леша указывал на статистически существенные различия величины НС, а особенно подшкалы НС2 и НС4. Отцы пробантов, оцененных как тип 1 по Клонингеру имели статистически достоверные меньшие показатели шкал С, а особенно в подшкалах С5 в сравнение с отцами алкоголиков типа 2 по Клонингеру. Отцы пробантов типа 2 по Леша обладали также повышенной импульсивностью (высокие показатели в польской подшкале НС2). Матери пробантов, обозначенных как тип 1 алкоголизма по Клонингеру, обладали значительно низшими показателями подшкалы НА2.

Выводы. Полученные результаты указывают на появление определенных реляций между чертами личности, зависимого пробанта и его родителей. Только углубление исследований в этой области могло бы приписать этим реляциям предикторное значение и привести к клиническому описанию течения алкоголизма, определенного как 1 или 2 типы по Клонингеру или Леша, что позволило бы на терапевтические воздействия, истекающие из алгоритма терапевтического поведения предложенного О.М. Леша.

Einfluss von Persönlichkeitseigenschaften und Polymorphismen der DRD2 – und 5HTT – Gene der Eltern auf die Alkoholabhängigkeit bei ihren Söhnen

Zusammenfassung

Ziel. Suche nach Unterschieden zwischen Temperament- und Charakterdimensionen und Gene – Polymorphismen, die auf die dopaminerge und serotoninerge Transmission einen Einfluss haben, bei dem Patienten mit der Diagnose Alkoholabhängigkeitssyndrom und bei seinen Eltern, die den Verlauf der Alkoholabhängigkeit nach der Typologie von R. Cloninger und O.M. Lesch vorhersehen können. Die Beteiligung der Polymorphismen der DRD4 (ID-Gene: 1815A) und 5HTT – Gene ist bei der Gestaltung der Persönlichkeitstypen bekannt, die auf Sucht anfällig sind. Sie spricht dafür, dass man genetische Marker und Persönlichkeitsmarker der Abhängigkeit sucht.

Methoden. Es wurden 213 Mitglieder der polnischen Familien (71 volle Familien), kaukasische Rasse untersucht. Das Durchschnittsalter der Väter lag bei 61,7 + 10,8 Jahren, der Mütter bei 59 + 10 Jahren. Kein Elternteil erfüllte die Bedingungen der Abhängigkeit. Das Durchschnittsalter der Probanden (Söhne), mit der mit DNA bestätigten Vaterschaft lag bei 35,2 + 9,7. Bei allen Teilnehmern wurde der TCI-Persönlichkeitstest durchgeführt. Die Charakteristik der Tiefe der Abhängigkeit, ihren Verlauf und Komplikationen wurden mit Hilfe der polnischen Version von SSAGA beschrieben. Besondere Fragebögen wurden zur Beurteilung der Typologie der Abhängigkeit nach Lesch und Cloninger benutzt, und die Angaben über Ausschluss des Alkoholabhängigkeitssyndroms bei den Eltern wurden gewonnen, indem man den AUDIT-Test durchgeführt hatte. Es wurde die PCR – Analyse der Polymorphismen von DRD4 und 5HTT Genen bei den Probanden und der Eltern und auch die TDT-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse. Die TDT-Analyse zeigte das Gleichgewicht bei der Transmission der Allele der DRD4 und 5HTT – Gene. Die Beurteilung der Persönlichkeitsprofile zeigte keine Unterschiede zwischen dem Typ 1 und 2 vom Alkoholismus nach Cloninger. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen den Alkoholikern des 1. und 2. Types nach der Typologie von Lesch gezeigt. Der 1. Typ zeigte nach Lesch statistisch signifikante NS – Werte, besonders in der Unterskala NS2 und NS4. Die Väter der Probanden, die als 1. Typ nach Cloninger charakterisiert wurden, hatten statistisch signifikant niedrigere Ergebnisse der C – Skalen, besonders der C5 – Unterskala, im Vergleich zu den Vätern – Alkoholikern nach dem 2. Typ von Cloninger. Die Väter der Probanden des 2. Typs nach Lesch zeigten auch eine wesentlich größere Impulsivität (hohe Werte in der N2 Unterskala). Die Mütter der Probanden, die als Typ 1 des Alkoholismus nach Cloninger charakterisiert wurden, zeigten signifikant niedrigere Werte der HA2 Unterskala.

Schlussfolgerungen. Die erzielten Ergebnisse zeigen auf das Erscheinen von bestimmten Beziehungen zwischen den Persönlichkeitseigenschaften des abhängigen Probanden und seiner Eltern. Erst die Vertiefung der Studien zu diesem Thema kann diesen Relationen eine prädiktive Kraft zuschreiben und zur klinischen Beschreibung des Verlaufs vom Alkoholismus zu führen, der als 1. oder 2. Typ vom Alkoholismus nach Lesch oder Cloninger definiert wird, was auch therapeutische Implikationen haben könnte, die aus dem Algorithmus des therapeutischen Verfahrens hervorgehen, das durch O.M.Lesch vorgeschlagen wurde.

L'influence de la personnalité des parents et des polymorphismes des gènes DRD4 et 5HTT des parents sur la prédisposition à la dépendance alcoolique de leurs fils

Résumé

Objectif. Trouver les différences parmi la personnalité et les polymorphismes des gènes influant sur la transmission dopaminergique et sérotoninergique des patients souffrant de la dépendance alcoolique et de leurs parents, trouver ces différences qui facilitent la prévision du cours de cette dépendance d'après la typologie de R. Cloninger et de O.M. Lesch. Nous connaissons déjà la participation des polymorphismes des gènes DRD4 (Gène ID : 1815A) et 5HTT (Gène ID : 6532) à la formation des types de la personnalité prédisposée aux dépendances, cela inspire à chercher d'autres marqueurs génétiques et liés à la personnalité des dépendances.

Méthodes. On examine 213 membres de familles (71 trios), race caucasienne. L'âge moyen – pères : $61,7 \pm 10,8$ ans, mères : 59 ± 10 ans, fils : $35,2 \pm 9,7$, (DNA confirmé). Aucun de parents ne confirme les critères de la dépendance alcoolique, tous les patients et tous les parents sont examinés avec le teste de personnalité TCI. La caractéristique de la profondeur de la dépendance alcoolique, son cours et ses complications sont décrits par la version polonaise de SSAGA. La typologie de la dépendance est analysée avec les questionnaires spéciaux basant sur les typologie de Cloninger et de Lesch, l'exclusion de la dépendance alcoolique des parents base sur le teste AUDIT. On fait aussi l'analyse PCR des polymorphismes des gènes DRD4 et 5HTT des enfants et des parents et l'analyse TDT.

Résultats. L'analyse TDT démontre l'équilibre de la transmission des allèles des gènes DRD4 et 5HTT. L'analyse de personnalité TCI indique le manque de différence des types 1 et 2 de l'alcoolisme d'après Cloninger et l'existence de différence significative des types I et II d'après Lesch. Le type I a les valeurs plus élevées NS, surtout des sous-échelles NS2 et NS4. Les pères des fils définis comme type 1 de Cloninger ont les valeurs moins élevées des échelles C, surtout de la sous-échelle C5 en comparaison avec les pères des fils du type 2 de Cloninger. Les pères des alcooliques du type II de Lesch sont plus impulsifs (valeurs plus élevées de la sous-échelle NS2). Les mères des alcooliques du type 1 d'après Cloninger ont les valeurs moins élevées de la sous-échelle HA2.

Conclusions. Ces résultats indiquent l'existence des spécifiques corrélations de traits de la personnalité de la personne dépendante de l'alcool et de ses parents. Il faut donc continuer ces recherches pour les approfondir et définir leur possibilité de prédiction et de définir le cours clinique de l'alcoolisme du type 1 ou 2 d'après Cloninger ou Lesch ainsi que pour indiquer les implications thérapeutiques proposées par l'algorithme de Lesch.

Piśmiennictwo

1. Ball D, Strang J. *Causes of alcoholism and alcohol problems*. Med. 1999; 27: 1–2.
2. Maisto S, Galizio M, Connors G. *Uzależnienia, zażywanie i nadużywanie*. Warszawa: Karan; 2000.
3. Hauser J. *Analiza typologiczna mężczyzn uzależnionych od alkoholu: roczne badanie typu follow-up*. Psychiatr. Pol. 1996; 30 (5): 835–846.
4. Samochowiec J. *Molekularno-biologiczne mechanizmy zespołu zależności alkoholowej*. Aachen: Shaker Verlag; 1999, s. 10–11.
5. Grzywacz A, Kucharska Mazur J, Samochowiec J. *Badanie związku polimorfizmu VNTR genu receptora dopaminy DRD4 egzonu 3 z zespołem zależności alkoholowej*. Psychiatr. Pol. 2008; 42: 453–461.
6. Samochowiec J, Grzywacz A, Kucharska-Mazur J, Samochowiec A, Horodnicki J, Pełka-Wysiecka J, Syrek S. *Family-based and case-control association studies of glutamate receptor GRIK3 Ser310Ala polymorphism in Polish patients and families with alcohol dependence*. Neurosc. Lett. 2006; 396: 159–162.
7. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Rybakowski F, Ostapowicz A, Horodnicki J, Rozpara M, Kamiński R, Skrzypińska A, Arentowicz G, Rommelspacher H, Schmidt LG. *Norepinephrine transporter polymorphism and personality trait of reward dependence in male alcoholics*. Pharmacopsychiatry 2002 (5): 195–196.
8. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne*. Kraków–Warszawa: UWM „Vesalius”, IPiN; 1997, s. 69–79.
9. Hesselbrock M, Easton C, Bucholz KK, Schuckit M, Hesselbrock V. *A validity study of the SSAGA—a comparison with the SCAN*. Addict. 1999; 94: 1361–1370.
10. Hornowska E, Hauser J, Samochowiec J, Rybakowski F, Czernski P. *Temperamentalne uwarunkowania zachowania*. Poznań: Bogucki. Wyd. Nauk; 2003.
11. Lesch OM, Walter H. *Subtypes of alcoholism and their role in therapy*. Alcohol Alcohol. 1996; supl. 1: 63–67.

12. Babor TF, de la Fuente JR, Saunders J. *AUDIT, The Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary health care*. Geneva: WHO Publ. No PSA/92.4. 1992.
13. Ruiz-Narvaez EA, Campos H. *Transmission disequilibrium test (TDT) for case-control studies*. *Eur. J. Hum. Genet.* 2004; 12: 105–114.
14. Howard MO, Kivlahan D, Walker RD. *Cloninger's tridimensional theory of personality and psychopathology: applications to substance use disorders*. *J. Stud. Alcohol.* 1997; 58: 48–66.
15. Basiaux P, le Bon O, Dramaix M, Massat I, Souery D, Mendlewicz J, Pelc I, Verbanck P. *Temperament and Character Inventory (TCI) personality profile and sub-typing in alcoholic patients: a controlled study*. *Alcohol Alcohol.* 2001; 36: 584–587.
16. Munafò MR, Clark T, Flint J. *Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality traits? A meta-analysis*. *Mol. Psychiatry* 2005; 10: 415–419.
17. Gruzca RA, Robert Cloninger C, Buchholz KK, Constantino JN, Schuckit MI, Dick DM, Bierut LJ. *Novelty seeking as a moderator of familial risk for alcohol dependence*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2006; 30: 1176–1183.
18. Wilinger U, Lenzinger E, Hornik K, Fischer G, Schönbeck G, Aschauer HN, Meszaros K. *European fluvoxamine in alcoholism study group. Anxiety as a predictor of relapse in detoxified alcohol-dependent patients*. *Alcohol Alcohol.* 2002; 37: 609–612.
19. Matsushita S, Yoshino A, Murayama M, Kimura M, Muramatsu T, Higuchi S. *Association study of serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and alcoholism*. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 8: 105: 446–450.
20. Sander T, Harms H, Lesch KP, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Rommelspacher H, Schmidt LG. *Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1997; 21: 1356–1359.

Adres: Agnieszka Samochowiec
Katedra i Klinika Psychiatrii PUM
71-460 Szczecin, ul. Broniewskiego 26

Otrzymano: 7.10.2010
Zrecenzowano: 27.12.2010
Otrzymano po poprawie: 31.01.2011
Przyjęto do druku: 3.02.2011

Już wkrótce

Psychiatria Polska

NR 4–2011

W następnym zeszycie *Psychiatrii Polskiej* znajdą Państwo między innymi następujące artykuły:

- *Nasilenie objawów psychopatologicznych a zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych u chorych na schizofrenię w okresie częściowej remisji objawowej*
Autorki: Beata Hintze, Alina Borkowska
- *Badania przesiewowe depresji poudarowej z użyciem Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*
Autorzy: Hubert Wichowicz, Dariusz Wieczorek
- *Kwestionariusz objawowy S-III*
Autorzy: Jerzy Aleksandrowicz, Jerzy Sobański
- *Udział prawej półkuli mózgu w etiologii zaburzeń depresyjnych*
Autorzy: Monika Talarowska i wsp.
- *Udział prawej półkuli mózgu w etiologii zaburzeń depresyjnych*
Autorzy: Rafał Jaeschke i wsp.

W zeszycie również nasze stałe rubryki, prezentacja nowych pozycji *Biblioteki Psychiatrii Polskiej*.

Zapraszamy

Informacje na temat składania zamówień na prenumeratę, sposobu jej opłacenia oraz szczegółowy cennik wydawnictw znajdą Państwo na końcu zeszytu lub uzyskają, kontaktując się bezpośrednio z sekretariatem komitetu:

31-138 Kraków, ul. Lenartowicza 14
tel. +48 (012) 633-12-03, lub tel/fax. (012) 633-40-67