

## MARKERI AI COMPORTAMENTULUI ADICTIV ÎN ETILISM ȘI DROGODEPENDENȚĂ

Igor Nastas, Anatol Nacu, Mircea Revenco, Larisa Boronin

Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală USMF "Nicolae Testemițanu"

### Summary

#### *Addictive behavior's markers in alcoholism and drug abuse*

The present study is based on the research of an important aspect of addictology represented by the elucidation of the biochemical markers before and after psychoactive substances consumption. The markers of the pathological state, specific for the intake episode, and other markers onset present before the pathology onset and persisting it – are revealed. The particular characteristics of the clinical markers are discussed: their biology, pharmacology and genetics. Modifications of the existent methods of confirming the systematic or recurrent consumption are proposed to improve the diagnosis of addiction.

### Rezumat

Lucrarea se referă la o problemă actuală care ține de adictologie cu evidențierea trăsăturilor specifice biochimice până și după consumul substanței psihoactive. Sunt evidențiați markerii de stare, specifici episodului de boală și markerii de trăsătură, care sunt prezenți înaintea bolii, în timpul bolii și la etapa de remisie. Se redau particularitățile markerilor clinici, biologici, farmacologici, fiziologici și genetici. Se propune reevaluarea metodelor existente pentru constatarea consumului sistematic sau recent de alcool și de diagnosticare a adicției.

### Actualitatea

Dintre compușii care formează adicția, alcoolul este o componentă care persistă în cantități limitate în organism și este implicat în metabolismul de substanțe. Capacitatea de penetrare în sistemul nervos central este mare, având în vedere și proprietățile lipofile ale alcoolului. În cantități de 1g/kg acțiunea alcoolului se constată și la nivel electroencefalografic prin creșterea frecvenței și amplitudinii undelor la nivel de cortex și diminuarea acestor parametri la nivel de formațiune reticulară. Tomografia computerizată vine cu dovezi în favoarea schimbărilor cerebrale în cazul abuzului de substanțe. Atrofia corticală este specifică abuzului de substanțe, la tineri specificându-se atrofia corticală, iar ulterior, inclusiv la vârstnici predominanța zonelor temporale și occipitale. Deasemeni, schimbări specifice sunt relatate de A.A.Абакумова, 2000 care constată schimbări predominante în emisfera dreaptă la consumatorii de heroină și alcool. Sub aspect anatomopatologic se constată scăderea în greutate a creierului la pacienții cu alcoolism, iar în zona prefrontală se constată micșorarea cantitativă a celulelor neuronale circa cu 20 %. Noțiunea de marker (engl. Marker) definește un factor cu mare frecvență la bolnavii suferinzi de o anumită afecțiune, în comparație cu subiecții de control și care poate fi utilizat pentru identificarea unei populații bolnave în cadrul populației generale. În raport cu starea patologică (boala) se identifică markeri „de stare” (state marker), care pot fi utilizați pentru stabilirea diagnosticului și evaluarea răspunsului la tratament. Al doilea tip de markeri sunt markerii „de trăsătură” (trait marker) care sunt prezenți indiferent dacă subiectul a prezentat sau nu simptome clinice ale bolii. Acest tip de markeri sunt prezenți înaintea bolii, în stările de boală și la etapele de remisie.(2).

Acțiunea substanțelor psihoactive asupra organismului uman se realizează prin 3 direcții de bază:

1. Alcoolul și drogurile prin mecanismele neurobiologice specifice formează sindromul addictiv
2. Acțiunea toxică asupra tuturor organelor
3. Prin acțiunea rezultantă asupra urmașilor și riscului crescut pentru consum de droguri și alcool la urmași.

Studiile efectuate în domeniul adicției relatează existența unui determinism genetic pentru consumul substanțelor psihoactive. Substratul neurochimic al acestei adicții este determinat în

mare parte de activitatea neurotransmițătoare a dopaminei, în special al genelor receptorilor D2 și D4.

Experimentele efectuate cu șobolani, maimuțe, șoareci în condițiile accesului liber la alcool i-a divizat în 3 grupuri: cu consum benevol crescut, moderat și slab sau absent.

Încrucișarea animalelor din același grup a permis obținerea de urmași cu consum crescut sau scăzut al substanțelor psihoactive.

### **Scopul**

Este familiarizarea cu testările existente sub aspect de mecanism patobiologic și informativ pentru constatarea dependenței sau consumului recent de substanțe psihoactive.

### **Material și metode**

Studiile pentru stabilirea markerilor biologici pentru alcoolism și drogodependență trebuie efectuate la urmașii (adolescenții) cu părinți sau rude de gradul I care suferă de etilism sau drogodependență comparativ cu urmașii părinților și rudelor sănătoase. În acest sens se comunică scăderea activității corticale la copii cu risc crescut pentru etilism (cu părinți și rude bolnave). Trăsături specifice constatate: reușită școlară scăzută și lipsă de interes pentru școală. Episodic se constata hipoprosexie, hipomnezie.

Mecanismele neurofiziologice ale adicției țin de structurile trunchiului cerebral și ale sistemului limbic. Anume aceste zone sunt responsabile pentru reglarea echilibrului afectiv, dispoziției, motivației și al comportamentului adaptativ și rezultat. Prin experimente s-a constatat că excitarea prin electrozi a acestor zone provoacă la animale comportament adictiv, adică necesitatea de repetare continuă până la extenuare fizică.

Mecanisme neurobiologice de formare a adicției

Substanțe psihoactive → eliminare catecolamine (preponderent dopamina) din fanta sinaptică → efect euforic, activizant → metabolism catecolamine → astenie, indispoziție, disconfort → necesitate administrare substanța psihoactivă → formându-se astfel un cerc vicios → 1. (început) ( ciclul anterior) → deficit catecolamine → (astenie, indispoziție, disconfort) → inhibiție enzime de metabolizare a catecolaminelor ( MAO și dopamin beta hidroxilaza - ultima enzimă reglează transformarea dopaminei în noradrenalină). În continuare în lipsa substanței psihoactive administrate sinteza dopaminei rămâne crescută, crește concentrația dopaminei în SNC → apariția sindromului de sevraj ( anxietate, tensionare afectivă, agitație, creștere TA, PS, sindrom vegetativ, insomnii, stări psihotice). Acest mecanism stă la baza stării de dependență fizică. (4,5)

Pentru stabilirea dependenței alcoolice DSM-IV stabilește prezența obligatorii a trei criterii timp de o lună sau prezența episodică pe o perioadă mai îndelungată: următoarele (1):

1. Creșterea minim cu 50 % a toleranței la alcool pentru apariția stării de ebrietate sau scăderea efectului alcoolului consumat în doze anterioare.
2. Sindromul de sevraj
3. Alcoolul este consumat în cantități mai mari sau timp mai îndelungat decât intenționa pacientul
4. Dorința permanentă de a consuma alcool sau tentative nereușite în antecedente de stopare a consumului sau de control al alcoolului consumat
5. Se consumă mult timp pentru a se aproviziona cu alcool, respectiv consumul și restabilirea stării psihosomatice după consum
6. Scăderea performanțelor sociale și profesionale în detrimentul consumului de alcool.
7. Se continuie consumul de alcool pacientul având cunoștința de consecințele fizice și fiziologice asupra organismului
8. Alcoolul se consumă pentru diminuarea sau dispariția stării de sevraj.

Clinic și anamnetic s-au constatat următoarele stări premorbide la adolescenții din familiile cu consum de SPA (substanțe psihoactive) și care au fost tipice și pentru pacienții cu alcoolism și drogodependență.

1. Simptome de disfuncționalitate cerebrală
2. Probleme de dezvoltare etapa pubertară
3. Instabilitate afectivă și predispunere pentru stări depresive
4. Infantilism psihic
5. Deficit prosexiv
6. Predispunere pentru comportament riscant și noi senzații
7. Predispunere pentru comportament antisocial
8. Fumat și consum precoce de alcool
9. Existența minim a 2 rude de gradul cu diagnosticul de alcoolism sau drogodependență
10. Patologie perinatală ( hiperexcitabilitate, hiperactivitate motorie, tulburări hipnice)
11. Enurezis

Sub aspect de enzimopatie prezintă interes aldehydhidrogenaza ( ALDH), enzima care metabolizează aldehida acetică ( produs intermediar al metabolismului alcoolului) în CO<sub>2</sub> și H<sub>2</sub>O și care există sub două forme ALDH1 și ALDH2. Insuficiența ALDH1 și respectiv metabolizarea insuficientă a aldehydei acetice cauzează simptome de intoxicare: vomă, vertije, hiperemie tegumente. Conform unor investigații OMS în domeniul psihiatriei biologice s-au constatat diferența enzimopatiilor ALDH1 la populațiile asiatică, mongoloide și europene. La japonezii nebăutori insuficiența ALDH1 a fost constatată în 43 %, iar la cei băutori la 4 % . Investigarea populațională în Elveția, Olanda, fosta Iugoslavie și partea europeană a CSI ( 146 cazuri investigate) nu a fost constatat nici un caz de insuficiență ALDH1. Acest fenomen ar putea explica și incidența scăzută a alcoolismului în țările asiatice, iar insuficiența ALDH1 ar putea fi considerată în calitate de antimarker al alcoolismului. (6)

Altă teorie care ține de implicarea în dependența de alcool este legat o peptidă - diazepam binding inhibitor (DBI), care ar regla anxietatea și tensionarea afectivă. Aceste tulburări afective ar fi un motiv pentru care băutorii ar consuma alcool.

Markeri „ de stare” ai alcoolismului și drogodependențelor

Servesc în calitate de test de laborator al alcoolismului sau al consumului recent de alcool. O cerință de bază pentru acest tip de markeri este sensibilitatea crescută și specificitatea doar pentru substanțele psihoactive. În lipsa unor concentrații diagnostice de alcoolemie, în urină sau aerul expirat se poate conchide că persoana nu a consumat alcool ultimele 6-8 ore, iar lipsa cantității crescute a produselor de metabolizare a alcoolului în sânge (aldehida acetică, acidul lactic, ș.a.) semnifică faptul că alcoolul nu a fost consumat pe parcursul ultimelor 24 de ore. Cromatografic poate fi constatat un produs intermediar al metabolizării alcoolului - etilglucoronida , care are cantități crescute sanguine peste câteva ore după consumul de alcool și se menține până la 5 zile. (3,7). În general testele de laborator pot constata doar un singur simptom specific alcoolismului – toleranța crescută la consumul de alcool. Testul se consideră pozitiv în cazul când concentrația alcoolului în sânge sau spută este  $\geq 1$  gram /litru în lipsa simptomelor clinice de ebrietate.

Sunt mai puțin informative metodele tradiționale de constatare a intoxicării cu alcool și anume: volumul eritrocitar mediu, ureea, Asat, Alat, lactatdehidrogenaza, fosfataza alcalină, trigliceridele, lipoproteidele de densitate înaltă. Spre exemplu creșterea volumului mediu eritrocitar are loc în condițiile consumului de alcool zilnic 60 grame timp de o lună, iar revenirea la cifrele normale are loc timp de câteva luni după încetarea consumului de alcool. În plus creșterea volumului eritrocitar se constată și în deficitul de acidului folic, hipotireozei, anemiei B12 deficitare, fapt care scade din informativitatea acestui marker.

Informativitatea creșterii enzimelor Asat și Alat este deosebit de relativă. Asat prin prezența sa în hepatocite , mușchii scheletului, cordului crește în cazul lezării acestor organe. Spre deosebire de Asat, Alat este aproape în totalitate prezent în hepatocite și în cantități minime în

alte organe. Sensibilitatea metodei de diagnosticare a abuzului de alcool prin stabilirea concentrației Asat și Alat este de aproximativ 35 %. În stabilirea etiologiei etilice sau nonetilice al creșterii enzimatică este raportul Asat / Alat ( coeficient De Ritis ). Cifrele mai mari de 1,4 ale acestui raport denotă etiologia etilică a bolii în 70-78 % cazuri.

### **Concluzii**

În general nu există la moment un marker pur specific al intoxicației cronice cu substanțe psihoactive, fiind cele mai informative testele asociate ca spre exemplu gamaglutamiltransferază, transferina gluciddeficitară și volumul eritocitar mediu care oferă în ansamblu o specificitate de aproximativ 85 %.

### **Bibliografie**

1. DSM-IV
2. Helander A., Eriksson C. Laboratory tests for acute alcohol consumption: results of the WHO / ISBRA Study on State and Trait Markers of Alcohol Use and Dependence. Alcohol Clin. Res., 2002, 26, (7), 1070-1077.
3. Skipper G., Weinmann W., Thierauf A. et al. Ethyl glucuronide: a biomarker to identify alcohol use by health professionals recovering from substance use disorders. Alcohol. 2004, 39 (5), 445-449.
4. Анохина И.П. Ж. Психиатр. и психофармакол. 1999; 3: 14-5.
5. Анохина И.П., Арзуманов Ю.Л., Коган Б.М. и др. Вопр. нарколог. 1999; 2: 45-51.
6. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Тарасова О.И. Влияние острой алкогольной интоксикации на некоторые биохимические показатели при различных генотипах алкогольдегидрогеназы 2 (АДГ 2): предварительные данные. Гепатология сегодня, 2006.
7. Чернобровкина Т.В. Энзимопатии при алкоголизме, Киев, 1992, 312 с.

## **IMPACTUL CONSUMULUI DE CANABIS PRINTRE PACIENȚI LA PRIMUL EPISOD DE PSIHOZĂ**

**Alisa Crețu, Grigore Garaz**

(Coordonator științific – dr. în medicină, asistent universitar Inga Deliv)

Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie medicală, U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Cannabis use impact among patients at the first episod of psychosis***

The aim of the present study was to investigate the relationship between cannabis use and psychosis onset; to study the psychosis clinical characteristics and the evolution of psychotic symptoms in cannabis users. The study showed that as a result of cannabis consumption the onset age of psychosis it is earlier, the clinical manifestation are more severe, showing mainly negative symptoms as well as slightly depressive symptoms. The decrease of psychotic symptoms is much slower for cannabis users.

### **Rezumat**

În acest studiu ne-am propus să determinăm relația dintre consumul de cannabis și debutul psihozei, să studiem caracteristicile tabloului clinic a psihozei și să elucidăm particularitățile de evoluție a simptomaticii psihotice la consumatorii de cannabis. Concluzii: la consumatorii de cannabis, vârsta de debut este mai tânără comparativ cu lotul martor, manifestând preponderent simptomatice negativă și simptome depresive de nivel ușor. Simptomatice psihotice este mai severă și se reduce semnificativ mai lent la consumatorii de cannabis.