

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu
Dyscyplina-Nauki Medyczne

Praca Doktorska

**Czynniki neurotrofowe i neurodegeneracyjne
u pacjentów z
abstynencyjnym zespołem alkoholowym**

lek Marta Malinowska-Kubiak

Promotor

dr hab. n. med. Agnieszka Permoda-Pachuta
Kierownik Pracowni Neuropsychiatrii
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Poznań 2021

Poznan University of Medical Sciences
Faculty of Medical Sciences and Health Sciences
Department of Medical Science

Doctoral dissertation

**Neurotrophic and neurodegenerative factors
in patients
with alcohol withdrawal syndrome**

Lek Marta Malinowska-Kubiak

Supervisor
dr hab. n. med. Agnieszka Permoda-Pachuta
Department of Psychiatry in Poznan

Poznań 2021

*Serdeczne podziękowania kieruję
Pani dr hab. n. med. Agnieszce Permodzie-
Pachuta
za merytoryczną pomoc, cenne uwagi
oraz wsparcie podczas powstawania tej pracy.*

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów stosowanych w pracy	6
1. Wstęp: Zespół zależności alkoholowej – definicja, epidemiologia, tło historyczne	9
1.1. ZZA – kryteria diagnostyczne	15
1.1.1. Markery ostrego spożycia alkoholu.....	19
1.1.2. Markery przewlekłego spożycia alkoholu.....	20
1.2. Etiopatogeneza ZZA.....	26
1.2.1. Psychospołeczne podłoże ZZA	26
1.2.2. Genetyczne podłoże ZZA.....	29
1.2.3. Neurobiologiczne podłoże ZZA.....	33
1.2.3.1. Wpływ alkoholu na układy neuroprzekaźników	33
1.2.3.2. Wpływ alkoholu na układ endokrynnny	35
1.2.3.3. Alkohol, a niektóre czynniki neurotrofowe i neurodegeneracyjne.....	37
A. BDNF	38
B. Białko S100B	42
2. Cel pracy i hipotezy badawcze	46
3. Metodyka badań	47
3.1. Opis grupy badanej.....	47
3.2. Opis grupy kontrolnej.....	49
3.3. Badanie kliniczne	50
3.4. Metodyka oznaczeń biochemicznych.....	51
3.5. Metodyka oznaczeń statystycznych	52
4. Wyniki	53
5. Omówienie	82
5.1. proBDNF, BDNF i białko S100B w surowicy u pacjentów z rozpoznaniem mającej w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego.....	82
5.2. proBDNF, BDNF i białko S100B w surowicy u pacjentów w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego z obecnością choroby psychicznej lub zaburzeń psychicznych.....	85
5.3. proBDNF, BDNF i białko S100B w surowicy u pacjentów w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego obciążonych somatycznie	87

5.4. proBDNF, BDNF i białko S100B w surowicy u pacjentów w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego w porównaniu do grupy kontrolnej	89
6. Podsumowanie.....	90
7. Wnioski.....	91
8. Streszczenie	92
9. Summary.....	94
10. Piśmiennictwo	96
11. Testy przytoczone lub stosowane w pracy	104
11.1. Test MAST	104
11.2. Test Cage	106
11.3. Test Baltimorski.....	107
11.4. Test AUDIT	109
11.5. Karty Mortona Jellinka.....	114
11.6. Skala CIWA-AR	117
12. Załączniki	122
12.1. Formularz zgody – grupa badana	122
12.2. Formularz zgody – grupa kontrolna	123
12.3. Formularz zgody o przetwarzaniu danych osobowych	124
12.4. Informacja o ubezpieczenie	125
12.5. Zgoda Komisji Bioetycznej	126

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

AA	wspólnota Anonimowych Alkoholików
ACTH	adrenokortykotropina
ADH1B	gen dehydrogenazy alkoholowej
ALDH2	dehydrogenaza aldehydowa
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginowa
AUDIT	Test Rozpoznawania Zaburzeń Związanych ze Spożywaniem Alkoholu (Alcohol Use Disorders Identification Test – ang.)
BDNF	czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (brain derived neurotrophic factor – ang.)
CDT	transferyna desialowana
CHRNA5	podjednostka 5 nikotynowego receptora acetylocholiny
CIWA-AR	skala oceny alkoholowego zespołu abstynencyjnego (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised – ang.)
COMT	katecholo-O-metylotransferaza
CRH	kortykoliberyna (corticotropin – releasing hormone – ang.)
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
DRD2	receptory dopaminowy D2 (dopamine receptor D2 – ang.)
DRD4	receptor dopaminowy D4 (dopamine receptor D4 – ang.)
DSM	Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorders – ang.)
EDC	loci na długim ramieniu chromosomu pierwszego kodujące białka z rodziny S100 (epidermal differentiation complex – ang.)
EEG	elektroencefalografia
EtG	glukuronian etylu
FAEE	estry etylowe kwasów tłuszczowych

GABA	kwasy gamma-aminomasłowe
GGT	gamma-glutamyl-transferaza
HDAC2	deacetylaza histonowa typu 2
5-HIAA	kwasy 5-hydroksyindolooctowe
5-HTOL	5-hydroksytryptofol
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ang.)
LTD	długotrwałe osłabienie synaptyczne (long-term depression – ang.)
MAOA	monoaminooksydaza A
MAST	Michigan Alcoholism Screening Test – ang.
MCV	średnia objętość krwinki czerwonej (mean corpuscular volume – ang.)
NGF	czynnik wzrostu nerwów
NMDA	receptor N-metylo-D-asparginowy
NPY	neuropeptyd Y
NSC	neuronalne komórki macierzyste (neural stem cells – ang.)
NSE	neurospecyficzna enolaza (neuron-specific enolase – ang.)
NT-3	neurotrofina-3
NT 4/5	neurotrofina 4/5
OPRM1	receptor opioidowy
p75(NTR)	receptor neurotrofiny p75 (p75 neurotrophin receptor-ang.)
proBDNF	prekursor BDNF
PTBU	Polskie Towarzystwo Badań nad Uzależnieniami
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
S100	rodzina białek całkowicie rozpuszczalnych w siarczanie amonu (soluble – ang.)

S100A1A1	białko z rodziny białek S100 monomer A1A1
S100A1B	białko z rodziny białek S100 monomer A1B
S100B	białko z rodziny białek S100 monomer B
TMT	Test Łączenia Punktów A i B (Trial Making Test – ang.)
TrkA	receptor aktywności kinazy tyrozynowej, typ A
TrkB	receptor aktywności kinazy tyrozynowej, typ B
TrkC	receptor aktywności kinazy tyrozynowej, typ C
wsp.	współpracownicy
ZZA	zespół zależności alkoholowej

1. Wstęp: Zespół zależności alkoholowej – definicja, epidemiologia, tło historyczne

Do 1940 r. istniało ponad 40 różnych sposobów diagnozowania zespołu zależności alkoholowej. W 1849 r. Magnus Huss, szwedzki lekarz wprowadził pojęcie *alcoholismus chronicum*, a od 1901 r. Huss i Kraepelin używali terminu *nałóg alkoholowy* dla określenia osób, które mimo poniesienia poważnych szkód materialnych, społecznych i fizycznych z powodu picia alkoholu, nie potrafiły przerwać jego spożywania. Pomimo tego, ustalenie definicji tego zaburzenia, co do której wszyscy badacze byłiby jednomyślni, przez długi czas nie było możliwe.

W 1942 r. Elvin Morton Jellinek, węgierski biolog i fizjolog, uczynił z osób uzależnionych od alkoholu, pacjentów potrzebujących pomocy. Na podstawie przeprowadzonych badań na Uniwersytecie w Yale, opisał pięć postaci zespołu zależności alkoholowej, z których każdej przyporządkował literę greckiego alfabetu.

Podział alkoholizmu Jellinka wyróżnia typy: Alfa, Beta, Gamma, Delta i Epsilon (1).

Alkoholizm typu Alfa wiąże się z uzależnieniem opartym jedynie na czynnikach psychologicznych, u osób w trudnych sytuacjach życiowych, nie radzących sobie ze stresem, napięciem i frustracją. Alkohol służy tu jako ucieczka przed rzeczywistością, pomaga w uśmierzeniu bólu psychicznego. Typ alfa charakteryzuje się niezbyt nasilonymi objawami upośledzonej kontroli picia, może przekształcić się w typ Gamma.

W **alkoholizmie typu Beta** kluczową rolę pełni utrata kontroli nad spożywaniem alkoholu, prowadząca do wielu powikłań somatycznych, takich jak: niedożywienie, marskość wątroby, uszkodzenie przewodu pokarmowego, przy jednoczesnym braku wykładników psychicznych i fizycznych uzależnienia.

Typ Gamma natomiast, uznany za najbardziej typowy rodzaj uzależnienia jest konsekwencją chronicznego przyjmowania alkoholu. Charakteryzuje się utratą kontroli picia z występowaniem wzrastającej tolerancji na alkohol, występowaniem objawów abstynencyjnych, zaburzeniami zachowania i zmianami osobowości.

Typ Delta występuje w środowiskach kulturowych, w których za normę przyjmuje się codzienne spożywanie niewielkiej ilości alkoholu. Polega na zachowanej zdolności do kontrolowania ilości przyjmowanego alkoholu, przy jednoczesnym braku możliwości powstrzymania się od jego spożywania. Występujące szkody fizyczne i psychiczne narastają

powoli i są praktycznie niezauważalne.

Ostatnim typem alkoholizmu jest **typ Epsilon**, zwany inaczej dypsomanią, który wiąże się z okresowym występowaniem ciągów picia zamiennie z okresami pełnej abstynencji.

Jellinek uważał za alkoholików osoby z typem alkoholizmu Gamma, Delta i Epsilon, choć chorych z typem Alfa i Beta zaliczał również do osób z problemem alkoholowym, ale o mniejszym nasileniu. Niektórzy badacze do jego klasyfikacji dodają również **typ Zeta**, charakteryzujący się przejawianymi pod wpływem alkoholu zachowaniami antyspołecznymi, w tym przemocy psychicznej, materialnej i fizycznej.

Jellinek jako pierwszy przedstawił w jaki sposób dochodzi do powstania i pogłębiania się uzależnienia od alkoholu oraz podzielił proces powstawania choroby na cztery fazy.

Fazy alkoholizmu według Jellinka

Wstępna	Wzrost tolerancji na alkohol Picie w celu uzyskania ulgi
Ostrzegawcza	Palimpsesty Coraz większa koncentracja na alkoholu Picie w ukryciu, łapczywe Organizowanie okazji w celu spożycia alkoholu
Krytyczna	Utrata kontroli nad piciem Objawy głodu alkoholowego Obwinianie otoczenia za swoje picie Reakcje agresywne Narzucanie sobie okresów abstynencji Zaniedbywanie pracy, rodziny, przyjaciół Próby zmiany wzorca picia Koncentracja funkcjonowania na spożywaniu alkoholu Wyraźne zaniedbywanie zainteresowań Zaniedbywanie spożywania posiłków Osłabienie popędu seksualnego Gromadzenie zapasów alkoholu

Przewlekła	Ciągi picia Picie alkoholi niekonsumpcyjnych Spadek tolerancji na alkohol Zaburzenia funkcji poznawczych Padaczka alkoholowa Psychozy alkoholowe Osłabienie zasad moralnych Wyraźne drżenia Ciężkie choroby somatyczne Zgon
------------	--

Dzięki badaniom Jellinka w 1956 r. alkoholizm został uwzględniony przez Amerykańskie Towarzystwo Medyczne jako choroba psychiczna i ujęty w 8 wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów ICD-8 oraz w amerykańskiej klasyfikacji DSM-I, a następnie DSM-II jako zaburzenie osobowości i nerwicowe. W 1954 r. zespół abstynencyjny został włączony do zespołu zależności alkoholowej jako objaw diagnostyczny z podaniem jego szczegółowego opisu. Pomimo tego alkoholizm przez wielu badaczy i lekarzy oceniany był nadal z punktu widzenia moralnego, jako przejaw patologii społecznej i wyuczone zachowanie. Efektem tego było odejście od medycznej koncepcji alkoholizmu jako choroby i uznanie etiologii wieloczynnikowego uwarunkowania tego zaburzenia.

W latach 50-tych XX wieku w stanie Minnesota w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej powstała pierwsza placówka lecznicza dla osób uzależnionych, ośrodek w Hazelden, stworzona przez lekarzy z Willmar State Hospital. Autorzy tego projektu przyjęli alkoholizm za chorobę przewlekłą i postępującą, która dotyka całą rodzinę osoby chorującej, a jej leczenie jest wielospecjalistyczne, w głównej mierze oparte na czynnikach psychologicznych. Oddziaływania terapeutyczne oparte były na nurcie behawioralno-poznawczym zarówno w kontakcie indywidualnym, jak i w trakcie pracy grupowej. Leczenie obejmowało również poradnictwo rodzinne. Najważniejszy element stanowił jednak udział we wspólnocie Anonimowych Alkoholików (AA), której główne założenia opierają się po dziś dzień na: uznaniu przez pacjenta swojej bezsilności wobec alkoholu i przyjęcia tożsamości alkoholika, przyjęciu psychologicznego podłoża uzależnienia, nabyciu umiejętności komunikowania się z innymi, konstruktywnemu wyrażaniu swoich emocji, uzyskaniu wglądu chorobowego, nabyciu umiejętności rozpoznawania sygnałów ostrzegawczych nawrotu choroby alkoholowej oraz asertywnego odmawiania picia alkoholu

(2).

Kolejne ważne koncepcje dotyczące typologii alkoholizmu wniosły prace Claude Roberta Cloningera, amerykańskiego psychiatry i genetyka. Stworzył on klasyfikację opartą na opisach fenomenologicznych, ale także na etiologii. Cloninger podjął badanie porównawcze nad alkoholizmem w dwóch grupach osób: pierwszej, z przypadkami alkoholizmu wśród krewnych i drugiej – bez występowania tego problemu w rodzinie. W 1987 r. w podsumowaniu swoich badań opisał dwa typy choroby. Typ pierwszy, uwarunkowany głównie środowiskowo i występujący częściej u kobiet o neurotycznych cechach osobowości, zależnych od innych i unikających trudności. Rozwija się on najczęściej po 25-tym roku życia i szybko prowadzi do poważnych szkód somatycznych i psychicznych. Towarzyszy mu poczucie winy i całkowita wglądowość dotycząca problemu alkoholowego. Typ drugi, uwarunkowany genetycznie, dziedziczony jest w linii męskiej. Rozpoczyna się wcześniej, około 16 roku życia u osób z cechami osobowości antysocjalnej. Charakteryzuje się długimi ciągami alkoholowymi, praktycznie bez okresów abstynencji, z całkowitym brakiem krytycyzmu chorobowego oraz szkodami zdrowotnymi pojawiającymi się dopiero po długim okresie nadużywania alkoholu (3).

W latach 80-tych profesor Otto Lesch interesował się typologią alkoholizmu opartą na długoletnim przebiegu choroby. W swoich pracach analizował komponenty neurofizjologiczne, biologiczne i całościowe. Na podstawie pięcioletniej obserwacji chorych stworzył 4 typy alkoholizmu. W swojej typologii (Lesch Alcoholism Typology-LAT) badaniami objął grupę 444 chorych, z rozpoznaniem alkoholizmem wg obowiązującego wtedy DSM-III, których obserwowano na przełomie 5-letniego okresu czasu pod kątem przyczyn sięgania po alkohol, temperamentu chorego oraz w oparciu o parametry neurofizjologiczne (4).

Typy alkoholizmu wg Lescha

Typ I	– związany z ciężkimi objawami abstynencyjnymi – alkohol używany jako środek zapobiegający objawom abstynencyjnym
Typ II	– obejmuje osoby, u których występuje niewielkie nasilenie objawów abstynencyjnych, określane jako napięcie – brak jest drgawek alkoholowych, chorób towarzyszących i tendencji samobójczych

	– charakterystyczne stany lęku – alkohol używany jako środek anksjolityczny
Typ III	– z towarzyszącymi chorobami psychiatrycznymi, głęboką depresją, zaburzeniami snu, nasilonymi tendencjami samobójczymi, występującymi niezależnie od intoksykacji i zespołu abstynencyjnego – alkohol używany jako środek przeciwdepresyjny
Typ IV	– związany z czynnikami wpływającymi na rozwój we wczesnym dzieciństwie, np. uszkodzeniami okołoporodowymi, chorobami OUN i urazami głowy przed 14 rokiem życia, zaburzeniami zachowania w dzieciństwie (takimi jak obgryzanie paznokci lub/i moczenie nocne), padaczką czy ciężkimi zaburzeniami funkcji poznawczych

W 1983 r. George Vaillant opublikował książkę pt. „Naturalna historia alkoholizmu”, która została odebrana jako unowocześniona kontynuacja badań Jellinka. Vaillant opisał w niej swe badania nad dwiema grupami mężczyzn od okresu dojrzewania aż do osiągnięcia przez nich 50-tego roku życia. Pierwszą z nich stanowili studenci Harvardu w latach 1942-1944, drugą czternastoletni chłopcy zamieszkujący biedne dzielnice o wysokiej przestępczości, ale nie mający na swoim koncie ciężkich przestępstw. Głównym celem badania było uzyskanie informacji na temat rozwoju dorosłego człowieka w trakcie jego cyklu życiowego. Jednocześnie udało się uzyskać cenne informacje dotyczące alkoholizmu. Badanie wykazało, iż istotnym ryzykiem rozwoju choroby alkoholowej jest wychowanie w rodzinie z problemem alkoholowym oraz środowisko o wysokiej częstotliwości występowania tego problemu. Vaillant zaobserwował również, iż rozpoznanie uzależnienia można już postawić w momencie wystąpienia czterech negatywnych konsekwencji spożywania alkoholu, przy czym początek terapii i uznanie własnej słabości wobec alkoholu następował dopiero przy wystąpieniu ich w liczbie jedenastu. Z badania wynika, iż alkoholizm ma charakter postępujący, ale etapy następujące po sobie różnią się od tych przedstawionych przez Mortona Jellinka. Zakończenie choroby ma tylko dwa scenariusze: zaprzestanie picia lub śmierć (5)

Obecna definicja choroby zespołu zależności alkoholowej (ZZA), nazywanej zamiennie chorobą alkoholową lub uzależnieniem od alkoholu, rozumiana jest jako zaburzenie polegające na utracie kontroli nad ilością spożywanego alkoholu. Jako choroba wieloaspektowa obejmuje wszystkie obszary życia człowieka.

Zespół zależności alkoholowej jest najczęściej rozpoznawanym uzależnieniem

wśród wszystkich uzależnień. Szacuje się, że w Polsce ponad 12% społeczeństwa stanowią osoby nadużywające alkoholu, z czego 2% to osoby uzależnione (6). Osób pijących szkodliwie lub ryzykownie jest 2-3 krotnie więcej niż osób uzależnionych, a ponad 20 % z nich rozwinie z czasem zespół zależności. W Polsce ponad 16% populacji pije alkohol w sposób ryzykowny, co szacuje się ilościowo na spożywanie ponad 10 litrów czystego alkoholu rocznie przez mężczyzn i ponad 7,5 litra rocznie przez kobiety. Badania pokazują, że w Europie prawie 10% mężczyzn i 5% kobiet, to osoby uzależnione od alkoholu (7). Różnica statystyczna w ilości osób uzależnionych w krajach europejskich w stosunku do Polski wynika z różnicy przyjętych kryteriów diagnostycznych w powyższych badaniach, takich jak ilość spożywanego alkoholu, jego rodzaj oraz specyfika spożywania w poszczególnych państwach.

1.1. Zespół zależności alkoholowej – kryteria diagnostyczne

Najważniejszym aspektem w rozpoznawaniu problemów związanych z nadużywaniem alkoholu jest prawidłowa diagnoza nozologiczna. Jej celem jest określenie stanu zdrowia pacjenta oraz tego, czy wymaga on specjalistycznej pomocy terapeutycznej. Utworzono dwa systemy diagnostyczne pozwalające na identyfikację osób uzależnionych. W Polsce, do tego celu, stosuje się kryteria oparte na klasyfikacji ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems). Według niej zespół zależności alkoholowej – F10.2, rozpoznajemy, gdy trzy lub więcej z poniższych sześciu objawów osiowych występują przez okres miesiąca lub utrzymują się krócej niż miesiąc, ale powtarzają się w okresie dwunastu miesięcy.

Kryteria diagnostyczne zespołu uzależnienia od alkoholu – wg Klasyfikacji ICD-10	Kryteria diagnostyczne zaburzeń używania alkoholu – wg Klasyfikacji DSM-5
1. Silne pragnienie lub poczucie przymusu picia (głód alkoholu). 2. Upośledzenie zdolności kontrolowania zachowań związanych z piciem (upośledzenie zdolności powstrzymywania się od picia, trudności w zakończeniu picia, trudności w ograniczaniu ilości wypijanego alkoholu). 3. Fizjologiczne objawy zespołu abstynencyjnego w sytuacji ograniczenia lub przerywania picia (drżenie, nadciśnienie tętnicze, nudności, wymioty, biegunka, bezsenność, niepokój, w krańcowej postaci majaczenie drżenie) bądź używanie alkoholu w celu	1. Picie alkoholu w większych ilościach, częściej lub przez dłuższy czas niż się zamierzało pierwotnie. 2. Utrzymujący się przez dłuższy czas zamiar lub co najmniej jedna próba przerwania picia ,bądź próba picia kontrolowanego. 3. Znacząca ilość czasu poświęcona w celu uzyskania i użycia alkoholu lub dochodzeniu do siebie po wypiciu alkoholu. 4. Głód alkoholu, silna potrzeba spożycia alkoholu. 5. Powtarzające się używanie alkoholu powodujące niemożność właściwego

uwolnienia się od objawów abstynencyjnych. 4. Zmieniona (najczęściej zwiększona) tolerancja alkoholu, potrzeba spożywania zwiększonych dawek dla osiągnięcia oczekiwanego efektu. 5. Koncentracja życia wokół picia kosztem zainteresowań i obowiązków. 6. Uporczywe picie alkoholu mimo oczywistych dowodów na występowanie szkodliwych następstw picia.	wypełniania podstawowych obowiązków w pracy, szkole lub w domu. 6. Uporczywe używanie alkoholu pomimo stałych lub nawracających problemów społecznych bądź międzyludzkich, które są skutkiem lub są nasilane przez działanie substancji. 7. Znaczne zredukowanie lub zaniechanie aktywności społecznej, zawodowej i rekreacyjnej z powodu picia alkoholu. 8. Powtarzające się używanie alkoholu w sytuacjach, kiedy stwarza to fizyczne zagrożenie. 9. Picie alkoholu mimo wiedzy, że nawracające problemy zdrowotne lub psychiczne są spowodowane, bądź zaostrzane przez picie alkoholu. 10. Potrzeba zwiększania ilości alkoholu, aby osiągnąć pożądaną stan intoksykacji lub znacząco zmniejszony efekt z dalszego korzystania z tej samej ilości alkoholu. 11. Zespół abstynencyjny lub używanie alkoholu (bądź substancji o podobnym działaniu) w celu złagodzenia lub uniknięcia objawów odstawienia.
---	--

Ponadto w klasyfikacji ICD-10 spotykamy się z pojęciem szkodliwego i ryzykownego spożywania alkoholu.

Picie szkodliwe wiąże się z występowaniem zdrowotnych, społecznych oraz

psychicznych następstw spożywania alkoholu, nie spełniając jednocześnie kryterium uzależnienia. Towarzyszą mu najczęściej zmiany nastroju z drażliwością, zaburzenia osobowości oraz upośledzone funkcjonowanie społeczne.

Ryzykowne picie natomiast nie wiąże się z negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi. Mogą się one jednak pojawić, jeśli ten model spożywania alkoholu zostanie utrzymany. Szacuje się, że ponad 16% polskiego społeczeństwa spożywa alkohol w sposób ryzykowny (7).

Obecnie postuluje się, że objawy takie jak: utrata kontroli nad piciem, progresja objawów oraz przedwczesna śmierć związana z pozostawieniem pacjenta bez leczenia świadczą o chorobowym charakterze uzależnienia od alkoholu (6).

Zespół zależności alkoholowej charakteryzują występujące po sobie fazy związane z progresją objawów.

Faza pierwsza, zwana wstępną, objawia się początkowo piciem alkoholu w sytuacjach zwyczajowych i wraz z progresją objawów wiąże się ze zwiększeniem tolerancji na alkohol.

Kolejną fazę, zwiastunową, charakteryzuje występowanie palimpsestów alkoholowych, zwanych inaczej „przerwą w życiorysie”, polegających na tym, iż osoba pijąca nie może przypomnieć sobie pewnych wydarzeń w trakcie spożywania alkoholu, pomimo braku utraty przytomności. W fazie tej pojawia się szukanie rozmaitych okazji do spożywania alkoholu, picie alkoholu w ukryciu. Charakteryzuje ją również całkowity brak krytycyzmu dotyczącego spożywania alkoholu.

Faza krytyczna wiąże się z całkowitą utratą kontroli picia. Pojawia się fizyczny głód alkoholowy. Dochodzi do zaniedbywania codziennych obowiązków i pracy, utraty relacji z osobami bliskimi, izolacji od otoczenia. Funkcjonowanie koncentruje się wokół spożywania alkoholu.

Ostatnia faza, chroniczna, wiąże się występowaniem ciągów picia i związanych z nimi powikłań takich jak: psychozy alkoholowe, zaburzenia funkcji poznawczych i motorycznych, napady lękowe, bezsenność, ciężkie powikłania somatyczne, w tym niewydolność wątrobowa i zapalenie trzustki.

W dokładnym diagnozowaniu określonej fazy uzależnienia od alkoholu służą stworzone przez Jellinka karty uwzględniające specyficzne uwarunkowania nadużywania alkoholu przez kobiety i mężczyzn (2).

Do rozpoznawania zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu wykorzystuje się

również metody kwestionariuszowe, takie jak test CAGE, test Baltomorski, AUDIT czy MAST 9 (8).

AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) Test Rozpoznawania Zaburzeń Związanych ze Spożywaniem Alkoholu jest testem przesiewowym opracowanym przez WHO w celu wykrywania ryzykownego, szkodliwego, bądź nałogowego picia alkoholu. Charakteryzuje się 90-procentową czułością i trafnością. Zawiera dziesięć pytań, które dotyczą trzech obszarów używania alkoholu: picia ryzykownego, szkodliwego i uzależnienia od alkoholu (picia nałogowego) (9).

Testy CAGE natomiast, należy do grupy najpopularniejszych tzw. testów przesiewowych i skринingowych, ze względu na łatwość i czas jego wykonania, gdyż składa się z 4 pytań, a jego wypełnienie zajmuje mniej niż jedna minutę. Jego zadaniem jest wychwycenie osób przejawiających wczesne symptomy picia ryzykownego i/lub szkodliwego, a także objawy uzależnienia.

Test Baltomorski powstał w amerykańskim szpitalu John Hopkins University (Baltimore, Maryland), składa się z 19-stu pytań. Według autorów uzyskanie jednej twierdzącej odpowiedzi powinno stanowić ostrzeżenie i świadczy o picu ryzykownym. Dwie twierdzące odpowiedzi świadczą z dużym prawdopodobieństwem o uzależnieniu, natomiast trzy, przemawiają definitywnie za uzależnieniem od alkoholu.

Test MAST natomiast (Michigan Alcoholism Screening Test) zawiera 10 pytań oceniających wstępnie ryzyko rozwoju choroby alkoholowej.

Jednocześnie w celu dokładniejszej diagnostyki zespołu zależności alkoholowej stosuje się oznaczenia **biochemicznych markerów alkoholizmu**. Stanowią one badanie przesiewowe u pacjentów na oddziałach wszystkich specjalności oraz u lekarzy pierwszego kontaktu. Przydatne są zwłaszcza w sytuacjach, gdy nie ma możliwości zebrania wywiadu, u pacjenta nieprzytomnego, po urazach lub w badaniu pośmiertnym oraz u pacjentów ukrywających problem alkoholowy. Wiadomo, że na podstawie jednego markera biologicznego lub nawet kombinacji kilku z nich nie możemy postawić jednoznacznie rozpoznania choroby alkoholowej. Jest to możliwe jedynie w połączeniu z badaniem fizykalnym i wywiadem lekarskim.

Standardowym badaniem wykonywanym w celu diagnostyki ilości spożytego alkoholu jest badanie poziomu stężenia alkoholu etylowego we krwi lub wydychanym powietrzu. Szybka eliminacja etanolu z krwi, około 1 g/l godzinę/10 kg masy ciała, powoduje, iż oznaczenie to przydatne jest przez około 6-8 godzin po jego spożyciu. U osób

uzależnionych od alkoholu obecność etanolu utrzymuje się we krwi 1,5 raza krócej. Fakt ten spowodował potrzebę posiadania innych narzędzi diagnostycznych mogących służyć ocenie spożywania alkoholu (10).

Obecność w organizmie biologicznych markerów alkoholizmu jest skutkiem zaburzeń metabolicznych spowodowanych etanolem, które prowadzą do jakościowych i ilościowych zmian związków występujących naturalnie, jak i powstawania nowych. Warto jednak nadmienić, iż odpowiedź biomarkerów różni się w zależności od płci, co jest związane z różnicami w intensywności i częstotliwości picia u kobiet i u mężczyzn. Zależy to również od czynników fizjologicznych i socjologicznych (11).

Markery alkoholizmu dzielimy ze względu na czas ich półtrwania, co wiąże się z możliwościami ich wykrycia po spożyciu alkoholu, na markery ostrego i przewlekłego spożywania alkoholu.

1.1.1. Markery ostrego spożycia alkoholu

Najprostszą metodą potwierdzenia spożycia alkoholu jest wykazanie jego obecności w płynach ustrojowych osoby badanej. Okno detekcji, czyli możliwość wykrycia etanolu zależy od ilości jego spożycia, długości przyjmowania, jak i metabolizmu osoby badanej. Dlatego też w celu potwierdzenia ostrego spożycia alkoholu przez osobę badaną używa się markerów o dłuższym okresie półtrwania, nie kumulujących się w tkankach i wykazujących znaczny wzrost stężenia po jednorazowym spożyciu (12).

W badaniach tych wykorzystuje się oznaczanie poziomu metanolu, który jest jednym ze składników napojów alkoholowych, a jego podwyższony poziom jest wynikiem konkurencji z etanolem o miejsce wiązania podczas procesu metabolicznego. 10-krotnie większe powinowactwo etanolu do dehydrogenazy aldehydowej wiąże się z podwyższonym stężeniem metanolu, który utrzymuje się aż do osiągnięcia przez etanol wartości fizjologicznych (13).

Kolejnym markerem jest współczynnik 5-hydroksytryptofolu, powstałego w procesie redukcji serotoniny przy użyciu dehydrogenazy alkoholowej, do kwasu 5-hydroksyindolooctowego, który jest wynikiem utleniania przy użyciu dehydrogenazy aldehydowej (5-HTOL/5-HIAA). W trakcie spożywania alkoholu dochodzi do interakcji

między jego metabolizmem, a rozkładem serotoniny. Skutkuje to zwiększeniem produkcji 5-HTOL i w konsekwencji 100-krotnym zwiększeniem stosunku 5-HTOL/5-HIAA w moczu (14). Wzrost stężenia 5-HTOL jest proporcjonalny do ilości spożywanego alkoholu i utrzymuje się do 15 godzin, po okresie czasu, w którym etanol wykrywany jest w płynach ustrojowych (15).

Etanol w około 1% wydalaný jest z organizmu w postaci nieoksydacyjnych metabolitów, do których zaliczamy: glukuronian etylu (EtG) i estry etylowe kwasów tłuszczowych (FAEE). Wykrywane są one od 1 do 7 dni po spożyciu alkoholu, co znacznie wydłuża okno detekcji etanolu.

Glukuronian etylu wykrywany jest w moczu, krwi, włosach oraz ciele szklistym oka. Pojawia się w surowicy krótko po konsumpcji nawet niewielkiej ilości alkoholu, dlatego też jest najbardziej czułym wskaźnikiem niedawnego spożywania alkoholu. U osób pijących mniej niż 30 g czystego alkoholu dziennie jest obecny w surowicy do 8 godzin dłużej niż etanol, a w przypadku większej ilości nawet do 32 godzin. Ma on jednak tendencję do kumulowania się w organizmie, co ogranicza jego wykorzystanie do oznaczania ostrego spożycia alkoholu u osób od niego uzależnionych (12).

Podobnie stężenie estrów etylowych kwasów tłuszczowych wzrasta wraz z długością i ilością spożywanego alkoholu. Mogą być one wykryte od 24 do 44 h po spożyciu alkoholu, a oprócz surowicy krwi wykrywane są również we włosach (16).

1.1.2. Markery przewlekłego spożycia alkoholu

Markery przewlekłego spożywania alkoholu pojawiają się po kilku tygodniach, a nawet miesiącach nadużywania alkoholu.

Gamma-glutamyl-transferaza (GGT) występuje w hepatocytach i komórkach nabłonka dróg żółciowych skąd jest uwalniana na skutek uszkodzenia wątroby związanego z przewlekłym używaniem alkoholu. U osób zdrowych jej poziom w surowicy krwi jest znikomy, przy czym u pacjentów uzależnionych od alkoholu, spożywających ponad 40 g czystego alkoholu na dobę, wzrasta nawet 10-krotnie i utrzymuje się do 26 dni po zaprzestaniu picia. U osób bez cech uzależnienia poziom GGT wzrasta powyżej normy po ponad 5-tygodniowym okresie spożywania powyżej 60 g czystego alkoholu na dobę. Powrót

do wartości prawidłowych następuje po 4-5 tygodniach abstynencji (17). Aktywność tego biomarkera jest również zależna od wieku. Większą czułość przypisuje się GGT u osób poniżej 30 roku życia. Wykazano również, iż u kobiet oraz u osób spożywających alkohol weekendowo tzw. binge drinkers przydatność tego markera jest znikoma (10).

Aminotransferaza asparaginowa (AST) i alaninowa (ALT) to enzymy wątrobowe, których głównym zadaniem jest metabolizm aminokwasów. U osób uzależnionych od alkoholu enzymy wątrobowe przekraczają normę 2-4 krotnie, natomiast jednorazowe spożycie niewielkiej dawki alkoholu nie wpływa na ich poziom (18). Wiadomo, iż spożycie ponad 3 gram alkoholu/1 kilogram masy ciała może spowodować wzrost aktywności AST w ciągu 1-2 dni od spożycia (19). U pacjentów z alkoholowym zapaleniem wątroby, ich wartość może sięgać od 5-10 krotności wartości prawidłowych. Przewlekłe spożywanie alkoholu prowadzi do zahamowania aktywności ALT, czego konsekwencją jest wzrost poziomu AST. Wskaźnik de Rittisa, czyli stosunek AST/ALT, którego wartość wzrasta powyżej 2 jest markerem przewlekłego spożywania etanolu (20). Podwyższone wartości poziomu aminotransferaz wątrobowych są jednak mniej czułym markerem uzależnienia od alkoholu niż GGT (21).

Często wykorzystywanym markerem świadczącym o przebytych ciągach alkoholowych jest średnia objętość krwinki czerwonej (MCV). Anemia makrocytarna występuje u 4% populacji, z czego 65% osób to osoby uzależnione od alkoholu, gdyż etanol powoduje zwiększenie przepuszczalności błon erytrocytów powodując zaburzenie ich struktury i funkcjonowania z następczą hemolizą (22). Wzrost MCV jest również spowodowany niedoborem kwasu foliowego charakterystycznym dla osób uzależnionych i pojawia się po co najmniej 30-dniowym ciągu picia alkoholu. Poziom MCV zależy od długości i ilości spożywanego etanolu (20). Do jego wzrostu dochodzi zazwyczaj po około 30 dniach spożywania ponad 60 g alkoholu dziennie (18). Wiadomo również, iż picie nawet niewielkich ilości alkoholu może spowodować wzrost poziomu objętości krwinki czerwonej do 2 jednostek (22). Powrót tego parametru do normy wymaga abstynencji wynoszącej nawet do 4 tygodni (18).

Transferyna desialowana (CDT) to ubogowęglowodanowa izoforma transferyny, której poziom wzrasta wraz ze spożywaniem alkoholu. Wiąże się to z wpływem etanolu na funkcjonowanie enzymów modyfikujących transferynę oraz zaburzeniem funkcji receptorów komórek wątrobowych, które są odpowiedzialne za eliminację transferyny. Jest wysoko czułym (82%) i specyficznym (97%) testem w diagnostyce zespołu zależności

alkoholowej, dlatego też jako jedyny biomarker została zaakceptowana w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej przez FDA (23). Istotne zwiększenie poziomu CDT następuje już po 7-dniowym okresie spożywania ponad 60 gram alkoholu na dobę. Co ciekawe po okresie abstynencji nawet niewielkie ilości alkoholu mogą znacznie podnieść jej poziom, co powoduje, iż jest ona czułym markerem nawrotu choroby alkoholowej (23). Podobnie jak GGT jej czułość jest znikoma zwłaszcza u kobiet oraz osób pijących weekendowo, jak i osób zdrowych spożywających okazjonalnie duże dawki alkoholu (18). Poziom CDT wraca do normy po kilkutygodniowej abstynencji.

U osób z zespołem nadużywania alkoholu dochodzi do wzrostu poziomu frakcji HDL cholesterolu, triglicerydów, immunoglobuliny A, ferrytyny oraz spadku albumin i poziomu płytek. Nadużywanie alkoholu może również sugerować hipomagnezemia, hipoglikemia oraz hipofosfatemia. Żaden jednak z tych wskaźników nie stanowi jednak jednoznacznego narzędzia do rozpoznania choroby alkoholowej.

Alkoholowy zespół abstynencyjny stanowi jedną z możliwych konsekwencji nadużywania alkoholu i dotyczy w szczególności pacjentów używających alkoholu w sposób przewlekły.

Jest to zespół objawów somatycznych i psychicznych wynikających z nagłego odstawienia lub zmniejszenia ilości przyjmowanego alkoholu, a wynikający z nadmiernego niekontrolowanego pobudzenia glutaminergicznego.

Objawy kliniczne zespołu zależności alkoholowej wynikają z patologicznych zmian w funkcjonowaniu układów neuroprzekaźnikowych, co skutkuje zaburzeniami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Pozwala to wysnuć hipotezę, iż za powstawanie majaczenia alkoholowego może odpowiadać zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami neurotrofowymi i neurodegeneracyjnymi (24).

Według klasyfikacji ICD-10 zespół odstawienny rozpoznajemy w momencie stwierdzenia aktualnego przerwania lub ograniczenia przyjmowania substancji, po okresie, w którym była używana w sposób powtarzający się oraz zwykle długotrwały i/lub w wysokich dawkach. Charakteryzują go objawy i oznaki zgodne z cechami zespołu abstynencyjnego dla danej substancji, których nie można wyjaśnić występowaniem zaburzeń somatycznych niezwiązanych z używaniem substancji oraz występowaniem innych zaburzeń psychicznych lub zaburzeń zachowania.

Alkoholowy zespół abstynencyjny często rozwija się zanim jeszcze poziom alkoholu w organizmie osiągnie poziom zerowy. Objawy pojawiają się najczęściej od 6 do 24 godzin od zaprzestania spożywania alkoholu. Maksymalne natężenie osiągają w drugim lub trzecim dniu abstynencji, a największe ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych obejmuje pierwsze 24 godziny (6).

Zespół abstynencyjny może mieć różne nasilenie, od łagodnego charakteryzującego się niewielkim niepokojem, bezsennością i drażliwością utrzymującymi się przez kilka dni od zaprzestania picia, aż do ciężkiego przebiegającego z napadami drgawkowymi i majaczeniem, stanowiącym w psychiatrii stan zagrożenia życia pacjenta. Co ciekawe, zespół abstynencyjny o łagodnym nasileniu może wystąpić nawet po jednorazowym spożyciu alkoholu (6).

Do najczęstszych objawów zespołu abstynencyjnego zaliczamy: niepokój, drżenie, nudności, nadmierną potliwość, bóle i zawroty głowy, uczucie rozdrażnienia. Objawy te pojawiają się w określonej kolejności i dzielimy je, ze względu na czas ich wystąpienia, na wczesne, pośrednie i późne.

Objawy wczesne występują od 12 do 24 godzin po zaprzestaniu spożywania alkoholu i zaliczamy do nich: nadmierną potliwość, tachykardię wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi, drżenie ciała, jadłowstręt, nudności, a nawet wymioty, niepokój wewnętrzny, lęk, napady paniki, bezsenność, pobudzenie, krótkotrwałe i przemijające omamy wzrokowe (25).

Objawy pośrednie trwają od 24 do 72 godzin od rozpoczęcia zespołu abstynencyjnego, a wśród nich rozróżniamy: wzrost temperatury ciała, odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe w postaci niskiego stężenia potasu i magnezu i wynikające z tego napady drgawkowe typu grand mal, zaburzenia czuciowe, często pod postacią kłucia, pieczenia, mrowienia lub drętwienia oraz majaczenie drżenne (delirium tremens) z towarzyszącymi zaburzeniami spostrzegania: omamami wzrokowymi i/lub słuchowymi. Dla delirium charakterystyczne są omamy wzrokowe o słabym natężeniu barw z towarzyszącymi bogatymi obrazami scenicznymi w postaci iluzji. Obrazy te można wywołać po uciśnięciu gałek ocznych pacjenta. Charakterystycznym objawem wytwórczym jest również „objaw białej kartki”, na której osoba badana widzi napisy. Najczęstszymi omamami słuchowymi są omamy słuchowe proste w postaci stukania, szumów, hałasów, a urojeniami urojenia prześladowcze i niewiary małżeńskiej, znacznie rzadziej urojenia oddziaływania. W przebiegu delirium tremens obserwuje się również „zespół obłączenia”, w

którym pacjent doznaje serii omamów wzrokowych i słuchowych mając wrażenie zapadania się ścian pomieszczenia, w którym się znajduje (25).

Objawy późne natomiast, pojawiają się po 72 godzinach od zaprzestania picia i wiążą się z występowaniem koszmarów sennych, przewlekłej bezsenności, zaburzeń świadomości aż do wystąpienia halucynozy alkoholowej.

Powikłany majaczeniem zespół abstynencyjny, delirium tremens, występuje u jednego na pięćdziesięciu uzależnionych pacjentów, co stanowi mniej niż 5% chorych z zespołem abstynencyjnym. Charakteryzuje się dramatycznym, określanym historycznie jako „horror”, zmiennym obrazem klinicznym. Najczęściej rozwija się w godzinach wieczornych lub nocnych. Poprzedzają go objawy zwiastunowe, do których należą: agitacja, bezsenność i lęk. Rozwija się najczęściej w trzeciej lub czwartej dobie od zaprzestania spożywania alkoholu.

Majaczenie drżenne przebiega z zaburzeniami świadomości i orientacji, pobudzeniem psychoruchowym, zaburzeniami czynności układu autonomicznego, jak i szeroko występującymi zaburzeniami spostrzegania, omamami i urojeniami. Towarzyszy im lęk i bezsenność. W badaniach laboratoryjnych charakterystyczne są zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie, leukocytoza oraz zaburzenia czynności wątroby. W EEG zmiany dotyczą zwiększenia aktywności fal szybkich.

Dotychczasowe dane wskazują, że delirium tremens u 10% pacjentów z majaczeniem może prowadzić do zgonu. Dlatego też u pacjentów, u których w przeszłości obserwowano napady drgawkowe, u chorych w podeszłym wieku, bezdomnych, ze schorzeniami somatycznymi lub w złym stanie ogólnym, warto rozważyć konieczność leczenia szpitalnego, zwłaszcza jeśli poprzednie leczenie ambulatoryjne nie przyniosło pozytywnego rezultatu.

Występowanie w przeszłości zespołu abstynencyjnego powikłanego majaczeniem lub drgawkami jest najlepszym czynnikiem prognostycznym występowania powikłań przy kolejnych próbach odstawienia alkoholu.

Mechanizm powstawania majaczenia alkoholowego, pomimo dużej liczby chorych uzależnionych, nie został do końca poznany, a rozliczne hipotezy dotyczą głównie jego podłoża somatycznego, w tym zaburzeń sercowo-naczyniowych, chorób wątroby, urazów głowy, zapalenia oskrzeli lub płuc. Mają one nie tylko wpływ na samo wystąpienie majaczenia alkoholowego, ale również na długość jego trwania, jak i nasilenie jego przebiegu.

Za jedną z najbardziej istotnych hipotez powstawania majaczenia alkoholowego uznaje się zjawisko rozniecania struktur podkorowych (kindlingu). Każdy kolejno występujący alkoholowy zespół abstynencyjny pełni funkcję bodźca w procesie rozniecania, a objawy w każdym kolejnym zespole mają tendencję do nasilania, aż do wystąpienia majaczenia (6).

Kwas glutaminowy wraz z dopaminą biorą udział w procesach plastyczności neuronalnej, przyczyniając się w ten sposób do rozwoju uzależnienia (26). Pojedyncze spożycie etanolu powoduje hamowanie receptorów NMDA. Długotrwała ekspozycja natomiast zwiększenie ich gęstości na powierzchni błony komórkowej. W przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego wraz z długością jego trwania dochodzi poprzez receptory glutaminergiczne do nadaktywności neuronalnej (27).

1.2. Etiopatogeneza ZZA

Etiopatogeneza zespołu zależności alkoholowej ma charakter wieloczynnikowy, gdzie istotną rolę pełnią czynniki neurobiologiczne, genetyczne, a także środowiskowe.

1.2.1. Psychospołeczne podłoże ZZA

Zespół zależności alkoholowej po raz pierwszy został opisany przez ojca amerykańskiej psychiatrii, dr Benjamina Rusha w 1785 r. jako zaburzenie przypominające pewne choroby dziedziczne, rodzinne i zakaźne, a spowodowany „rozczarowaniem światowymi dążeniami i poczuciem winy”.

Thomas Trotter, angielski internista, pracujący jako lekarz okrętowy, wieloletnio obserwował przebieg uzależnienia od alkoholu u marynarzy. Swoje obserwacje opisał w 1804 r. w „Rozprawie o pijaństwie i jego skutkach w organizmie ludzkim”, w którym powiązał spożywanie alkoholu z powstawaniem zmian chorobowych.

Początkowo nadmierne spożywanie alkoholu określano terminem pijaństwo, alkoholomania lub oinomania, pochodzącym od greckich słów: oinos- wino i dipsa- pragnienie. Dopiero od 1849 r., dzięki pracy Magnusa Hussa, nadwornego lekarza szwedzkiego króla Karola XIV, zaczęto używać terminu alkoholizm i choroba alkoholowa.

Historia leczenia alkoholizmu w Polsce sięga 1818 r., kiedy to wileński lekarz Jakub Szymkiewicz opisał objawy choroby w „Dziele o pijaństwie”. W 1924 r. dr Aleksander Piotrowski podczas trwania Zjazdu Psychiatrów Polskich o chorobie alkoholowej, mówił tak: „Opinia publiczna ocenia pijaństwo ze stanowiska moralnego, potępia jako zło powstałe z winy pijaka i piętnuje to zło jako hańbiącą namiętność. Zapatrywanie takie jest zbyt jednostronne, bo nie uwzględnia właściwej przyczyny zjawiska, która tkwi głęboko w organizmie alkoholika i którą znawcy znają jako usposobienie chorobliwe, a nawet jako stan chorobowy brzemienny w fatalne następstwa dla dotkniętego i jego rodziny”.

Rozpowszechnienie problemów związanych z alkoholem ma ścisły związek z czynnikami kulturowymi. Wiąże się to z obyczajowością i określonymi postawami społecznymi. Istnieją kultury, w których spożywanie alkoholu jest całkowicie

nieakceptowalne, takie jak islam oraz takie w których alkohol spożywany jest codziennie np. Francja. Największe znaczenie ma tu jednak środowisko rodzinne, które może zwiększać lub całkowicie ograniczyć ryzyko rozwoju zespołu zależności. Dlatego też, tak dużą rolę w rozwoju choroby przypisuje się dziedziczeniu społecznemu, które polega na stosowaniu w życiu dorosłym norm i zwyczajów zaczerpniętych z domu rodzinnego. Badania wykazały, iż osoby uzależnione najczęściej pochodzą z rodzin, w których jedno lub oboje rodziców byli alkoholikami lub z takich, gdzie rodzice byli abstynentami. Zarówno jedna i druga rodzina nie posiadała właściwego modelu picia alkoholu.

Wiele spośród osób uzależnionych od alkoholu, to osoby z zaburzeniami osobowości wynikającymi z ich niedojrzałości emocjonalnej. Proces dojrzewania osobowości zależy zarówno od czynników wewnętrznych, jak i zewnętrznych. Osoba z prawidłowym rozwojem osobowości według Gordona Allporta (1897-1967) posiada rozwinięty i rozbudowany obraz siebie, ze zdolnością do postrzegania siebie i otoczenia w sposób obiektywny oraz posiada skryzalizowany światopogląd. Do cech osobowości sprzyjających uzależnieniu zalicza się: niską odporność na frustrację, czyli niską zdolność do radzenia sobie w sytuacjach stresujących, trudności w wyrażaniu uczuć, niską samoocenę, trudności w relacjach interpersonalnych, nadmierną towarzyskość i perfekcjonizm, skłonność do ryzykownych sytuacji, czy nadmierną zależność emocjonalną od innych. Dużą wagę przypisuje się również zachowaniom agresywnym w dzieciństwie, które korelują z alkoholizmem w wieku dorosłym. Zgodnie z podziałem Roberta Cloningera osoby z typem osobowości antisocjalnej uzależniają się od alkoholu stosunkowo wcześniej, często stosują też inne substancje psychoaktywne, a proces leczenia u nich jest trudniejszy i opatrzony gorszymi wynikami.

Przez wiele lat najpopularniejszą koncepcją opisującą powody sięgania po alkohol była hipoteza redukcji napięcia sformułowana w 1956 roku przez Coopera. Według niej alkohol wyraźnie osłabia reakcje na stres redukując napięcie emocjonalne. Nie zwracała ona jednak uwagi na fakt, że istnieją również inne przyczyny spożywania alkoholu, takie jak rodzinne, zawodowe lub ekonomiczne i nie u wszystkich pijących alkohol redukuje związane z nimi napięcie. W 1987 r. Sher stworzył teorię nazwaną „wytlumianie odpowiedzi stresowej” (stress response dampening), w której zwrócił uwagę na fakt, iż alkohol w trakcie działania czynnika stresującego ma charakter wzmacniający picie. Według niej alkohol chroni przed złym samopoczuciem, tłumiąc fizjologiczną reakcję organizmu na stres.

Zygmund Freud (1856-1939) uważał, że ludzie używają substancji odurzających,

ponieważ tłumią występujący u nich lęk. Psychoanalitycy w alkoholizmie upatrują konfliktu wewnętrznego pomiędzy popędami, a bodźcami agresji i podświadomej tendencji do samozniszczenia. W teorii behawioralno-poznawczej przyjmuje się, że picie alkoholu jest zachowaniem wyuczonym, związanym z wystąpieniem konkretnego bodźca i związanym z pozytywnymi oczekiwaniami po spożyciu alkoholu. David McClelland wraz z współpracownikami stworzył teorię mocy, z której wynika, iż osoby nadużywające alkoholu lub innych środków psychoaktywnych dążą do osiągnięcia władzy nad sobą i otoczeniem. Zgodnie z podejściem egzystencjalnym natomiast spożywanie alkoholu służy wypełnieniu pustki życiowej i poczucia wyobcowania społecznego (Rollo May 1909-1994). Zgodnie z poglądami psychologii psychodynamicznej uzależnienie to patologiczny sposób zaspokajania własnych, psychicznych potrzeb. Carl Rogers (1902-1987), twórca psychoterapii zorientowanej na klienta, w uzależnieniu upatrywał blokady jednostki w dążeniu do doskonałości.

Istnieje wiele teorii dotyczących podłoża zespołu zależności alkoholowej, które wspólnie uznają, iż uzależnienie to choroba zaprzeczeń (zakłamania), w której pacjent przekazuje „swoją” prawdę, w którą szczerze wierzy i która jest sprzeczna z obserwacjami otoczenia.

Duże znaczenie w rozwoju choroby alkoholowej upatruje się również w duchowości rozumianej nie jako religijność, ale umiejętność do postawienia sobie pytania kim się jest, skąd się pochodzi i dokąd się zmierza. Wybitny uczeń Zygmunta Freuda, Wilhelm Reich (1897-1957) pojmował duchowość jako głębokie powiązanie człowieka z innymi ludźmi, naturą i „Istotą Wyższą”. Stąd właśnie odniesienie do niej w programie 12 kroków realizowanym przez wspólnotę Anonimowych Alkoholików. Duchowość implikuje wybór tego, co stanowi dla człowieka wartość. W tym sensie dla osoby uzależnionej alkohol przynosząc ulgę stanowi środek do uzyskania czegoś wartościowego.

1.2.2. Genetyczne podłoże zespołu zależności alkoholowej

Do wykrywania zależności genetycznych w uzależnieniu od alkoholu wykorzystuje się analizę sprzężeń, badania asocjacyjne genów kandydatów predysponujących do uzależnienia lub działających protekcyjnie oraz badania asocjacyjne całego genomu (28). Celem znalezienia odpowiedniego postępowania farmakologicznego z naciskiem na indywidualne cechy genetyczne danego pacjenta przeprowadzane są natomiast badania farmakogenetyczne (29).

Wyniki badań przeprowadzonych w obszarze genetyki u osób z ZZA wskazują również na częstsze występowanie zespołu zależności alkoholowej u krewnych I-go stopnia pacjentów z chorobą alkoholową.

Ryzyko zachorowania na chorobę alkoholową w populacji ogólnej wynosi dla płci męskiej 3-5%, a dla płci żeńskiej 1%. Wzrasta ono 4-5-krotnie w porównaniu z populacją ogólną dla dzieci obojga płci mających w rodzinie uzależnionych rodziców lub jednego z nich. W badaniach nad bliźniętami wykazano zgodność nadużywania alkoholu u 54% bliźniąt jednojajowych i 28% bliźniąt dwujajowych, co wskazuje na znaczenie czynników genetycznych.

U mężczyzn, jak i u kobiet współczynnik odziedziczalności zespołu zależności alkoholowej wynosi 0,5-0,6. Stopień dziedziczenia jest zależny od płci, wieku i populacji. U bliźniąt jednojajowych występowanie zespołu zależności alkoholowej jest dwukrotnie częstsze niż u bliźniąt dwujajowych (30).

Badaniami umożliwiającymi oddzielenie czynników środowiskowych od genetycznych są badania osób adoptowanych. Wyniki tych badań pokazują, że w grupie osób adoptowanych, których biologiczni rodzice chorowali na chorobę alkoholową, znajdowało się 4-krotnie więcej alkoholików, niż w grupie osób adoptowanych posiadających rodziców zdrowych.

W badaniach Merikangas czytamy, że w rodzinach z problemem alkoholowym krewni w pierwszej linii mają siedmiokrotnie większe prawdopodobieństwo rozwoju choroby alkoholowej w porównaniu do reszty populacji (31). W badaniach na bliźniętach Carmelli i wsp. określili procent dziedziczenia podatności na ZZA na 29% (32), natomiast w australijskim badaniu Heatha wykazano, iż wynosił on kolejno 66% dla kobiet i od 42 do 75% u mężczyzn (33). Wykazano również, iż genetyczna podatność na rozwój choroby alkoholowej była większa u osób młodych, poniżej 26 roku życia, niż w wieku późniejszym

(34).

Już w latach 40-tych XX wieku usiłowano wyodrębnić alkoholizm rodzinny, który był rozpoznawany u krewnych rodzin z problemem alkoholowym. W latach 1950-1981 w Szwecji prowadzone były badania na dużej grupie populacyjnej, z których wynika, że ryzyko zapadalności na chorobę alkoholową w populacji ogólnej wynosiło wtedy 7%, u wnuków osób uzależnionych już 12%, a w drugim pokoleniu aż 25%. Badania genomu metodą analizy sprzężeń pozwoliły na wytypowanie loci mających związek z występowaniem uzależnienia u członków rodziny na chromosomach: 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13 i X (35).

Poszukiwanie genów kandydujących w alkoholizmie ma na celu potwierdzenie ich lokalizacji chromosomalnej u osób niespokrewnionych, jak i u rodzin. W ten sposób odkryto zwiększoną ekspresję receptorów NMDA i GABA u alkoholików (36).

Na podstawie wyników badań ostatnich 50-ciu lat można przypuszczać, że w kształtowaniu uzależnienia od alkoholu bierze udział wiele genów. Badacze mają na celu wyodrębnienie genetycznego podłoża choroby wchodzącego w interakcje ze środowiskiem, w którym alkohol jest dostępny. Dobrze opisany związek pomiędzy genami i alkoholem wynika m. in. ze zmian zachodzących w enzymach wątrobowych, które metabolizują alkohol.

Geny dehydrogenazy alkoholowej ADH2, ADH3 i gen dehydrogenazy aldehydowej ALDH2 chronią przed powstawaniem zespołu uzależnienia, powodując złe samopoczucie u osób po spożyciu alkoholu odczuwalne pod postacią zawrotów i bólu głowy, senności i pogorszenia nastroju.

Wpływ czynników genetycznych ujawnia się poprzez dziedziczne endofenotypy, takie jak: aktywność enzymów metabolizujących alkohol, niski próg tolerancji na alkohol, wysoki poziom impulsywności, współwystępujące zaburzenia psychiczne, elektrofizjologiczne cechy zapisu EEG.

Jednym z najważniejszych czynników rozwoju ZZA są genetycznie uwarunkowane różnice w reakcji na pozytywne lub awersyjne działanie etanolu (37). Poszukiwanie genów kandydujących skupia się na wskazaniu genów wpływających na wrażliwość alkoholową. Badania te dotyczą różnic w ekspresji tych genów, która może być nadmierna, osłabiona lub zahamowana, jak i poszukiwania sekwencji genów, które związane są z alkoholizmem (35).

Pierwsza grupa badań dotyczyła genów w obrębie receptorów serotonergicznym

u myszy. Bouwknecht i wsp. nie wykazali różnic w ilości spożywanego alkoholu u zwierząt, u których usunięto gen 5-HT_{1B}, przy jednoczesnym stałym dostępie do etanolu (38). Jednocześnie w analogicznych badaniach Crabbe i wsp. myszy piły znacznie więcej alkoholu w porównaniu do grupy kontrolnej (39). W badaniach Risingera i wsp., który zastosował urządzenie (dźwignię) do dozowania alkoholu, wraz z długością trwania badania zanikał efekt większej wrażliwości na etanol u myszy nie posiadających genu 5-HT_{1B} (40).

Druga istotna grupa badań dotyczyła receptorów dopaminergicznych i badań nad genem receptora D₂. Cunningham i wsp. warunkowali myszy, bez genu receptora D₂, miejscem podawania alkoholu znosząc ich preferencje do przebywania w danym miejscu (41). Phililips i wsp. natomiast wykazali, że myszy bez owego receptora piły znacznie mniej etanolu, przy ciągłym do niego dostępie (42).

Największe znaczenie przypisuje się polimorfizmom w obrębie genów: dehydrogenazy alkoholowej (ADH1B) i dehydrogenazy aldehydowej (ALDH2) związanymi z metabolizmem alkoholu, a także neuropeptydu Y (NPY) i transportera serotoniny (CLC6A4) odpowiedzialnymi za reakcję na stres, receptora opioidowego OPRM1, receptorów dopaminergicznych (DRD2 i DRD4), receptora nikotynowego (CHRNA5) związanymi z układem nagrody oraz katecholo-O-metylotransferazy (COMT) i monoaminooksydazy (MAOA) związanymi z funkcjami poznawczymi i kontrolą zachowań.

Badania wykazały, iż objawy te występują u wielu przedstawicieli państw azjatyckich tj. około 25% populacji Chin, 30% mieszkańców Korei Południowej i aż do 40% Japończyków. Podobne objawy stwierdzono również u Żydów aszkenazyjskich, rdzennych Indian amerykańskich oraz rdzennej ludności Ameryki Południowej. Sun i wsp. wykazali, że geny mające wpływ na powstawanie aldehydu octowego w metabolizmie etanolu, czyli kodujące dehydrogenazę alkoholową 1B i 2, mają znaczący wpływ na zachowania związane z używaniem alkoholu (32). Jest to zwłaszcza widoczne w populacji wschodnioazjatyckiej, u której znacznie częściej niż w innych populacjach występuje allel ADH1B*2. Powoduje on szybkie utlenianie etanolu, jednocześnie chroniąc przed rozwojem uzależnienia. Równie chroniąca jest obecność allelu ALDH2*2 odpowiedzialnego za zmniejszenie szybkości metabolizowania aldehydu octowego i tym samym za utrzymywanie się przez dłuższy okres nieprzyjemnych doznań somatycznych po spożyciu alkoholu. Kuo i wsp. wyizolowali loci na chromosomie 4, w którym znajduje się kilka genów odpowiedzialnych za metabolizm alkoholu (35).

W 2017r opublikowano badanie obejmujące 86627 przedstawicieli 4 ras: w którym zidentyfikowano cztery loci związane ze spożyciem alkoholu na poziomie istotności całego genomu, w tym ALDH2, ADH1B, KLB-białko Klotho i GCKR-białko regulatorowe glukokinazy, wszystkie odpowiedzialne za metabolizm alkoholu (43). W badaniu Clarke i wsp. natomiast wskazano 8 loci, z których większość związana jest również z metabolizmem alkoholu w wątrobie. Ponadto analiza korelacji genetycznych wykazała związek pomiędzy spożywaniem alkoholu, a wyższym wykształceniem, niższą masą ciała oraz wysokim poziomem HDL (44).

Kendler i wsp. na podstawie przeprowadzonych badań wykazali, iż niektóre zaburzenia psychiczne, takie jak zaburzenia osobowości, zaburzenia lękowe czy zaburzenia zachowania występują częściej u osób uzależnionych. Sugeruje to, iż za owe zaburzenia oraz zespół zależności alkoholowej mogą być odpowiedzialne te same czynniki genetyczne (45).

Pomimo wielu badań i wyznaczeniu genów kandydujących nadal nie uzyskano jednoznacznych odpowiedzi dotyczących genów odpowiedzialnych za występowanie zespołu zależności alkoholowej. Geny wchodzą ze sobą w interakcję (epistaza). Pojedyncze efekty genu nie są identyczne mimo identycznych genotypów, a jest to prawdopodobnie związane ze złożonym oddziaływaniem środowiska (35).

Dalsze poszukiwania w tym kierunku mają na celu opracowanie bardziej skutecznych i indywidualnych metod leczenia farmakologicznego. Warto również zaznaczyć, że rodzinne występowanie zespołu zależności alkoholowej nie determinuje występowania choroby u wszystkich jej członków ze względu na istotny wpływ czynników środowiskowych.

1.2.3. Neurobiologiczne podłoże zespołu zależności alkoholowej

Alkohol to substancja, która prowadzi do wielu zmian neurochemicznych w mózgu. Zmienia poziom przyjemności i tworzy jej nową normę poprzez procesy neuromodulacji i zmianę postrzegania przyjemności przez OUN. Alkohol wprowadzony do organizmu modyfikuje szereg układów neuroprzekaźnikowych oraz ich receptorów.

Poznanie mechanizmu i konsekwencji wpływu alkoholu na mózg ma znaczenie zarówno w procesie poznania przyczyn uzależnienia, jak i w leczeniu uzależnionych pacjentów.

1.2.3.1 Wpływ alkoholu na układy neuroprzekaźników

Pierwszym i zasadniczym układem, na który działa alkohol jest mezolimbiczny układ dopaminergiczny, zwany układem nagrody. Tworzą go serotonina, dopamina i opioidy.

Alkohol wykazując działanie nagradzające, powoduje chwilowe odczucie przyjemności, nazywane wzmocnieniem pozytywnym. Działa w ten sposób na układ nagrody, związany z aktywnością neuronów dopaminowych, mających swe początki w zlokalizowanym w śródmózgowiu polu brzuszным nakrywki i kierujących wypustki do jądra półleżącego w brzusznej części prądkowia, ciała migdałowatego i kory mózgowej.

W 2007 r Berridge stworzył teorię sensytyzacji zachęt zakładającą, iż dopamina odgrywa rolę w przypisywaniu znaczenia bodźcom z otoczenia sygnalizujących zbliżającą się nagrodę oraz motywującą do zdobycia nagrody, a nie bierze udziału w odczuwaniu przyjemności, za którą odpowiada układ opiodowy (46). Pomimo tego jednak, to właśnie dopaminie przypisuje się kluczową rolę w patogenezie uzależnień. Jednorazowe spożycie alkoholu prowadzi do zwiększenia wydzielania dopaminy w jądrze półleżącym i endorfin w przysadce mózgowej, podwzgórzu, jądrze półleżącym i polu brzuszным nakrywki. Przewlekłe wprowadzanie do organizmu alkoholu prowadzi do zmian adaptacyjnych w układzie nagrody na poziomie neuroprzekaźników i transmiterów. Zmiany te manifestują się stanem: niepokoju, cierpienia, wycofania, obniżonego nastroju, określanego mianem allostazy. To z kolei prowadzi do zwiększonej motywacji do używania alkoholu i powstawania głodu w odpowiedzi na bodźce kojarzone z jego używaniem.

Alkohol silnie oddziałuje również na układ GABA-ergiczny i jego neurotransmitter –

kwasy gamma aminomasłowe, spełniający rolę głównego neuroprzekaźnika hamulcowego w układzie nerwowym. Alkohol powoduje wzmocnienie jego aktywności, co wiąże się z problemami w radzeniu sobie ze stresem i lękiem, a przejawem tego są częste stany pobudzenia i agresji.

Podstawowym układem pobudzającym organizmu jest natomiast układ glutaminergiczny. Alkohol silnie hamuje jego działanie, czego konsekwencją jest zwiększenie ilości receptorów NMDA.

Przewlekłe przyjmowanie substancji psychoaktywnej prowadzi w konsekwencji do neuroadaptacji układu nerwowego i wytworzenia allostazy. Allostaza polega na przesunięciu punktu odniesienia dla homeostazy organizmu w taki sposób, aby utrzymać równowagę, która zależy od obecności substancji psychoaktywnej. Nowy układ jest jednak bardzo niestabilny i regulowany patologicznie, a odstawienie alkoholu prowadzi do wystąpienia objawów abstynencyjnych, a nie do powrotu do właściwej homeostazy. W następstwie nagłego przerwania picia pobudzający układ glutaminergiczny staje się nadaktywny, a hamujący układ GABA-ergiczny ma obniżoną aktywność. Aby uniknąć przykrych objawów konieczne jest dalsze przyjmowanie substancji, nazywane wzmocnieniem negatywnym (47).

1.2.3.2 Wpływ alkoholu na układ endokrynnny

Alkohol ma istotny wpływ na układ endokrynnny mediatora reakcji stresowej, w szczególności na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, regulując wydzielanie kortyzolu i CRF. Przewlekłe spożywanie alkoholu aktywizuje tę oś, jednocześnie upośledzając jej reakcję na czynniki stresowe. Poza wzrostem stężenia kortyzolu i stłumieniem odpowiedzi hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) dochodzi również do zaburzenia wydzielania i metabolizmu hormonów tarczycy. Jednorazowe spożycie alkoholu wywołuje stymulację kortykoliberyny (CRH) z przysadki, z jednoczesnym pobudzeniem wydzielania kortykotropiny (ACTH). U 5% osób z zespołem zależności alkoholowej rozpoznaje się rzekomy zespół Cushinga. Występuje u nich podwyższone wytwarzanie i wydzielanie kortyzolu, które ustępuje po czterotygodniowej abstynencji.

Obserwuje się również nieprawidłowy wynik testu hamowania deksametazonem. W badaniu Wanda i wsp. wyjściowe stężenie ACTH było dwukrotnie wyższe u osób nadużywających alkoholu niż w grupie kontrolnej (48). Obserwowano również zaburzenia rytmu dobowego wydzielania kortyzolu i ACTH zarówno u osób nadużywających alkoholu, jak i we wczesnej abstynencji. Stwierdzono podwyższone jego wydzielanie w godzinach popołudniowych.

U osób z zespołem abstynencyjnym w pierwszej jego dobie wykazano skrócenie rytmu dobowego wydzielania kortyzolu i zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy długością jego trwania a nasileniem objawów zespołu odstawienia. Powstała teoria, iż to właśnie zmiany stężenia kortyzolu korelują bezpośrednio z objawami zespołu abstynencyjnego, takimi jak: drżenie, nudności i wymioty, obniżenie nastroju, tachykardia i podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. Po podaniu CRH w testach prowokacyjnych obserwowano wolniejsze narastanie stężenia ACTH i opóźnienie szczytu jego wydzielania z trzydziestu minut po podaniu ACTH, do 60 minut. W nielicznych przypadkach u osób nadużywających odpowiedź ta była prawidłowa. Podobne nieprawidłowości stwierdza się również u chorych na depresję, anoreksję lub uprawiających intensywnie sport (47).

W badaniach przeprowadzonych na szczurach, którym przewlekłe podawano alkohol stwierdzono obniżenie poziomu CRH w komórkach podwzgórza. W celu oceny wydolności kory nadnerczy osoby z zespołem zależności alkoholowej poddawano testom stymulacji poprzez podawanie ACTH w dawkach maksymalnych i zaobserwowano, że wraz ze wzrostem ilości spożywanego alkoholu dochodzi do spadku przyrostu wydzielania

kortyzolu. Jednocześnie w teście hipoglikemicznym przy pomocy podawania insuliny wykazano stłumienie odpowiedzi ACTH, a u niektórych również stłumienie wydzielania kortyzolu.

Pomimo wielu badań mechanizm powstawania tych zmian nie został do końca poznany. Najwięcej teorii upatruje przyczyny w upośledzeniu osi przysadkowo-nadnerczowej w bezpośrednio toksycznym działaniu alkoholu na komórki nadnerczy, powodując zmiany struktury lipidowej błony komórkowej i wpływając na aktywność zakotwiczonych w niej białek. Powoduje to zaburzenie w przesyłaniu sygnału i tym samym wydzielaniu hormonów.

Ponadto przewlekłe spożywanie alkoholu negatywnie wpływa również na oś podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycową. Patomechanizm tych zaburzeń opiera się na bezpośrednim uszkodzeniu komórek tarczycy przez alkohol. U osób przewlekłe używających alkoholu obserwuje się niskie stężenia trójiodotyroniny (T3), przy prawidłowym poziomie tyroksyny (T4). Ponadto analogicznie do stłumionej reakcji ACTH w osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, obserwuje się stłumienie wydzielania tyreotropiny (TSH) w odpowiedzi na tyreoliberynę (TRH) (48).

Badania na modelach zwierzęcych pokazują, iż wpływ alkoholu na tarczycę wiąże się bezpośrednio ze stopniem odżywienia. U prawidłowo odżywionych zwierząt nie zaobserwowano zmian w obrębie hormonów tarczycy. U niedożywionych natomiast dochodziło do znacznego obniżenia poziomu TSH, jak i poziomu tyroksyny (T4).

U mężczyzn przewlekłe spożywanie alkoholu zapoczątkowuje zanikowe zmiany w jądrach. Jednocześnie dochodzi do obniżenia poziomu testosteronu i wzrostu poziomu prolaktyny oraz żeńskich hormonów płciowych. Zmiany te prowadzą do obniżenia libido, nadmiernego rozwoju gruczołów płciowych, zmniejszenia lub utraty zarostu, jak i niepłodności.

U kobiet przewlekłe pijących dochodzi do zaburzeń cyklu miesięczkowego w postaci obfitych i nieregularnych krwawień miesięczkowych oraz zaburzeń libido i zmniejszenia płodności. Wiąże się to z podwyższeniem stężenia estrogenu i testosteronu (49).

1.2.3.3 Alkohol, a niektóre czynniki neurotrofowe i neurodegeneracyjne

Najnowsze badania opisują zmiany w obrębie czynników neurotrofowych i neurodegeneracyjnych u osób z rozpoznaniem zespołu zależności alkoholowej w trakcie trwania i po zakończeniu zespołu abstynencyjnego. Neurotrofiny to najlepiej dotychczas poznana grupa czynników wzrostowych występująca w ośrodkowym układzie nerwowym. Uczestniczą one zarówno w procesach fizjologicznych, jak i patologicznych. Do głównych ich przedstawicieli zaliczamy: czynnik wzrostu nerwów (NGF), czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF), neurotrofinę 3 (NT-3), neurotrofinę 4/5 (NT 4/5). Ich funkcje są związane z wyższymi czynnościami psychicznymi, takimi jak zapamiętywanie, uczenie się, zachowanie (50).

Badania przeprowadzone na szczurach pokazały, że powtarzalne przyjmowanie etanolu zwiększa stężenie BDNF i NGF w niektórych częściach mózgu, takich jak: kora ciemieniowa, hipokamp, jądra przegrody, przy jednoczesnym spadku ich stężenia w podstawnych częściach przodomózgowia (51). Zmiany tych stężeń u zwierząt są jednak przejściowe (52). U ludzi natomiast stężenie NGF zależało od fazy choroby i było najwyższe w trakcie trwania majaczenia alkoholowego (53), znacznie obniżało się natomiast we wczesnym okresie abstynencji (54). Badania pokazały również, że poziom BDNF wyjściowo obniżony u osób z alkoholowym zespołem abstynencyjnym ulegał stopniowemu podwyższeniu od 3 do 14 dnia abstynencji (55).

Badania Wedekind i wsp. zwracają uwagę na zmiany poziomu białka S100B w surowicy u osób uzależnionych od alkoholu, polegające na jego spadku w trakcie procesu detoksykacji, wyraźniej zaznaczonego w przypadku kobiet niż mężczyzn (56). Szybka detoksykacja alkoholowa wywołuje również wzrost neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), którego poziom ulega obniżeniu u osób nadużywających alkoholu w sposób ciągły. Wykazano również, iż niski poziom BDNF koreluje z wysokim ryzykiem rozwoju majaczenia alkoholowego.

Neurotrofowy czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF)

Neurotrofowy czynnik pochodzenia mózgowego (Brain Derived Neurotrophic Factor) należy do rodziny neurotrofin syntetyzowanych w komórkach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, jak i tkankach obwodowych, takich jak: mięśnie szkieletowe i gładkie, trzustka, wątroba, komórki endotelium i krwi oraz tkanka tłuszczowa, płuca i serce (57). Wydzielany jest przez komórki strefy podziarnistej zębatego zakrętu hipokampa (58). Został odkryty i wyizolowany w mózgu świń w latach 80-tych, a kodujący go gen znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 11(11p13). W efekcie translacji mogą powstać 3 różne izoformy białka BDNF: jego prekursor, forma dojrzała i skrócona.

Efekt biologiczny neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego zachodzi przez aktywację jednego spośród trzech typów receptorów aktywności kinazy tyrozynowej (TrkA, TrkB i TrkC). Tworzą one rodzinę kinaz zależnych od tropomiozyny. BDNF aktywuje również receptor neurotrofinowy p75, który należy do receptorów z nadrodziny receptorów dla czynnika martwicy guza (59).

proBDNF natomiast odpowiada za zjawisko długotrwałego osłabienia synaptycznego w hipokampie (LTD) (60).

BDNF, w przeciwieństwie do innych czynników neurotroficznych, jest wydzielany w odpowiedzi na pobudzenie neuronu. Ekspresja BDNF w komórkach kory czołowej, może natomiast być regulowana za pośrednictwem receptorów dopaminergicznych.

W okresie rozwojowym BDNF odpowiada za przeżywanie komórek pnia mózgu i komórek progenitorowych. Bierze udział w procesach neurogenezy i różnicowania komórek nerwowych, ustalania biegunowości neuronów i kierunkowego wzrostu aksonów. Ma wpływ na rozgałęzianie dojrzałych neuronów oraz dojrzewanie i przeżywanie wypustek dendrytycznych neuronów i synaps (61).

BDNF odpowiada za różnicowanie, wzrost i plastyczność neuronów w dojrzałym centralnym i obwodowym układzie nerwowym. W układzie centralnym warunkuje funkcjonowanie neuronów dopaminergicznych i cholinergicznych oraz neuronów siatkówki. W obwodowym natomiast, odpowiada za motoneurony i neurony czuciowe.

Jest on aktywny w synapsach nerwowych, które mogą zmieniać się adaptując do nowych warunków, co nazywane jest plastycznością synaptyczną. BDNF odpowiada za regulację tej plastyczności wpływając w ten sposób na procesy uczenia się i pamięci. Bierze również udział w neuromodulacji transdukcji bodźców bólowych, nadpobudliwości regionu

hipokampa i układu limbicznego (62).

Pomimo, że głównym źródłem białka BDNF jest tkanka mózgowa, jest ono również obecne w krążeniu systemowym, gdzie jego głównym rezerwuarem są płytki krwi, a w mniejszym zakresie komórki śródbłónka, komórki mięśni gładkich i eozynofile. Wiadomo również, iż jest on uwalniany z płytek krwi w procesie tworzenia skrzepu (50).

Białko BDNF zostało również odnalezione w rejonach mózgowia odpowiedzialnych za jedzenie, picie i kontrolę wagi. Pozytywny wpływ na neurogenezę za pośrednictwem BDNF mają również czynniki takie jak: aktywność fizyczna, restrykcje kaloryczne oraz wzbogacone środowisko, które powodują wzrost jego stężenia (63).

Obniżony poziom BDNF został stwierdzony post-mortem u osób chorujących na schizofrenię, chorobę afektywną dwubiegunową, depresję, płasawicę Huntingtona, otępienie w chorobie Alzheimera, autyzm oraz u pacjentów z zaburzeniami odżywiania, po próbie samobójczej oraz nadużywających substancji psychoaktywnych. Liczne badania dotyczące chorych na schizofrenię paranoidalną wysnuwają hipotezę, iż przyczyną chorób psychicznych mogą być zaburzenia metylacji DNA w obrębie promotora BDNF, które powodują zaburzenia ekspresji genu. Badania te sugerują, iż poziom metylacji może być zależny od płci (60).

W badaniach na modelach zwierzęcych dowiedziono, iż jednorazowe przyjęcie 5 mg alkoholu na kilogram masy ciała obniża tempo neurogenezy w zakręcie zębatym hipokampa, a tym samym poziom białka BDNF o 40%. Po pięciu miesiącach przyjmowania alkoholu przez szczury w tym samym regionie odnotowano zniszczenie komórek nerwowych sięgające nawet do 25%. Za główny czynnik uszkodzający, a tym samym powodujący wzrost stężenia BDNF uważa się uwalnianie glutaminianu i napływ jonów wapnia do neuronów. Ciągłe hamowanie proliferacji neuronalnych komórek macierzystych (NSC) przez przewlekłe spożywanie alkoholu może doprowadzić do znacznych ubytków objętości hipokampa i wywołać deficyty poznawcze (63).

W badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano również, iż niskie stężenie BDNF w różnych rejonach mózgowia, takich jak: hipokamp, grzbietowa część prążkowie, ciało migdałowate czy kora czołowa, może sprzyjać spożywaniu alkoholu. Niskie stężenie może być wywołane zaburzeniami genetycznymi związanymi z delecją genu dla BDNF lub polimorfizmem Met58BDNF. Polimorfizm ten prowadził do zmniejszonego wydzielania BDNF i tym samym obniżenia jego funkcji, co skutkowało kompulsywnym piciem alkoholu (64). Allel Met68BDNF u myszy jest analogiczny z allelem

występującym u ludzi. Wiąże się on z rozwojem zaburzeń psychicznych, w tym uzależnienia.

Inne prace opisują, że występowanie zaburzeń lękowych i uzależnienia u szczurów jest związane ze zmniejszoną ekspresją BDNF w obrębie środkowego i przyśrodkowego jądra migdałowatego. Wynika to z nadmiernej ekspresji deacetylazy histonowej typu 2 (HDAC2), co wiąże się z nieodpowiednią acetylacją histonów. W wyniku tego procesu DNA było mniej dostępne dla czynników transkrypcyjnych, co skutkuje zaburzeniami psychicznymi (65). Szacuje się, iż właśnie to zaburzenie regulacji ekspresji BDNF może mieć związek z rozwojem uzależnienia od alkoholu i zaburzeń lękowych u ludzi w okresie adolescencji, gdyż przyjmowanie dużych ilości alkoholu w okresie młodzieńczym powoduje obniżenie ekspresji BDNF. Ze względu na zwiększoną aktywność HDAC2 i słabą acetylację histonów dochodzi do wytwarzania wypustek dendrytycznych w jądrze migdałowatym środkowym i przyśrodkowym (66).

Przewlekłe spożywanie alkoholu powoduje spadek poziomu BDNF i jego prekursora proBDNF w hipokampie oraz wzrost receptorów TrkB i p75 w korze czołowej (67). Wiadomo również, iż poziom proBDNF jest zależny od ilości spożywanego alkoholu w ciągu doby (68).

Według Silva – Pena i wsp. obniżony poziom BDNF u osób młodych, u których zespół zależności alkoholowej rozwija się około 18 roku życia, koreluje ze znacznym obniżeniem funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci świeżej (69).

BDNF jest głównym mediatorem szlaku korowo-prążkowiowego odpowiedzialnego za zapobieganie nadużywaniu alkoholu (70).

Spadek poziomu BDNF oraz czynnika wzrostu nerwów (NGF) u pacjentów z ZZA jest czynnikiem ryzyka uszkodzenia OUN, a ich wzrost po ostrym zespole abstynencyjnym świadczy o neurobiologicznej stabilizacji (71). Według badania Nubukpo i wsp. obniżenie BDNF u chorych z ZZA koreluje również z obniżeniem nastroju występującym u tych chorych (72), a jego poziom jest dużo niższy u chorych z chorobami trzustki i wątroby (73). W korze przedczołowej u myszy uzależnionych od alkoholu, BDNF pośredniczy w zaburzeniach zachowania po spożyciu alkoholu (74), jego poziom koreluje z pojawiającą się złością i poczuciem lęku (75).

Jest wiele badań oceniających poziom BDNF w osoczu i w surowicy, których wyniki nie są jednoznaczne. Prace Joe i wsp. wykazały znaczne obniżenie stężenia BDNF w osoczu u pacjentów uzależnionych od alkoholu po 30-to dniowej abstynencji

w porównaniu z grupą kontrolną (76). Pokazano również niższe wartości osoczowego BDNF u chorych uzależnionych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku uzależnienia w porównaniu z osobami uzależnionymi bez dodatniego wywiadu. W badaniach D'Sa natomiast różnice w poziomie osoczowego BDNF w podobnych grupach nie są widoczne (77). Istnieją natomiast w surowicy, gdzie wyższy poziom BDNF obserwowano u osób uzależnionych. Kolejne badania pokazują wzrost stężenia BDNF w surowicy po 2 i kolejnych 4 tygodniach abstynencji u pacjentów uzależnionych (78). Najwyższe stężenia BDNF w osoczu obserwowano w pierwszej dobie przyjęcia na oddział detoksykacyjny u pacjentów, którzy zakończyli ciąg picia tuż przed przyjęciem do szpitala (79).

Szacuje się, iż zmienność powyższych wyników badań może być związana z czynnikami wpływającymi na stężenie BDNF w surowicy i osoczu, takimi jak: wiek pacjentów, długość ciągu alkoholowego, częstotliwość spożywania alkoholu, długość zespołu abstynencyjnego, heterogenność populacji oraz pora dnia, w której pobierane są próbki (80).

Zespół abstynencyjny jest zawsze związany ze wzrostem poziomu BDNF. Na tej podstawie Geoffroy i wsp. wysunęli hipotezę, iż może on być dobrym biomarkerem podatności na nawrót choroby (80).

Interesujące wyniki w omawianym temacie prezentuje najnowsza praca Popova i wsp z 2020 r (81) . Autorzy badali wpływ przewlekłego (6 tygodni) spożywania 10% alkoholu na główne elementy układu BDNF i układu serotonergicznego w mózgu myszy C57Bl/6. Wywołane przez alkohol zmiany w BDNF i 5-HT ujawniono w obszarze jąder szwu, w którym zlokalizowana jest większość neuronów 5-HT, a także w korze, hipokampie i ciele migdałowatym. Dane te mogą sugerować, że interakcja BDNF / 5-HT przyczynia się do mechanizmu leżącego u podstaw przewlekłych zaburzeń neurodegeneracyjnych indukowanych alkoholem.

Białko S100B

Białko S100B należy do rodziny kwaśnych, małocząsteczkowych, wiążących wapń białek S100 (82). Rodzina białek S100 zawdzięcza swoją nazwę faktowi, iż w neutralnym pH ulegają one 100-procentowemu rozpuszczeniu w roztworze siarczanu amonu (83). Większość z 21 białek należących do rodziny białek S100 kodowanych jest przez geny zlokalizowane w obrębie kompleksu EDC na długim ramieniu chromosomu pierwszego, ale gen kodujący białko S100B znajduje się na chromosomie 21q22.3 (84).

Białko S100B jest zbudowane z dwóch podjednostek alfa i beta. Jego powinowactwo do jonów wapnia wiąże się z obecnością dwóch motywów strukturalnych typu helisa-skret-helisa. Zarówno białko S100B, jak i drugo monomer białek z rodziny S100, S100A1 tworzą homo- i heterodimetryczne formy takie jak, S100B występujące w dużym stężeniu w komórkach Schwanna, melanocytach i astrocytach, S100A1B występujące w komórkach gleju i S100A1A1 w mięśniach poprzecznie prążkowanych, sercu i nerkach.

Białko S100B uwalniane jest z oligodendrocytów i astrocytów wyściółki spłotu naczyń włosowatych. Występuje w ich cytoplazmie. Bierze ono udział w regulacji metabolizmu komórek centralnego układu nerwowego i ich proliferacji oraz odpowiada za przekazywanie sygnału wewnątrzkomórkowego (85).

Poziom białko S100B w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy jest wskaźnikiem aktywacji komórek glejowych wykorzystywanym w neurologii do oceny rozległości udaru niedokrwiennego mózgu (73). Jego stężenie na obwodzie jest bardzo niskie, wyrażone w pikogramach. Białko to pojawia się w płynie mózgowo-rdzeniowym na skutek rozszczelnienia bariery krew-mózg, jako wynik niedotlenienia (86). Jego stężenie wrasta wraz ze zwiększaniem obszaru uszkodzenia. Służy również do identyfikacji chorych ze zwiększonym ryzykiem specyficznych wczesnych powikłań neurologicznych po udarze niedokrwiennym (87).

Gdy zostaje uwolnione z gleju, może indukować apoptozę poprzez wytwarzanie tlenku azotu (88). Badanie Mussacka i wsp. Sugeruje, iż białko S100B jest niezawodnym markerem uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i może być wraz z neurospecyficzną enolazą (NSE) wykorzystywane u chorych, u których przeprowadzenie wywiadu neurologicznego jest niemożliwe, również ze względu na intoksykację alkoholową (89). Badanie sugeruje, że oznaczenie poziomu białka S100B może istotnie zmniejszyć ilości wykonywanych badań tomografii komputerowej u chorych z uszkodzeniem OUN

będących pod wpływem alkoholu.

Poziom białka S100B wzrasta również u chorych z krwotokiem mózgowym, w przebiegu urazowych uszkodzeń mózgu, u chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia oraz w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera.

Oznaczanie stężenia białek S100 jest wykorzystywane obecnie w celu oceny: uszkodzenia mózgu, ubytków pamięci pacjentów po zatrzymaniu krążenia poza szpitalem, uszkodzenia mózgu po operacjach w krążeniu pozaustrojowym, niedokrwienia mózgu po operacjach na tętnicy szyjnej, niedotlenienia noworodków i wcześniaków przy powikłanych porodach, oceny progresji i leczenia czerniaka złośliwego. Pobranie krwi w celu oznaczenia jego stężenia powinno nastąpić do 3 godzin od wystąpienia danego incydentu.

Wiadomo również, iż aktywność białka S100B zależy od jego koncentracji w ośrodkowym układzie nerwowym. W stężeniach nanomolarnych pobudza wzrost i różnicowanie astrocytów i neuronów. W stężeniach mikromolarnych natomiast stymuluje apoptozę neuronów poprzez wytwarzanie tlenu azotu, stymuluje produkcję czynników prozapalnych oraz wydzielanie czynnika martwicy guza TNF-alfa (90).

Badania dowodzą, iż białko S100B odpowiada za procesy uczenia się. Jego nadmiar może prowadzić do zaburzeń pamięci, co zostało potwierdzone we wczesnych etapach choroby Alzheimera, w których zaobserwowano zwiększone stężenie białka wydzielanego przez astrocyty (91). W badaniach Zang. i wsp. wykazano związek pomiędzy stężeniem białka S100B, a procesami pamięci u chorych z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających (92).

Istnieje wiele badań określających stężenie białka S100B w płynie mózgowo-rdzeniowym i krwi u osób chorujących na zaburzenia depresyjne nawracające oraz chorobę afektywną dwubiegunową. Wykazano znaczne podwyższenie jego wartości u chorych z epizodem depresji (93), czego nie potwierdzają stężenia u osób w epizodzie maniakalnym. Leczenie przeciwdepresyjne zdaje się mieć regulujący wpływ na poziom tego białka (94). Praca Roche i wsp. pokazały, że warianty genu białka S100B mogą predysponować do występowania choroby afektywnej dwubiegunowej z objawami psychiatrycznymi (95).

Istotny wzrost poziomu białka S100B zaobserwowano również u pacjentów chorych na schizofrenię, podkreślając jednocześnie, iż ocena stężenia białka S100B w surowicy nie pozwalała na uznanie tego białka za marker umożliwiający różnicowanie

między schizofrenią a zaburzeniami afektywnymi (96).

Nadmierna ekspresja białka S100B omówiona została w badaniach Buscherta i wsp. z 2013 r., na grupie pacjentów w okresie dojrzewania znajdujących się w przewlekłym stresie (97). Wykazano, iż podwyższone wartości białka S100B mogą korelować z późniejszymi zaburzeniami zachowania i emocji oraz wpływać na procesy neurogenezy u tych chorych w wieku dorosłym. Badania pokazują, iż osoby te są znacznie bardziej wrażliwe na bodźce środowiskowe. Może to prowadzić zarówno do większego ryzyka występowania zaburzeń psychicznych w obecności negatywnych bodźców środowiskowych, jak i mieć wpływ na pozytywny wynik leczenia w środowisku sprzyjającym (98). Może to również korelować z występowaniem w okresie dorosłym zespołu zależności alkoholowej.

W literaturze przedmiotu można znaleźć doniesienia, iż prawie 50% pacjentów z łagodnym urazem głowy jest odurzonych alkoholem, ale często pozostaje niejasne, czy deficyty neurologiczne są spowodowane zatruciem alkoholem czy uszkodzeniem mózgu. Aby uniknąć niepotrzebnych badań tomografii komputerowej głowy u pacjentów z łagodnym urazem głowy, próbuje się obecnie wykorzystać białko S100B jako marker wykluczający uszkodzenie mózgu na poziomie komórkowym. Jednak to, czy sam alkohol wpływa na poziom S100B, pozostaje niejasne. W pracy Brin i wsp. z 2011 r. sprawdzono, czy napary alkoholowe w połączeniu z początkowym doustnym obciążeniem alkoholem aż do stanu stacjonarnego alkoholu 100 mg/dl wpływały na poziomy S100B u zdrowych ochotników ($n = 12$) (99). W tej procedurze eksperymentalnej nie stwierdzono znaczącego wzrostu poziomów S100B. Natomiast w porównaniu z grupą kontrolną ($n = 60$ trzeźwy i zdrowy) pacjenci zatruci alkoholem etylowym ($n = 61$; średni alkohol etylowy, 251 [SD, 87] mg/dL) mieli wyższe stężenia S100B (0,193 [SD, 0,45] vs. 0,063 [SD, 0,059] /L; $P < 0,001$), a 39% z nich miało poziomy większe niż patologiczne odcięcie przy ponad 0,104 $\mu\text{g/L}$. Jednak nie stwierdzono istotnej korelacji między stężeniami alkoholu etylowego a S100B w obrębie odpowiedniej grupy. Te dane kliniczne mogą sugerować, że stężenia alkoholu we krwi znacznie przekraczające 100 mg/dL są związane ze zwiększonym poziomem S100B u pacjentów odurzonych alkoholem (99).

Od wielu lat powszechnie wiadomo, że przewlekłe spożywanie alkoholu może wiązać się z powikłaniami natury somatycznej, m. in. z rozregulowaniem funkcji wątroby, ale także z działaniami neurotoksycznymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Celem badania Liappas i wsp. (2006) pracujących nad tym problemem było oznaczenie stężeń

w surowicy białka S100B u osób uzależnionych od alkoholu oraz skorelowanie ich z poziomem enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT, GGTP) u tych osób w trakcie leczenia odwykowego (100). Na początku badania stwierdzono, że poziomy enzymów wątrobowych wzrosły w porównaniu do prawidłowych poziomów i były dodatnio skorelowane ze stopniem spożycia alkoholu w ostatnim roku. Co ciekawe, poziomy ALAT korelowały dodatnio z poziomami S100B po przyjęciu na leczenie. Po zakończeniu detoksykacji, poziomy enzymów wątrobowych wróciły do wartości prawidłowych. Poziomy S100B spadły u 10 pacjentów z umiarkowanym spożyciem alkoholu w ciągu ostatniego roku, ale wzrosły u 10 pacjentów z wysokim spożyciem alkoholu w ciągu ostatniego roku.

Chociaż praca ta została przeprowadzona na małej grupie chorych i można ją traktować jako badanie wstępne w tym zakresie, dane te mogą sugerować możliwość zastosowania pomiarów stężeń S100B w wykrywaniu osób uzależnionych od alkoholu o wysokim spożyciu alkoholu oraz w dalszym ciągu monitorować leczenie odwykowe.

2. Cel pracy i hipotezy badawcze

Celem przeprowadzonych badań była ocena stężeń proBDNF, BDNF i białka S100B w grupie pacjentów z rozpoznaniem zespołu zależności alkoholowej (ZZA) w trakcie trwania zespołu abstynencyjnego, w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych ochotników.

Postawiono następujące hipotezy badawcze:

- **Hipoteza 1:** Istnieje różnica stężeń proBDNF, BDNF oraz białka S100B pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną.
- **Hipoteza 2:** Istnieje różnica stężeń proBDNF, BDNF oraz białka S100B u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej z objawami somatycznymi i bez objawów.
- **Hipoteza 3:** Istnieje różnica stężeń proBDNF, BDNF oraz białka S100B u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej z zaburzeniami psychicznymi i bez rozpoznania choroby psychicznej.
- **Hipoteza 4:** Istnieje różnica stężeń proBDNF, BDNF oraz białka S100B u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej, u których występuje majaczenie alkoholowe, w porównaniu z grupą, gdzie majaczenie nie występuje.

3. Metodyka badań

Badanie zostało przeprowadzone w Centrum Zdrowia Psychicznego przy Centrum Medycznym HCP Sp. z o. o. Szpitalu im. św. Jana Pawła II w Poznaniu. Osoby biorące udział w badaniu pochodzą z populacji polskiej. Wszyscy uczestnicy po poinformowaniu ich o celu i metodyce udzielili pisemnej zgody (47 pacjentów oraz 40 osób z grupy kontrolnej) na udział w niniejszym badaniu (załącznik nr 12.1 i załącznik nr 12.2).

Każdy pacjent, zarówno z grupy badanej, jak i zdrowy ochotnik z grupy kontrolnej wyraził zgodę na przetwarzanie swoich danych osobowych zgodnie z art. 24 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016 poz. 922 z późn. zm.) (załącznik 12.3).

Każdy uczestnik badania, na czas jego trwania, został objęty ubezpieczeniem o czym został poinformowany (załącznik 12.4).

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (Uchwała nr 426/18, załącznik 12.5).

3.1 Opis grupy badanej

W badaniu wzięło udział 47 pacjentów płci męskiej, z rozpoznaniem zespołu abstynencyjnego w przebiegu zespołu zależności alkoholowej, zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICD-10 i DSM-V, hospitalizowanych na Oddziale Detoksykacyjnym Centrum Zdrowia Psychicznego przy Centrum Medycznym HCP Sp. z o. o. Szpital im. św. Jana Pawła II w Poznaniu. Średnia wieku wynosiła 44 lata. Do badania początkowo zakwalifikowano 53 osoby, w tym 6, płci żeńskiej, które wykluczono z badania ze względu na zbyt krótki okres hospitalizacji. U 14 osób badanych rozpoznano majaczenie w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego.

Tab. Charakterystyka grupy badanej

Kategorie			n	%
Choroba psychiczna	Nie		35	74,5%
	Tak		12	25,5%
		F20	1	2,1
		F31	0	0,0
		F60	5	10,6
		F10.8	6	12,8
		F07	1	2,1
Choroba somatyczna	Nie		21	44,7
	Tak		26	55,3
		udar niedokrwienny	3	6,4
		cukrzyca typu 2	0	0,0
		nadciśnienie tętnicze	10	21,3
		padaczka	6	12,8
		alkoholowe uszkodzenie wątroby	3	6,4
		Inne: niedokrwistość, zakażenie układu moczowego, polineuropatia	11	23,4
Morfologia	brak odchyień		14	29,8
	z odchyleniami		33	70,2
		HGB	10	21,3
		WBC	6	12,8
		PLT	19	40,4
		MCV	13	27,7
		Inne	1	2,1
Elektrolity	brak odchyień		42	89,4
	z odchyleniami		5	10,6
		Na ⁺	1	2,1
		K ⁺	4	8,5
Próby wątrobowe	brak odchyień		5	10,6
	z odchyleniami		42	89,4
		ALT	37	78,7
		AST	41	87,2
Wskaźniki nerkowe	brak odchyień		37	78,7
	z odchyleniami		10	21,3
		Kreatynina	2	4,3
		Mocznik	9	19,1
Pobyt	Pierwszy		13	27,7
	Kolejny		34	72,3
Długość uzależnienia	mniej niż 5 lat		6	12,8
	5-10 lat		14	29,8
	10-20 lat		12	25,5

	powyżej 20 lat	15	31,9
OLU	Nie	18	38,3
	Tak	29	61,7
Wywiad alkoholowy	Nie	26	55,3
	Tak	21	44,7
Obecne majaczenie	Nie	35	74,5
	Tak	14	25,5
Majaczenie w wywiadzie	Nie	28	32,2
	Tak	19	21,8
CIWA-AR	Śr±Odch.std. Me (min.-maks.)	20,8±12,6 15 (7-51)	

3.2 Opis grupy kontrolnej

Grupę kontrolną stanowiło 40 mężczyzn, zdrowych ochotników, których średnia wieku wynosiła 35 lat, u których na podstawie wywiadu i ogólnego badania lekarskiego nie stwierdzono zespołu zależności alkoholowej, jak i innych zaburzeń psychicznych oraz obciążeń somatycznych.

3.3 Badanie kliniczne

Badanie przeprowadzono na Oddziale Detoksykacyjnym w Centrum Zdrowia Psychicznego przy Centrum Medycznym HCP Sp. z o. o. Szpital im. św. Jana Pawła II w Poznaniu i podzielono na dwa etapy.

W pierwszym z nich, w dniu przyjęcia pacjenta na oddział, lekarz specjalista psychiatra Izby Przyjęć na podstawie przeprowadzonego wywiadu i badania lekarskiego oceniał stan psychiczny pacjenta.

W dniu przyjęcia każdemu pacjentowi pobierano krew celem oznaczenia badanych białek, a także oceniano morfologię, próby wątrobowe, elektrolity oraz wskaźniki nerkowe. Zbierano wywiad chorobowy dotyczący długości trwania uzależnienia, obecności w przeszłości epizodów majaczenia, obecności obciążenia chorobą somatyczną lub psychiczną.

Następnie przy pomocy skali CIWA-AR oceniano nasilenie objawów zespołu abstynencyjnego. Skala CIWA-AR składa się z 10 podskal mierzących nasilenie następujących objawów abstynencyjnych: nudności i wymioty (0-7), drżenie wyprostowanych przed siebie kończyn górnych i rozstawionych palców (0-7), pocenie się (0-7), lęk (0-7), podniecenie (0-7), iluzje i omamy czuciowe (0-7), iluzje i omamy słuchowe (0-7), iluzje i omamy wzrokowe (0-7), ból lub ucisk głowy (0-7), zaburzenia świadomości (0-4). Rozpiętość wyników skali wynosi od 0 do 67 pkt; <8-10 pkt – małe nasilenie objawów zespołu abstynencyjnego, 8-15 pkt – nasilenie średnie, >15 – nasilenie duże.

Ponownie pobierano krew w 7 dobie pobytu pacjenta na Oddziale Detoksykacyjnym, po ustąpieniu objawów zespołu abstynencyjnego, ponawiając powyższą procedurę.

W drugim etapie badania ponownie procedurę powtarzano.

Grupa kontrolna została zbadana przez lekarza specjalistę psychiatrę, który ocenił stan psychiczny badanych osób. Obecność lub brak zaburzeń psychicznych, w tym zespołu zależności alkoholowej oraz zaburzeń somatycznych została oceniona na podstawie wywiadu lekarskiego. Następnie osobom z grupy kontrolnej jednorazowo dokonano pomiarów stężeń markerów biochemicznych: proBDNF, BDNF i białka S100B.

3.4 Metodyka oznaczeń biochemicznych

Stężenie BDNF, proBDNF oraz S100B w surowicy krwi oznaczone zostało metodą immunoenzymatyczną (ELISA) przy użyciu zestawów DuoSet human BDNF (nr kat. DY248), proBDNF (nr kat. DY3175), S100B (DY1820-05) firmy R&D Systems. Na płytkę MaxiSorp (Nunc) naniesiono przeciwciało monoklonalne (w stężeniach: dla BDNF – 2 µg/ml, dla proBDNF – 4 µg/ml; dla S100B – 4 µg/ml rozpuszczone w buforze fosforanowym PBS). Płytkę inkubowano przez noc w temperaturze pokojowej (RT), a następnie płukano 3 razy buforem płuczającym (0,05% Tween20 /PBS). Dodano 300 µl buforu blokującego (1% BSA/PBS) i inkubowano przez 3 godziny w RT, następnie płukano trzykrotnie buforem płuczającym i nakładano standardy (szereg rozcieńczeń seryjnych 1:2 w zakresie: dla BDNF – 1000-15,6 pg/ml, dla proBDNF – 3000-46,9 pg/ml, dla S100B – 1500-23,4 pg/ml) oraz próby surowicy (rozcieńczone 1:150 dla BDNF oraz 1:2 dla proBDNF oraz S100B). Próby nakładano w duplikatach. Inkubowano przez noc w RT. Po 3-krotnym przepłukaniu buforem płuczającym nakładano 100 µl biotynylowanego przeciwciała rozpuszczonego w roztworze 1% BSA/PBS w stężeniu: dla BDNF – 25 ng/ml, dla proBDNF – 500 ng/ml, dla S100B – 100 ng/ml. Inkubowano przez 2 godziny w RT. Po odpłukaniu inkubowano 20 min. z roztworem streptawidyny sprzężonej z peroksydazą, płukano i dodawano roztwór substratu (TMB). Reakcję zatrzymywano dodając 2N kwas siarkowy. Odczyt absorbancji przeprowadzano przy długości fali 450 nm, z filtrem referencyjnym 540 nm w czytniku mikropłytek UVM 340. Współczynnik zmienności wewnątrzseryjnej (intra-assay CV) wynosił <5%, współczynnik zmienności międzyseryjnej (inter-assay CV) wynosił <10%.

3.5 Metodyka oznaczeń statystycznych

Badaniu poddano 47 mężczyzn uzależnionych od alkoholu w wieku od 23 do 69 lat (grupa badana) oraz 40 mężczyzn zdrowych (grupa kontrolna) w wieku od 25 do 62 lat.

Pacjenci uzależnieni od alkoholu byli przyjmowani na Oddział Detoksykacyjny w okresie od 22.05. do 26.06.2018 r. Badani przebywali na oddziale od 3 do 14 dni (średni pobyt na oddziale wynosił $9,4 \pm 2,1$ dni, a mediana pobytu wynosiła 9 dni).

Zmienne kategoryjne (jakościowe nominalne i porządkowe) opisano za pomocą liczebności (n) i częstości (%). Zmienne mierzalne opisano za pomocą podstawowych parametrów: średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe (odch. std.), mediana oraz wartość minimalna i maksymalna (min. i maks.).

Ze względu na brak normalności rozkładu zmiennych mierzalnych analiz statystycznych użyto testów nieparametrycznych:

- testu U Manna-Whitneya – do sprawdzenia istotności różnicy w poziomie stężenia BDNF, proBDNF i S100B w dwóch grupach,
- testu kolejności par Wilcoxon – do sprawdzenia istotności różnicy w poziomie stężenia BDNF, proBDNF i S100B na początku i na końcu badania,
- testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana – do zbadania korelacji między zmiennymi mierzalnymi.

Zależności między zmiennymi kategoryjnymi zbadano testem niezależności chi-kwadrat Pearsona.

Za istotną statystycznie przyjęto wartość $p < 0,05$. Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA 10 PL.

4. Wyniki

Na podstawie dokonanych oznaczeń biochemicznych przeprowadzono analizę statystyczną wyników pacjentów zebranych w cztery grupy badawcze:

- grupa pierwsza – pacjenci z rozpoznaniem alkoholowego zespołu abstynencyjnego w porównaniu do grupy kontrolnej,
- grupa druga – pacjenci z rozpoznaniem i bez rozpoznania choroby psychicznej,
- grupa trzecia – pacjenci bez i z obecnością objawów somatycznych,
- grupa czwarta – pacjenci z rozpoznaniem majaczenia w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego i bez rozpoznania delirium.

CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA

Tab. Charakterystyka ogólna grupy badanej i kontrolnej

Zmienna		badana n=47	kontrolna n=40	p
Wiek [lata]	Śr±Odch.std. Me (min.-maks.)	45,0±11,8 44 (23-69)	38,8±10,8 35 (25-62)	0,0088 ^{*(1)}
BMI [kg/m ²]	Śr±Odch.std. Me (min.-maks.)	24,3±1,1 24,3 (22,4-26,7)	24,4±1,3 24,3 (22,8-28,7)	0,7652 ⁽¹⁾
BMI	prawidłowa m.c.	36 (76,6)	31 (77,5)	0,9204 ⁽²⁾
	nadwaga	11 (23,4)	9 (22,5)	

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

⁽¹⁾ – poziom prawdopodobieństwa testu U Manna-Whitneya

⁽²⁾ – poziom prawdopodobieństwa testu chi-kwadrat Pearsona

m. c. – masa ciała

Charakterystyka ogólna między grupą badaną a grupą kontrolną wykazała istotną statystycznie różnicę tylko dla wieku ($p=0,0088$). Grupa badana była średnio starsza niż grupa kontrolna.

Dla BMI (zarówno jako zmiennej mierzalnej jak i kategorialnej) nie wystąpiły istotne statystycznie różnice między grupą badaną a grupą kontrolną ($p > 0,05$).

1. Porównanie stężenia BDNF, proBDNF i S100B między grupą badaną i kontrolną

Z analizy usunięto punkty ekstremalne:

- dla stężenia BDNF w grupie kontrolnej (osoba nr 40, wartość BDNF=393324,1)
- dla stężenia S100B w grupie kontrolnej (osoba nr 21, wartość S100B=3126,5)
- dla stężenia S100B w grupie kontrolnej (osoba nr 35, wartość S100B=3205,3)
- dla stężenia S100B w grupie kontrolnej (osoba nr 36, wartość S100B=3215,1)
- dla stężenia S100B w grupie badanej na początku badania (P) (osoba nr 37, wartość S100B=1970,9).

1.1. Początek badania (P)

Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B na początku badania (P) w grupie badanej i grupie kontrolnej oraz wyniki testu U Manna-Whitneya

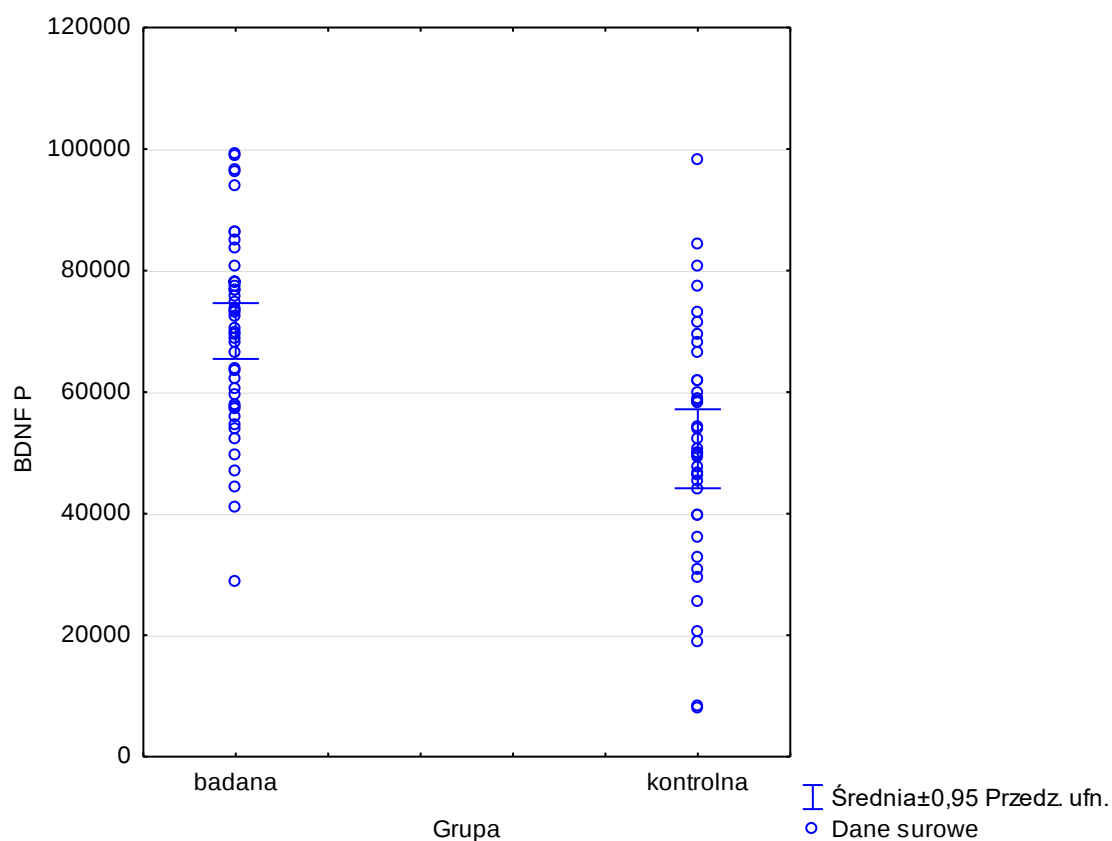
Parametr	Grupa	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								Z / U	p
BDNF P	badana	47	70060,8	15622,0	72419,3	28860,0	99040,2	4,51	0,0000*
	kontrolna	39	50676,9	20063,1	50023,2	8045,3	98300,3		
proBDNF P	badana	42	534,7	1193,9	116,1	3,6	6955,9	-5,12	0,0000*
	kontrolna	40	1407,1	1738,6	856,5	181,1	7214,3		
S100B P	badana	18	225,4	149,3	189,8	69,2	602,1	94,0	0,0535
	kontrolna	17	320,8	163,4	309,2	101,2	655,0		

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

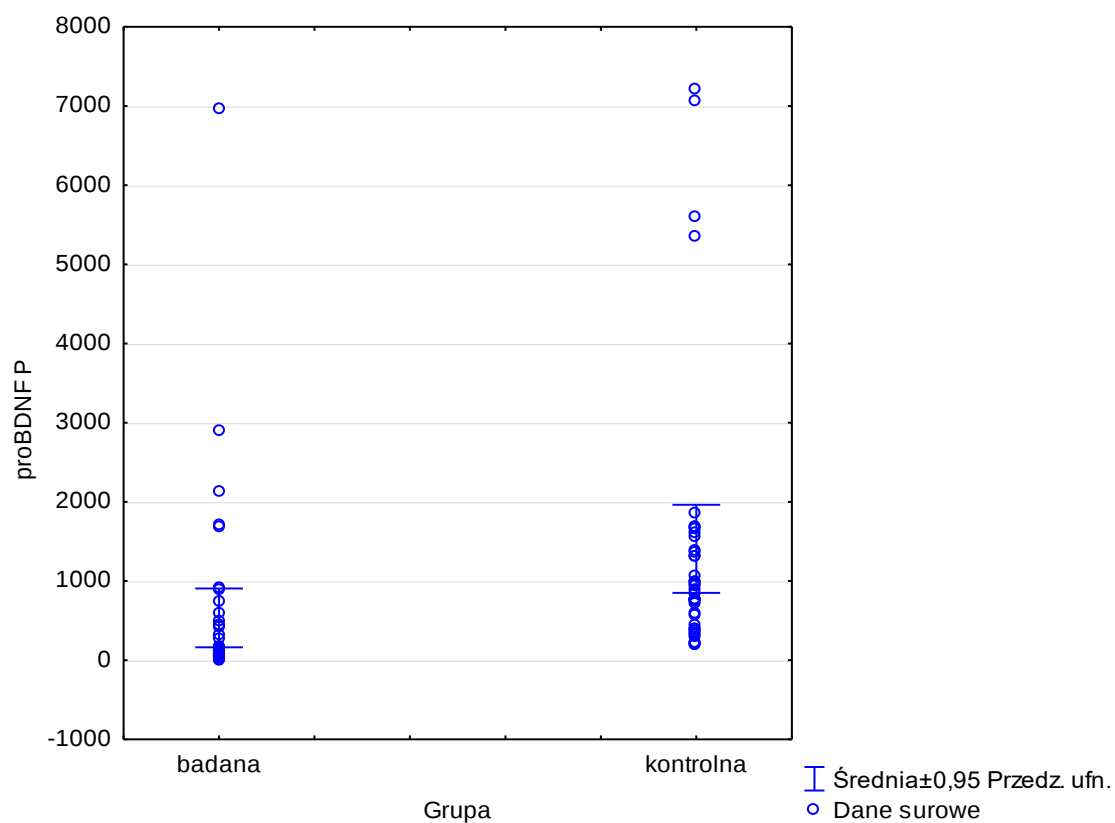
Na początku badania (P) istotne statystycznie różnice między grupą badaną a grupą kontrolną wystąpiły dla stężeń:

- BDNF ($p < 0,0001$) – wyższy poziom stężenia BDNF miały osoby w grupie badanej,
- proBDNF ($p < 0,0001$) – wyższy poziom stężenia proBDNF miały osoby w grupie kontrolnej.

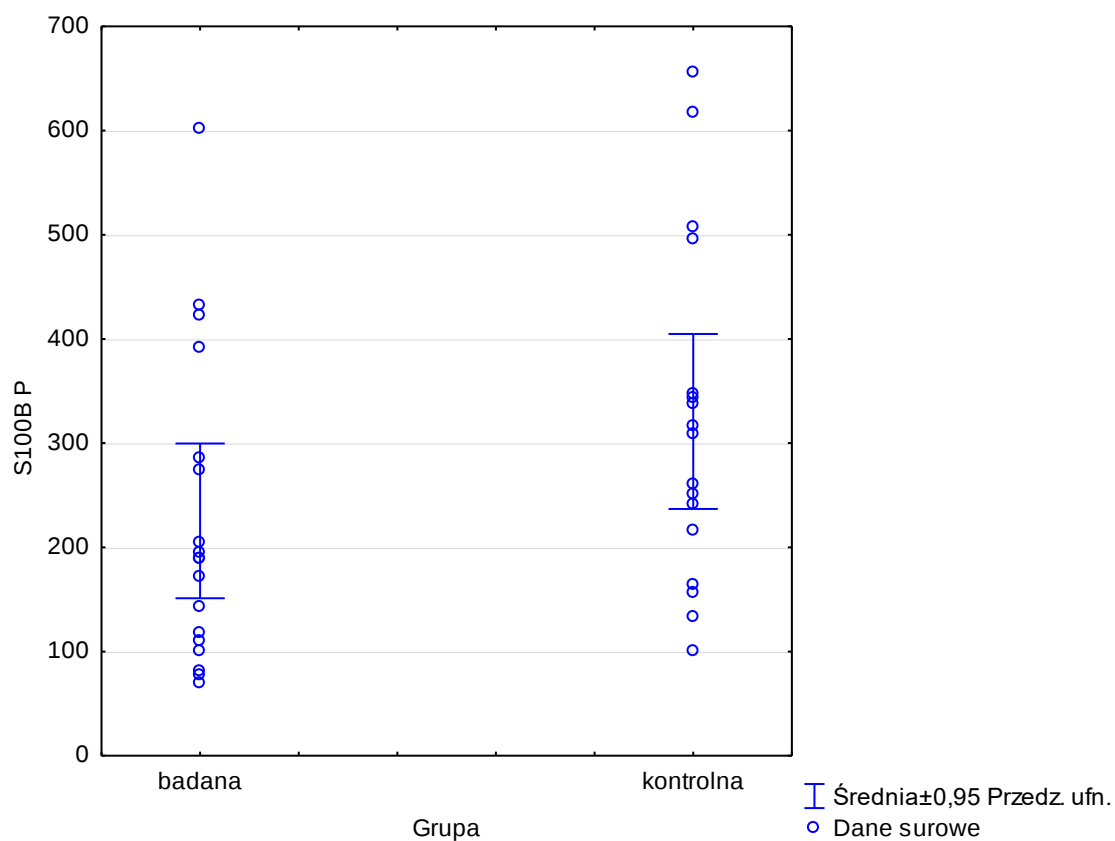
Dla stężenia S100B nie wykazano istotnej różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną ($p>0,05$). Jednak wyznaczony poziom prawdopodobieństwa był bliski granicy istotności ($p=0,0535$). Wyższy poziom stężenia S100B miały osoby w grupie kontrolnej.



Ryc. 1 Wykres rozrzutu stężenia BDNF wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej na początku badania (P) w grupie badanej i grupie kontrolnej, $p<0,0001$



Ryc. 2 Wykres rozrzutu stężenia proBDNF wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej na początku badania (P) w grupie badanej i grupie kontrolnej, $p < 0,0001$.



Ryc. 3 Wykres rozrzutu stężenia S100B wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej na początku badania (P) w grupie badanej i grupie kontrolnej, $p > 0,05$.

1.2. Koniec badania (K)

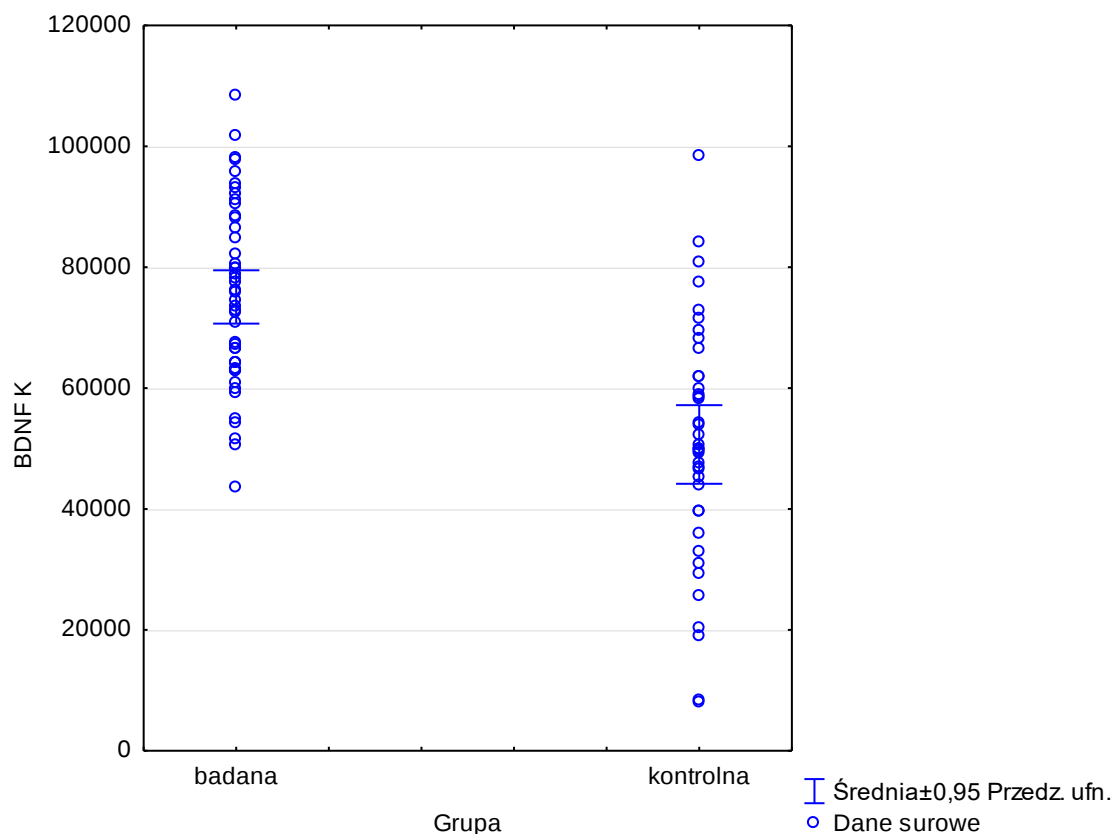
Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B na końcu badania (K) w grupie badanej i grupie kontrolnej oraz wyniki testu U Manna-Whitneya

Parametr	Grupa	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								Z	p
BDNF K	badana	47	75090,2	15020,4	74408,8	43615,6	108235,0	5,43	0,0000*
	kontrolna	39	50676,9	20063,1	50023,2	8045,3	98300,3		
proBDNF K	badana	38	508,5	1090,9	182,0	0,1	6241,3	-5,02	0,0000*
	kontrolna	40	1407,1	1738,6	856,5	181,1	7214,3		
S100B K	badana	23	185,6	130,0	129,3	56,0	601,1	88,0	0,0034*
	kontrolna	17	320,8	163,4	309,2	101,2	655,0		

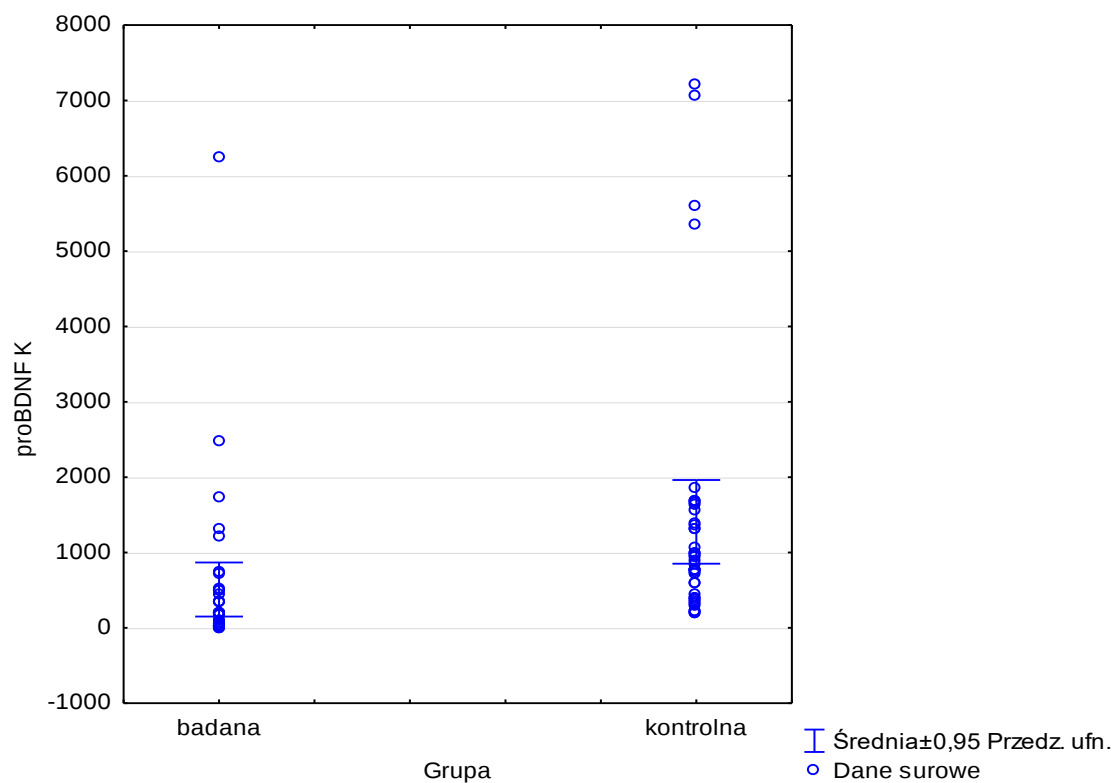
* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

Na końcu badania (K) istotne statystycznie różnice między grupą badaną a grupą kontrolną wystąpiły dla stężeń:

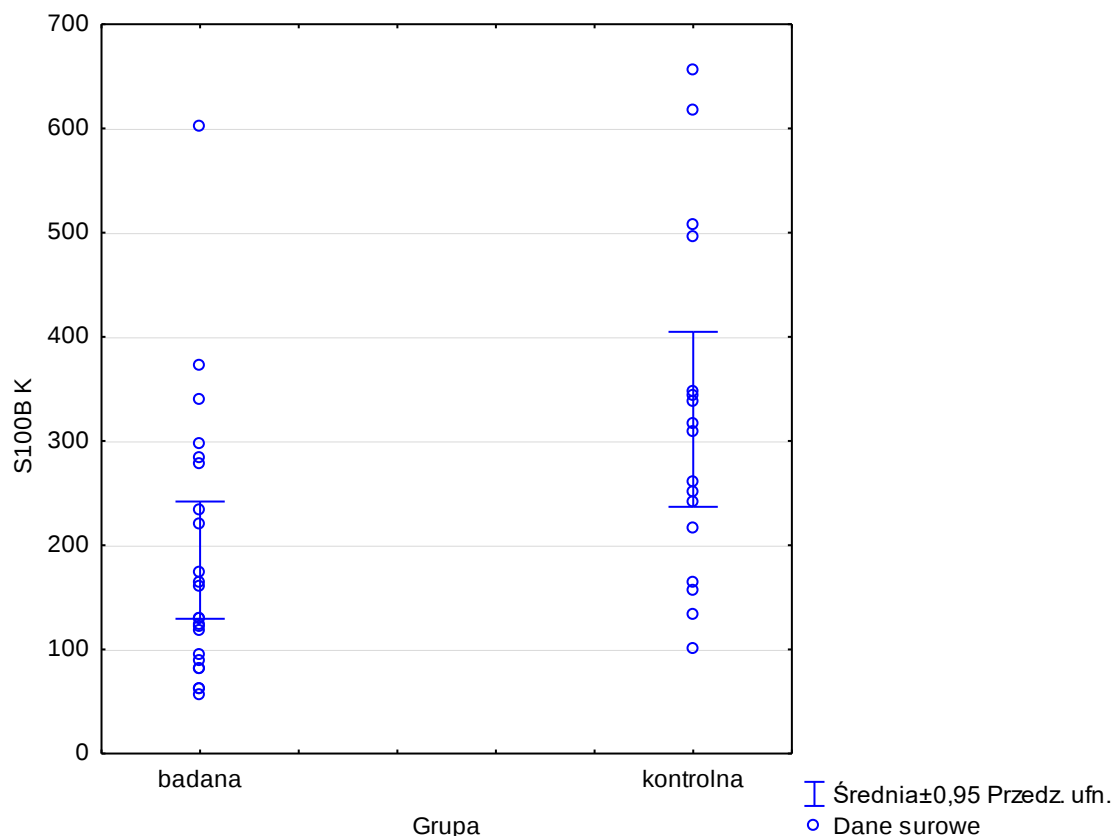
- BDNF ($p < 0,0001$) – wyższy poziom stężenia BDNF miały osoby w grupie badanej,
- proBDNF ($p < 0,0001$) – wyższy poziom stężenia proBDNF miały osoby w grupie kontrolnej,
- S100B ($p = 0,0034$) – wyższy poziom stężenia S100B miały osoby w grupie kontrolnej.



Ryc. 4 Wykres rozrzutu stężenia BDNF wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej na końcu badania (K) w grupie badanej i grupie kontrolnej, $p < 0,0001$.



Ryc. 5 Wykres rozrzutu stężenia proBDNF wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej na końcu badania (K) w grupie badanej i grupie kontrolnej, $p < 0,0001$



Ryc. 6 Wykres rozrzutu stężenia S100B wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej na końcu badania (K) w grupie badanej i grupie kontrolnej, $p=0,0034$.

2. Porównanie stężenia BDNF, proBDNF i S100B między początkowym badaniem (P) a końcowym badaniem (K) w grupie badanej

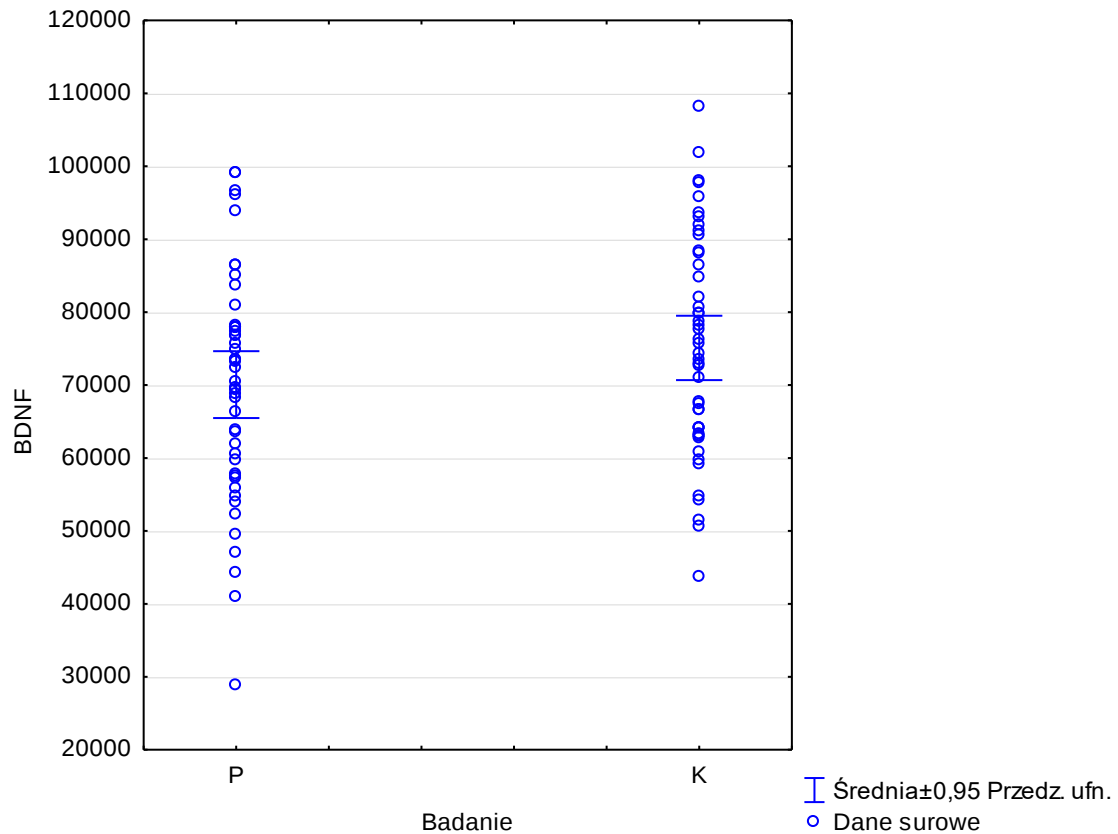
Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B w grupie badanej na początku (P) i na końcu (K) badania oraz wyniki testu kolejności par Wilcoxona

Parametr	Badanie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test kolejności par Wilcoxona	
								Z	p
BDNF	P	47	70060,8	15622,0	72419,3	28860,0	99040,2	2,23	0,0256*
	K	47	75090,2	15020,4	74408,8	43615,6	108235,0		
proBDNF	P	35	569,3	1267,1	119,1	9,2	6955,9	1,05	0,2931
	K	35	491,9	1114,8	182,0	0,1	6241,3		
S100B	P	14	210,7	150,0	180,5	69,2	602,1	0,41	0,6832
	K	14	219,5	142,7	168,3	56,0	601,1		

* - istotny statystycznie, $p<0,05$

W grupie badanej istotną statystycznie różnicę między początkowym badaniem (P) a końcowym badaniem (K) wykazano tylko dla stężenia BDNF ($p=0,0256$). Wyższy poziom stężenia BDNF występował na końcu badania (K) niż na początku badania (P).

Dla stężenia proBDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie między początkowym i końcowym badaniem ($p>0,05$).



Ryc. 7 Wykres rozrzutu stężenia BDNF wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej w grupie badanej na początku (P) i na końcu (K) badania, $p=0,0256$.

3. Korelacje między wiekiem, wskaźnikiem BMI i stężeniami BDNF, proBDNF i S100B w grupie badanej

Tab. Współczynniki korelacji rang Spearmana (R_s) między wiekiem, wskaźnikiem BMI i stężeniami BDNF, proBDNF i S100B w grupie badanej

Para zmiennych	Wiek [lata]	BMI [kg/m ²]	BDNF P	BDNF K	proBDNF P	proBDNF K	S100B P	S100B K
Wiek [lata]	1,000	0,076	0,042	0,027	-0,058	-0,222	-0,240	-0,336
BMI [kg/m ²]	0,076	1,000	-0,165	0,012	-0,118	0,135	-0,066	-0,086
BDNF P	0,042	-0,165	1,000	0,585*	0,024	0,128	-0,225	-0,388
BDNF K	0,027	0,012	0,585*	1,000	0,184	0,221	0,179	-0,163
proBDNF P	-0,058	-0,118	0,024	0,184	1,000	0,826*	-0,316	0,287
proBDNF K	-0,222	0,135	0,128	0,221	0,826*	1,000	-0,361	0,230
S100B P	-0,240	-0,066	-0,225	0,179	-0,316	-0,361	1,000	-0,147
S100B K	-0,336	-0,086	-0,388	-0,163	0,287	0,230	-0,147	1,000

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

W grupie badanej istotne statystycznie korelacje wystąpiły między:

- BDNF P a BDNF K – dodatnia korelacja o przeciętnej sile ($R_s=0,585$). Im wyższy poziom stężenia BDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia BDNF na końcu badania (K).

- proBDNF P a proBDNF K – dodatnia korelacja o bardzo wysokiej sile ($R_s=0,826$). Im wyższy poziom stężenia proBDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia proBDNF na końcu badania (K).

CHOROBY PSYCHICZNE (tylko grupa badana)

1. Porównanie stężenia BDNF, proBDNF i S100B między pacjentami bez chorób psychicznych a pacjentami z chorobami psychicznymi

1.1. Początek badania (P)

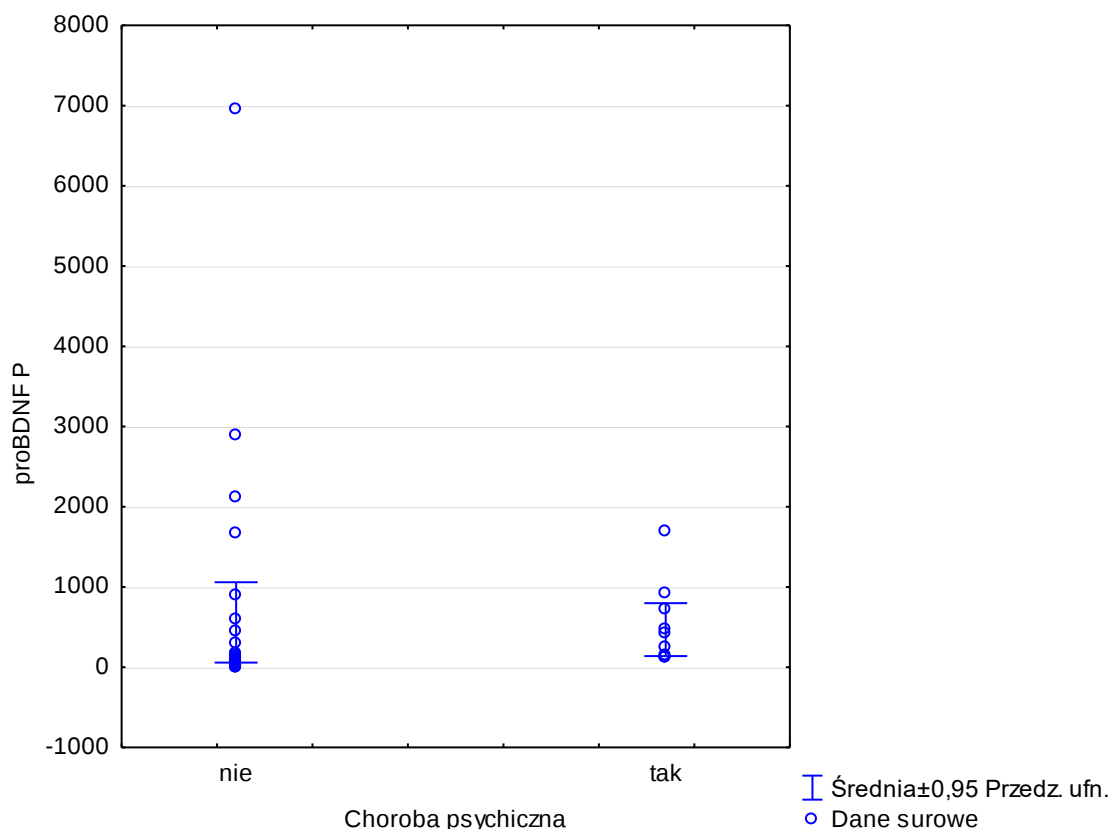
Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B na początku badania (P) u pacjentów bez chorób i z chorobami psychicznymi oraz wyniki testu U Manna-Whitneya

Parametr	Choroba psychiczna	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
BDNF P	nie	35	67761,7	16605,9	69714,0	28860,0	98989,7	134,0	0,0655
	tak	12	76766,6	10116,9	76958,0	63437,3	99040,2		
proBDNF P	nie	31	558,2	1365,8	72,2	3,6	6955,9	84,0	0,0139*
	tak	11	468,3	491,3	260,4	112,1	1698,9		
S100B P	nie	14	241,6	161,3	192,1	69,2	602,1	33,0	0,8896
	tak	5	529,0	809,8	189,8	81,8	1970,9		

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

Na początku badania (P) istotna statystycznie różnica między pacjentami bez chorób psychicznych a pacjentami z chorobami psychicznymi wystąpiła tylko dla stężenia proBDNF ($p = 0,0139$). Mediana stężenia proBDNF była wyższa u pacjentów z chorobami psychicznymi.

Dla stężenia BDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pacjentami bez chorób psychicznych a pacjentami z chorobami psychicznymi ($p > 0,05$).



Ryc. 8 Wykres rozrzutu stężenia proBDNF wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej na początku badania (P) u pacjentów bez chorób i z chorobami psychicznymi, $p=0,0139$.

1.2. Koniec badania (K)

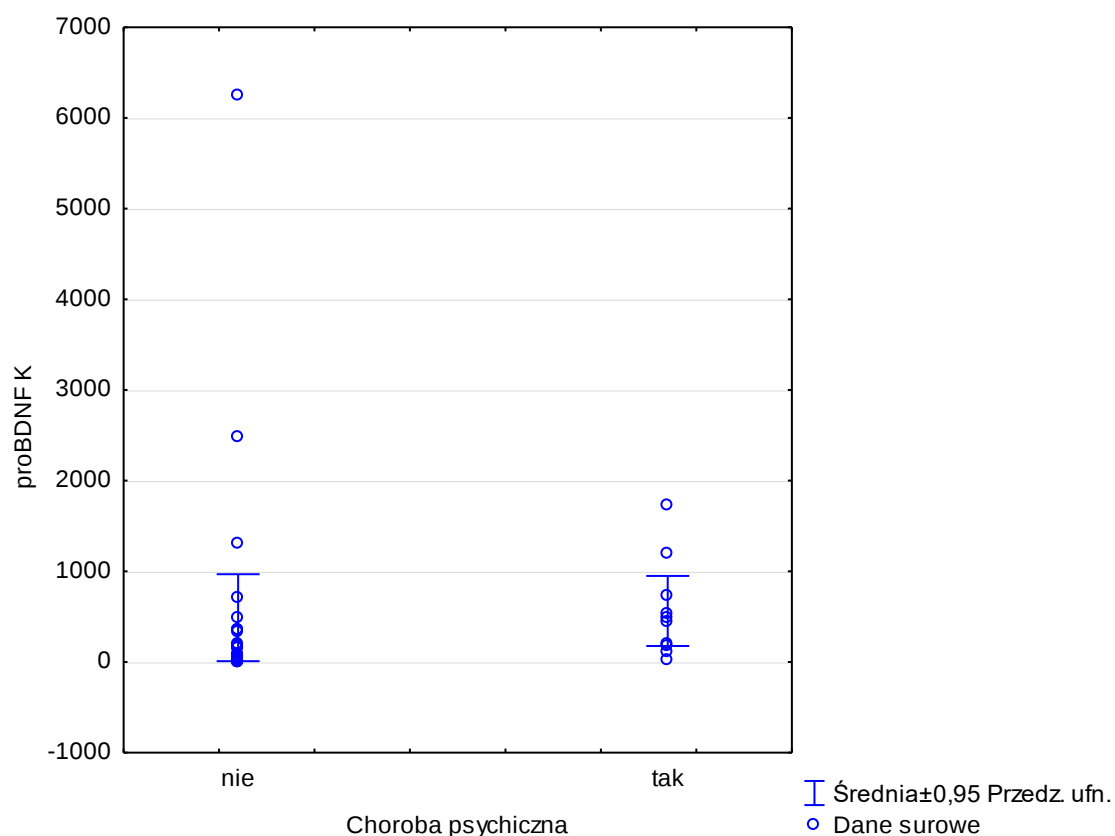
Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B na końcu badania (K) u pacjentów bez chorób i z chorobami psychicznymi oraz wyniki testu U Manna-Whitneya

Parametr	Choroba psychiczna	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
BDNF K	nie	35	73661,5	15416,6	74408,8	43615,6	108235,0	164,0	0,2670
	tak	12	79257,1	13543,4	74686,6	62739,3	98093,9		
proBDNF K	nie	28	489,0	1237,8	122,1	0,1	6241,3	75,5	0,0338*
	tak	10	563,0	540,0	465,9	17,5	1738,5		
S100B K	nie	16	178,4	93,4	161,4	56,0	373,1	49,0	0,6638
	tak	7	202,3	199,3	123,2	62,8	601,1		

* - istotny statystycznie, $p<0,05$

Na końcu badania (K) istotna statystycznie różnica między pacjentami bez chorób psychicznych a pacjentami z chorobami psychicznymi wystąpiła tylko dla stężenia proBDNF ($p=0,0338$). Poziom stężenia proBDNF był wyższy u pacjentów z chorobami psychicznymi.

Dla stężenia BDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pacjentami bez chorób psychicznych a pacjentami z chorobami psychicznymi ($p>0,05$).



Ryc. 9 Wykres rozrzutu stężenia proBDNF wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej na końcu badania (K) u pacjentów bez chorób i z chorobami psychicznymi, $p=0,0338$.

2. Porównanie stężenia BDNF, proBDNF i S100B między początkowym badaniem (P) a końcowym badaniem (K)

2.1. Pacjenci bez chorób psychicznych

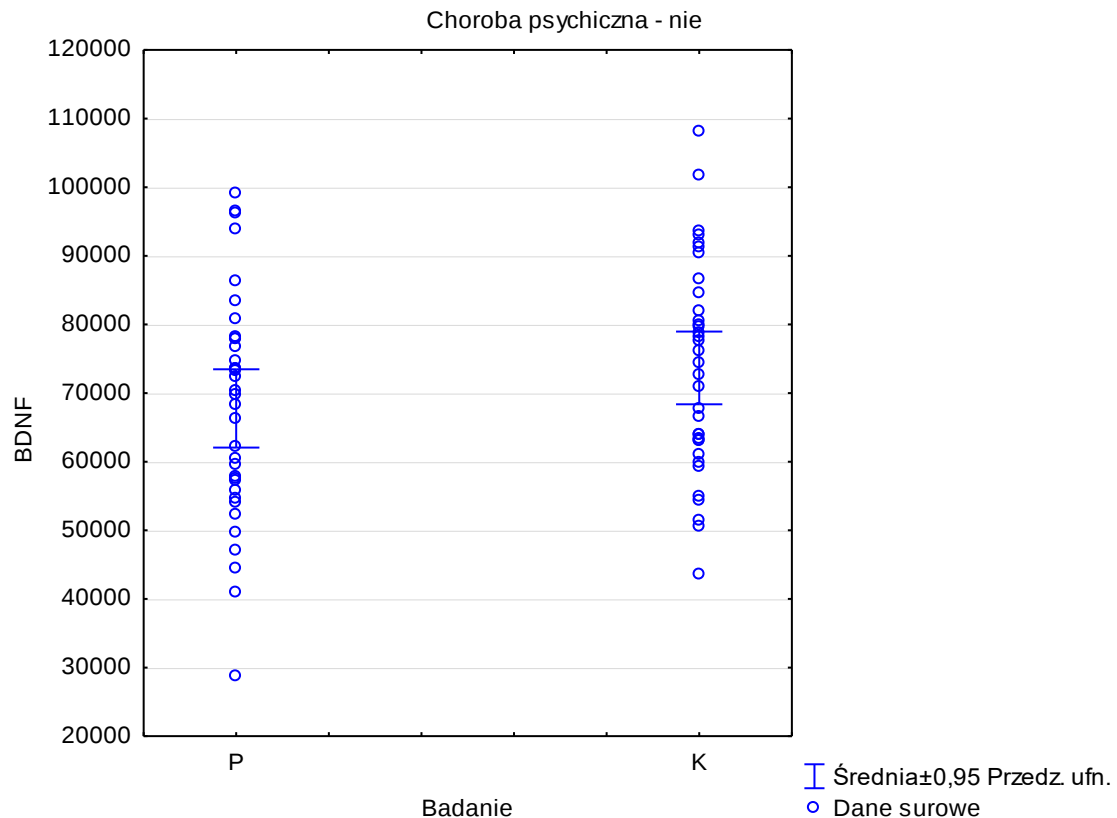
Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów bez chorób psychicznych na początku (P) i na końcu (K) badania oraz wyniki testu kolejności par Wilcoxona

Parametr	Badanie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test kolejności par Wilcoxona	
								Z	p
BDNF	P	35	67761,7	16605,9	69714,0	28860,0	98989,7	2,13	0,0332*
	K	35	73661,5	15416,6	74408,8	43615,6	108235,0		
proBDNF	P	26	578,0	1448,5	77,9	9,2	6955,9	0,88	0,3809
	K	26	512,4	1282,5	122,1	0,1	6241,3		
S100B	P	10	227,5	169,5	180,5	69,2	602,1	0,56	0,5751
	K	10	214,0	95,5	202,9	56,0	373,1		

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

U pacjentów bez chorób psychicznych istotną statystycznie różnicę między początkowym badaniem (P) a końcowym badaniem (K) wykazano tylko dla stężenia BDNF ($p = 0,0332$). Wyższy poziom stężenia BDNF występował na końcu badania (K) niż na początku badania (P).

Dla stężenia proBDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie między początkowym i końcowym badaniem ($p > 0,05$).



Ryc. 10 Wykres rozrzutu stężenia BDNF wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej u pacjentów bez chorób psychicznych na początku (P) i na końcu (K) badania, $p=0,0332$.

2.2. Pacjenci z chorobami psychicznymi

Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów z chorobami psychicznymi na początku (P) i na końcu (K) badania oraz wyniki testu kolejności par Wilcoxona

Parametr	Badanie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test kolejności par Wilcoxona	
								Z	p
BDNF	P	12	76766,6	10116,9	76958,0	63437,3	99040,2	0,63	0,5303
	K	12	79257,1	13543,4	74686,6	62739,3	98093,9		
proBDNF	P	9	544,0	515,9	420,7	112,1	1698,9	0,70	0,4838
	K	9	432,4	368,9	444,1	17,5	1201,6		
S100B	P	4	168,6	89,5	153,9	81,8	284,7	0,00	1,0000
	K	4	233,5	246,0	126,2	80,4	601,1		

W przypadku stężenia S100B ze względu na bardzo małą liczebność ($n=4$) do wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością.

U pacjentów z chorobami psychicznymi dla stężenia BDNF, proBDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie między początkowym i końcowym badaniem ($p>0,05$).

3. Korelacje między wiekiem, wskaźnikiem BMI i stężeniami BDNF, proBDNF i S100B

3.1. Pacjenci bez chorób psychicznych

Tab. Współczynniki korelacji rang Spearmana (R_s) między wiekiem, wskaźnikiem BMI i stężeniami BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów bez chorób psychicznych

Para zmiennych	Wiek [lata]	BMI [kg/m ²]	BDNF P	BDNF K	proBDNF P	proBDNF K	S100B P	S100B K
Wiek [lata]	1,000	-0,012	0,044	-0,036	0,002	-0,200	-0,101	-0,378
BMI [kg/m ²]	-0,012	1,000	-0,192	0,008	-0,096	0,166	-0,197	-0,114
BDNF P	0,044	-0,192	1,000	0,512*	-0,133	-0,036	-0,169	-0,438
BDNF K	-0,036	0,008	0,512*	1,000	0,121	0,201	0,262	-0,282
proBDNF P	0,002	-0,096	-0,133	0,121	1,000	0,791*	-0,429	0,529*
proBDNF K	-0,200	0,166	-0,036	0,201	0,791*	1,000	-0,328	0,418
S100B P	-0,101	-0,197	-0,169	0,262	-0,429	-0,328	1,000	0,115
S100B K	-0,378	-0,114	-0,438	-0,282	0,529*	0,418	0,115	1,000

* - istotny statystycznie, $p<0,05$

U pacjentów bez chorób psychicznych istotne statystycznie korelacje wystąpiły między:

- BDNF P a BDNF K – dodatnia korelacja o przeciętnej sile ($R_s=0,512$). Im wyższy poziom stężenia BDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia BDNF na końcu badania (K).

- proBDNF P a proBDNF K – dodatnia korelacja o wysokiej sile ($R_s=0,791$). Im wyższy poziom stężenia proBDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia proBDNF na końcu badania (K).

- proBDNF P a S100B K – dodatnia korelacja o przeciętnej sile ($R_s=0,529$). Im wyższy poziom stężenia proBDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia S100B na końcu badania (K).

3.2. Pacjenci z chorobami psychicznymi

Tab. Współczynniki korelacji rang Spearmana (R_s) między wiekiem, wskaźnikiem BMI i stężeniami BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów z chorobami psychicznymi

Para zmiennych	Wiek [lata]	BMI [kg/m ²]	BDNF P	BDNF K	proBDNF P	proBDNF K	S100B P	S100B K
Wiek [lata]	1,000	0,300	0,441	0,396	0,460	-0,164	-0,700	-0,373
BMI [kg/m ²]	0,300	1,000	-0,239	0,049	0,083	0,313	0,300	-0,200
BDNF P	0,441	-0,239	1,000	0,832*	0,545	0,127	-0,500	0,090
BDNF K	0,396	0,049	0,832*	1,000	0,427	-0,006	0,100	0,162
proBDNF P	0,460	0,083	0,545	0,427	1,000	0,633	0,200	-0,058
proBDNF K	-0,164	0,313	0,127	-0,006	0,633	1,000	0,200	-0,126
S100B P	-0,700	0,300	-0,500	0,100	0,200	0,200	1,000	-0,400
S100B K	-0,373	-0,200	0,090	0,162	-0,058	-0,126	-0,400	1,000

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

U pacjentów z chorobami psychicznymi istotna statystycznie korelacja wystąpiła tylko między BDNF P a BDNF K. Dodatnia korelacja o bardzo wysokiej sile ($R_s = 0,832$). Im wyższy poziom stężenia BDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia BDNF na końcu badania (K).

CHOROBY SOMATYCZNE (tylko grupa badana)

1. Porównanie stężenia BDNF, proBDNF i S100B między pacjentami bez chorób somatycznych a pacjentami z chorobami somatycznymi

1.1. Początek badania (P)

Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B na początku badania (P) u pacjentów bez chorób i z chorobami somatycznymi oraz wyniki testu U Manna-Whitneya

Parametr	Choroba somatyczna	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								Z / U	p
BDNF P	nie	21	68636,7	14805,5	69714,0	40898,6	99040,2	-0,78	0,4348
	tak	26	71211,0	16450,1	74086,3	28860,0	98989,7		
proBDNF P	nie	18	312,7	495,5	123,9	31,2	2116,2	184,0	0,4233
	tak	24	701,2	1514,0	97,4	3,6	6955,9		
S100B P	nie	10	172,7	72,1	180,5	76,9	284,7	28,0	0,1779
	tak	9	477,9	589,2	390,9	69,2	1970,9		

W przypadku stężenia S100B ze względu na małe liczebności (n=10 i n=9) do wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością.

Na początku badania (P) dla stężenia BDNF, proBDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pacjentami bez chorób somatycznych a pacjentami z chorobami somatycznymi ($p > 0,05$).

1.2. Koniec badania (K)

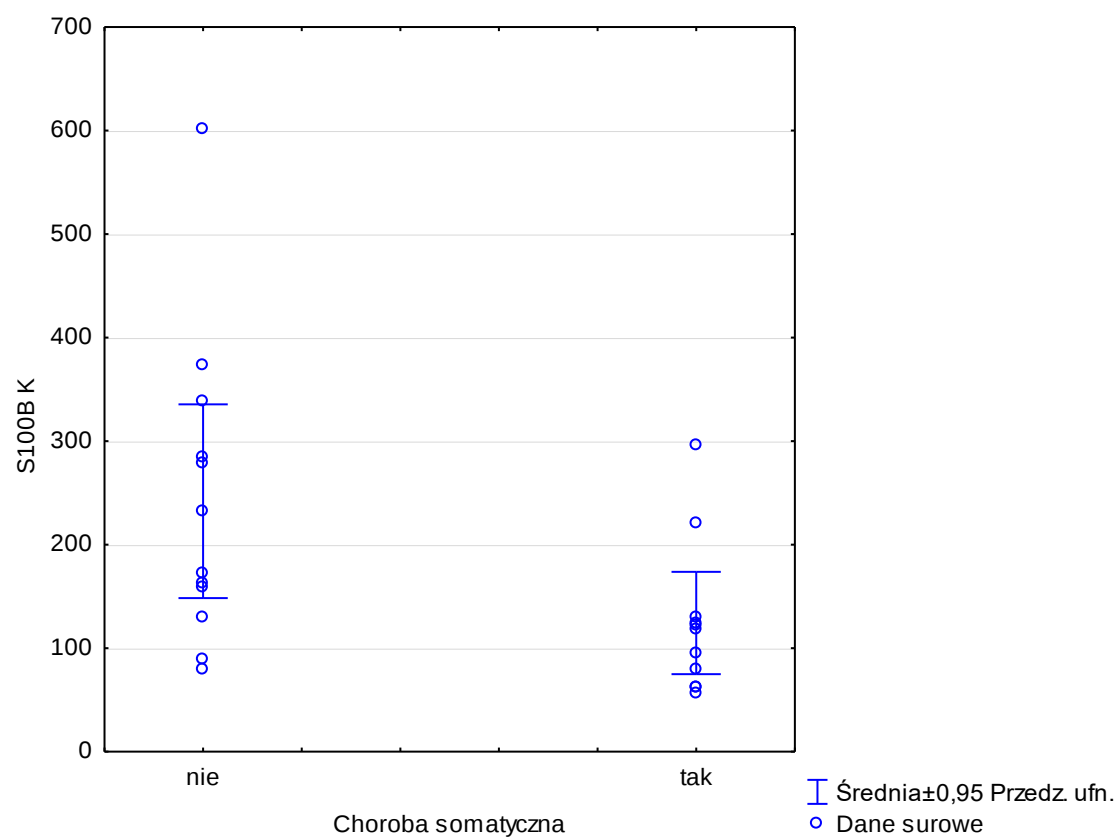
Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B na końcu badania (K) u pacjentów bez chorób i z chorobami somatycznymi oraz wyniki testu U Manna-Whitneya

Parametr	Choroba somatyczna	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								Z / U	p
BDNF K	nie	21	74587,7	15971,4	73592,0	43615,6	98093,9	-0,01	0,9915
	tak	26	75496,1	14514,7	75095,0	51397,9	108235,0		
proBDNF K	nie	16	281,7	207,2	200,3	0,1	732,8	139,0	0,2804
	tak	22	673,4	1413,7	73,1	2,2	6241,3		
S100B K	nie	12	241,9	147,3	202,9	80,4	601,1	26,0	0,0150*
	tak	11	124,3	73,5	118,1	56,0	296,9		

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

Na końcu badania (K) istotna statystycznie różnica między pacjentami bez chorób somatycznych a pacjentami z chorobami somatycznymi wystąpiła tylko dla stężenia S100B ($p = 0,0150$). Poziom stężenia S100B był wyższy u pacjentów bez chorób somatycznych.

Dla stężenia BDNF i proBDNF nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pacjentami bez chorób somatycznych a pacjentami z chorobami somatycznymi ($p > 0,05$).



Ryc. 11 Wykres rozrzutu stężenia S100B wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej na końcu badania (K) u pacjentów bez chorób i z chorobami somatycznymi, $p=0,0150$.

2. Porównanie stężenia BDNF, proBDNF i S100B między początkowym badaniem (P) a końcowym badaniem (K)

2.1. Pacjenci bez chorób somatycznych

Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów bez chorób somatycznych na początku (P) i na końcu (K) badania oraz wyniki testu kolejności par Wilcoxona

Parametr	Badanie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test kolejności par Wilcoxona	
								Z	p
BDNF	P	21	68636,7	14805,5	69714,0	40898,6	99040,2	1,41	0,1592
	K	21	74587,7	15971,4	73592,0	43615,6	98093,9		
proBDNF	P	14	231,3	228,5	129,0	31,2	732,8	1,78	0,0747
	K	14	295,6	209,6	200,3	0,1	732,8		
S100B	P	10	172,7	72,1	180,5	76,9	284,7	1,07	0,2845
	K	10	247,5	151,1	202,9	80,4	601,1		

U pacjentów bez chorób somatycznych dla stężenia BDNF, proBDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie między początkowym i końcowym badaniem ($p > 0,05$).

2.2. Pacjenci z chorobami somatycznymi

Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów z chorobami somatycznymi na początku (P) i na końcu (K) badania oraz wyniki testu kolejności par Wilcoxona

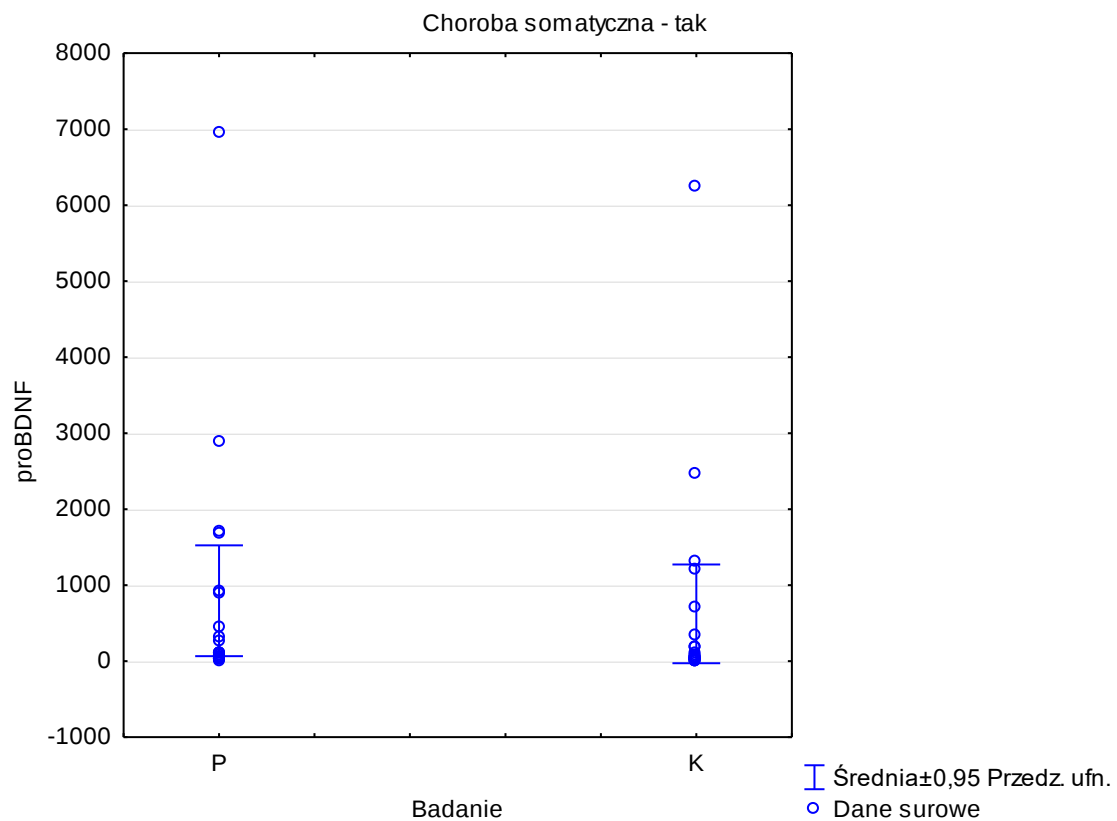
Parametr	Badanie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test kolejności par Wilcoxona	
								Z	p
BDNF	P	26	71211,0	16450,1	74086,3	28860,0	98989,7	1,61	0,1068
	K	26	75496,1	14514,7	75095,0	51397,9	108235,0		
proBDNF	P	21	794,6	1600,7	104,8	9,2	6955,9	2,69	0,0071*
	K	21	622,7	1428,0	59,4	2,2	6241,3		
S100B	P	4	305,6	255,1	275,5	69,2	602,1	0,73	0,4652
	K	4	149,6	103,1	122,8	56,0	296,9		

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

W przypadku stężenia S100B ze względu na bardzo małą liczebność ($n=4$) do wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością.

U pacjentów z chorobami somatycznymi istotną statystycznie różnicę między początkowym badaniem (P) a końcowym badaniem (K) wykazano tylko dla stężenia proBDNF ($p=0,0071$). Wyższy poziom stężenia proBDNF występował na początku badania (P) niż na końcu badania (K).

Dla stężenia BDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie między początkowym i końcowym badaniem ($p>0,05$).



Ryc. 12 Wykres rozrzutu stężenia proBDNF wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej u pacjentów z chorobami somatycznymi na początku (P) i na końcu (K) badania, $p=0,0071$.

3. Korelacje między wiekiem, wskaźnikiem BMI i stężeniami BDNF, proBDNF i S100B

3.1. Pacjenci bez chorób somatycznych

Tab. Współczynniki korelacji rang Spearmana (R_s) między wiekiem, wskaźnikiem BMI i stężeniami BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów bez chorób somatycznych

Para zmiennych	Wiek [lata]	BMI [kg/m ²]	BDNF P	BDNF K	proBDNF P	proBDNF K	S100B P	S100B K
Wiek [lata]	1,000	0,210	-0,081	-0,196	-0,194	-0,322	-0,273	-0,316
BMI [kg/m ²]	0,210	1,000	-0,237	0,087	0,035	0,461	0,632*	-0,754*
BDNF P	-0,081	-0,237	1,000	0,547*	-0,141	0,216	-0,164	-0,315
BDNF K	-0,196	0,087	0,547*	1,000	-0,061	0,260	0,648*	-0,252
proBDNF P	-0,194	0,035	-0,141	-0,061	1,000	0,748*	0,050	0,155
proBDNF K	-0,322	0,461	0,216	0,260	0,748*	1,000	0,179	-0,367
S100B P	-0,273	0,632*	-0,164	0,648*	0,050	0,179	1,000	-0,442
S100B K	-0,316	-0,754*	-0,315	-0,252	0,155	-0,367	-0,442	1,000

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

U pacjentów bez chorób somatycznych istotne statystycznie korelacje wystąpiły między:

- BMI a S100B P – dodatnia korelacja o wysokiej sile ($R_s=0,632$). Im wyższy wskaźnik BMI u badanych, tym wyższy poziom stężenia S100B na początku badania (P).
- BMI a S100B K – ujemna korelacja o wysokiej sile ($R_s=-0,754$). Im wyższy wskaźnik BMI u badanych, tym niższy poziom stężenia S100B na końcu badania (K).
- BDNF P a BDNF K – dodatnia korelacja o przeciętnej sile ($R_s=0,547$). Im wyższy poziom stężenia BDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia BDNF na końcu badania (K).
- proBDNF P a proBDNF K – dodatnia korelacja o wysokiej sile ($R_s=0,748$). Im wyższy poziom stężenia proBDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia proBDNF na końcu badania (K).
- BDNF K a S100B P – dodatnia korelacja o wysokiej sile ($R_s=0,648$). Im wyższy poziom stężenia BDNF na końcu badania (K) u badanych, tym wyższy poziom stężenia

S100B na początku badania (P).

3.2. Pacjenci z chorobami somatycznymi

Tab. Współczynniki korelacji rang Spearmana (R_s) między wiekiem, wskaźnikiem BMI i stężeniami BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów z chorobami somatycznymi

Para zmiennych	Wiek [lata]	BMI [kg/m ²]	BDNF P	BDNF K	proBDNF P	proBDNF K	S100B P	S100B K
Wiek [lata]	1,000	-0,045	0,169	0,225	-0,002	-0,087	-0,318	-0,635*
BMI [kg/m ²]	-0,045	1,000	-0,145	-0,032	-0,237	0,137	-0,586	0,627*
BDNF P	0,169	-0,145	1,000	0,618*	0,108	0,121	-0,200	-0,128
BDNF K	0,225	-0,032	0,618*	1,000	0,315	0,209	0,100	0,068
proBDNF P	-0,002	-0,237	0,108	0,315	1,000	0,818*	-0,167	0,219
proBDNF K	-0,087	0,137	0,121	0,209	0,818*	1,000	-0,286	0,683*
S100B P	-0,318	-0,586	-0,200	0,100	-0,167	-0,286	1,000	-0,200
S100B K	-0,635*	0,627*	-0,128	0,068	0,219	0,683*	-0,200	1,000

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

U pacjentów z chorobami somatycznymi istotne statystycznie korelacje wystąpiły między:

- wiekiem a S100B K – ujemna korelacja o wysokiej sile ($R_s = -0,635$). Im starsza osoba, tym niższy poziom stężenia S100B na końcu badania (K).
- BMI a S100B K – dodatnia korelacja o wysokiej sile ($R_s = 0,627$). Im wyższy wskaźnik BMI u badanych, tym wyższy poziom stężenia S100B na końcu badania (K).
- BDNF P a BDNF K – dodatnia korelacja o wysokiej sile ($R_s = 0,618$). Im wyższy poziom stężenia BDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia BDNF na końcu badania (K).
- proBDNF P a proBDNF K – dodatnia korelacja o bardzo wysokiej sile ($R_s = 0,818$). Im wyższy poziom stężenia proBDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia proBDNF na końcu badania (K).
- proBDNF K a S100B K – dodatnia korelacja o wysokiej sile ($R_s = 0,683$). Im wyższy poziom stężenia proBDNF na końcu badania (K) u badanych, tym wyższy poziom stężenia S100B na końcu badania (K).

MAJACZENIE (tylko grupa badana)

1. Porównanie stężenia BDNF, proBDNF i S100B między pacjentami bez majaczenia a pacjentami z majaczeniem

1.1. Początek badania (P)

Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B na początku badania (P) u pacjentów bez majaczenia i z majaczeniem oraz wyniki testu U Manna-Whitneya

Parametr	Majaczenie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
BDNF P	nie	35	72220,7	16368,4	73374,2	28860,0	99040,2	141,0	0,0947
	tak	12	63761,2	11588,9	61987,0	47026,6	78004,2		
proBDNF P	nie	31	464,2	1254,7	113,2	3,6	6955,9	160,0	0,7748
	tak	11	733,3	1031,0	119,1	9,2	2893,6		
S100B P	nie	13	351,9	507,3	189,8	76,9	1970,9	38,0	0,9650
	tak	6	242,2	159,6	208,6	69,2	433,0		

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

W przypadku stężenia S100B ze względu na bardzo małą liczebność ($n=6$) do wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością.

Na początku badania (P) dla stężenia BDNF, proBDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pacjentami bez majaczenia a pacjentami z majaczeniem ($p > 0,05$).

1.2. Koniec badania (K)

Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B na końcu badania (K) u pacjentów bez majaczenia i z majaczeniem oraz wyniki testu U Manna-Whitneya

Parametr	Majaczenie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	P
BDNF K	nie	35	75980,1	14884,9	75781,1	50628,8	108235,0	187,0	0,5830
	tak	12	72494,7	15773,0	70040,6	43615,6	95647,5		
proBDNF K	nie	31	488,1	1134,0	182,0	0,1	6241,3	104,0	0,8803
	tak	7	598,9	947,5	183,3	3,2	2470,1		
S100B K	nie	16	184,2	145,4	129,3	56,0	601,1	50,5	0,7381
	tak	7	188,9	95,7	159,4	62,8	296,9		

W przypadku stężenia proBDNF i S100B ze względu na bardzo małą liczebność (n=7) do wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością.

Na końcu badania (K) dla stężenia BDNF, proBDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic między pacjentami bez majaczenia a pacjentami z majaczeniem ($p>0,05$).

2. Porównanie stężenia BDNF, proBDNF i S100B między początkowym badaniem (P) a końcowym badaniem (K)

2.1. Pacjenci bez majaczenia

Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów bez majaczenia na początku (P) i na końcu (K) badania oraz wyniki testu kolejności par Wilcoxona

Parametr	Badanie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test kolejności par Wilcoxona	
								Z	p
BDNF	P	35	72220,7	16368,4	73374,2	28860,0	99040,2	1,42	0,1542
	K	35	75980,1	14884,9	75781,1	50628,8	108235,0		
proBDNF	P	28	506,5	1315,2	117,7	28,6	6955,9	0,26	0,7916
	K	28	465,1	1166,9	170,3	0,1	6241,3		
S100B	P	9	213,3	159,8	189,8	76,9	602,1	0,06	0,9528
	K	9	214,7	172,5	163,4	56,0	601,1		

W przypadku stężenia S100B ze względu na bardzo małą liczebność (n=9) do wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością.

U pacjentów bez majaczenia dla stężenia BDNF, proBDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie między początkowym i końcowym badaniem ($p>0,05$).

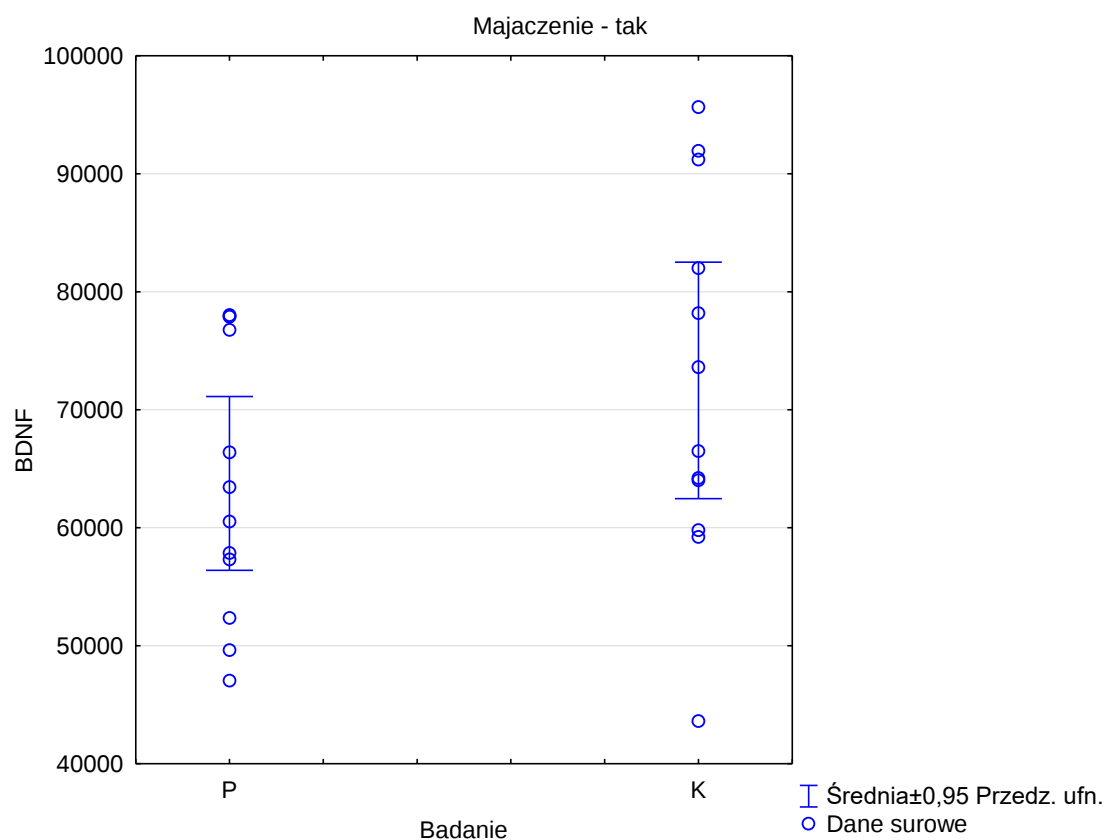
2.2. Pacjenci z majaczeniem

Tab. Statystyki opisowe stężenia BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów z majaczeniem na początku (P) i na końcu (K) badania oraz wyniki testu kolejności par Wilcoxona

Parametr	Badanie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test kolejności par Wilcoxona	
								Z	p
BDNF	P	12	63761,2	11588,9	61987,0	47026,6	78004,2	2,04	0,0414*
	K	12	72494,7	15773,0	70040,6	43615,6	95647,5		
proBDNF	P	7	820,4	1105,5	119,1	9,2	2893,6	1,69	0,0910
	K	7	598,9	947,5	183,3	3,2	2470,1		
S100B	P	5	206,0	148,4	142,2	69,2	433,0	0,94	0,3452
	K	5	228,2	81,1	278,2	122,5	296,9		

W przypadku stężenia proBDNF i S100B ze względu na bardzo małe liczebności (odpowiednio $n=7$ i $n=5$) do wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością.

U pacjentów z majaczeniem istotną statystycznie różnicę między początkowym badaniem (P) a końcowym badaniem (K) wykazano tylko dla stężenia BDNF ($p=0,0414$). Wyższy poziom stężenia BDNF występował na końcu badania (K) niż na początku badania (P). Dla stężenia proBDNF i S100B nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie między początkowym i końcowym badaniem ($p>0,05$).



Ryc. 13 Wykres rozrzutu stężenia BDNF wraz z 95% przedziałem ufności dla średniej u pacjentów z majaczeniem na początku (P) i na końcu (K) badania, $p=0,0414$.

3. Korelacje między wiekiem, wskaźnikiem BMI i stężeniami BDNF, proBDNF i S100B

3.1. Pacjenci bez majaczenia

Tab. Współczynniki korelacji rang Spearmana (R_s) między wiekiem, wskaźnikiem BMI i stężeniami BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów bez majaczenia

Para zmiennych	Wiek [lata]	BMI [kg/m ²]	BDNF P	BDNF K	proBDNF P	proBDNF K	S100B P	S100B K
Wiek [lata]	1,000	0,126	-0,079	-0,016	-0,173	-0,288	0,022	-0,499*
BMI [kg/m ²]	0,126	1,000	-0,090	-0,032	0,020	0,111	0,000	-0,013
BDNF P	-0,079	-0,090	1,000	0,580*	0,000	0,062	-0,176	-0,371
BDNF K	-0,016	-0,032	0,580*	1,000	0,163	0,118	0,176	-0,206
proBDNF P	-0,173	0,020	0,000	0,163	1,000	0,791*	-0,309	0,099
proBDNF K	-0,288	0,111	0,062	0,118	0,791*	1,000	-0,474	-0,041
S100B P	0,022	0,000	-0,176	0,176	-0,309	-0,474	1,000	-0,600
S100B K	-0,499*	-0,013	-0,371	-0,206	0,099	-0,041	-0,600	1,000

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

U pacjentów bez majaczenia istotne statystycznie korelacje wystąpiły między:

- wiekiem a S100B K – ujemna korelacja o przeciętnej sile ($R_s = -0,499$). Im starsza osoba, tym niższy poziom stężenia S100B na końcu badania (K).

- BDNF P a BDNF K – dodatnia korelacja o przeciętnej sile ($R_s = 0,580$). Im wyższy poziom stężenia BDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia BDNF na końcu badania (K).

- proBDNF P a proBDNF K – dodatnia korelacja o wysokiej sile ($R_s = 0,791$). Im wyższy poziom stężenia proBDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia proBDNF na końcu badania (K).

3.2. Pacjenci z majaczeniem

Tab. Współczynniki korelacji rang Spearmana (R_s) między wiekiem, wskaźnikiem BMI i stężeniami BDNF, proBDNF i S100B u pacjentów z chorobami psychicznymi

Para zmiennych	Wiek [lata]	BMI [kg/m ²]	BDNF P	BDNF K	proBDNF F P	proBDNF F K	S100B P	S100B K
Wiek [lata]	1,000	0,086	0,105	0,081	0,041	-0,036	-0,600	0,090
BMI [kg/m ²]	0,086	1,000	-0,502	0,046	-0,362	0,364	0,058	-0,144
BDNF P	0,105	-0,502	1,000	0,608*	0,091	0,143	-0,314	-0,143
BDNF K	0,081	0,046	0,608*	1,000	0,169	0,536	0,143	0,000
proBDNF P	0,041	-0,362	0,091	0,169	1,000	0,964*	-0,029	0,750
proBDNF K	-0,036	0,364	0,143	0,536	0,964*	1,000	0,200	0,900*
S100B P	-0,600	0,058	-0,314	0,143	-0,029	0,200	1,000	0,700
S100B K	0,090	-0,144	-0,143	0,000	0,750	0,900*	0,700	1,000

* - istotny statystycznie, $p < 0,05$

U pacjentów z majaczeniem istotne statystycznie korelacje wystąpiły między:

- BDNF P a BDNF K – dodatnia korelacja o wysokiej sile ($R_s=0,608$). Im wyższy poziom stężenia BDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia BDNF na końcu badania (K).

- proBDNF P a proBDNF K – dodatnia korelacja o bardzo wysokiej sile ($R_s=0,964$). Im wyższy poziom stężenia proBDNF na początku badania (P) u badanych, tym wyższy poziom stężenia proBDNF na końcu badania (K).

- proBDNF K a S100B K – dodatnia korelacja o bardzo wysokiej sile ($R_s=0,900$). Im wyższy poziom stężenia proBDNF na końcu badania (K) u badanych, tym wyższy poziom stężenia S100B na końcu badania (K).

5. Omówienie

5.1 proBDNF, BDNF i białko S100B w surowicy u pacjentów w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego w porównaniu do grupy kontrolnej

Przeprowadzone badanie wskazało na podwyższone wartości BDNF u pacjentów w trakcie trwania zespołu abstynencyjnego w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano natomiast istotnych różnic w stężeniach proBDNF oraz białka S100B.

Zwiększone stężenie BDNF w surowicy w trakcie trwania alkoholowego zespołu abstynencyjnego świadczy najprawdopodobniej o rozpoczęciu przebudowy neuronów, która została zapoczątkowana odstawieniem alkoholu. Obniżone poziomy BDNF i proBDNF w surowicy krwi są charakterystyczne dla osób uzależnionych, nie tylko od alkoholu (72). Sugeruje to, iż BDNF odgrywa rolę w utrzymywaniu abstynencji alkoholowej.

Praca Mattsona i Mennericka i wsp. wskazuje na BDNF jako neurotrofinę powodującą przebudowę połączeń synaptycznych tylko w momencie, gdy zachodzą w nich procesy energetyczne (71). Potwierdzają to badania Mabuchi i wsp. (101). oraz Powersa i wsp. (102), z których wynika, iż aktywność neuronów związana jest z aktywacją procesów metabolicznych, napływem jonów sodu i wapnia, wzmożoną produkcją białek oraz enzymów. Tłumaczy to wzrost stężeń BDNF w przeprowadzonym badaniu w grupie pacjentów z zespołem abstynencyjnym, u których odstawienie alkoholu powoduje kaskadę reakcji enzymatycznych.

Jednocześnie badanie wykazało wzrastający trend dla stężenia w surowicy BDNF wraz z długością trwania zespołu abstynencyjnego. Obserwacja ta jest zbieżna z badaniami Kohlera i wsp. (2013) oraz Costy i wsp., w których odnotowano wzrost stężenia BDNF kolejno po 2 tygodniach i 6 miesiącach trwającej abstynencji alkoholowej (62). Geoffroy i wsp.(80) również wykazali, że przedłużający się zespół abstynencyjny wiąże się ze wzrostem stężenia BDNF (64).

W badaniach Joe i wsp. (76) jednakże, stężenie BDNF w osoczu było istotnie mniejsze po trwającej 30 dni abstynencji (60). Jednocześnie w badaniach przeprowadzonych przez D'Sa i wsp. (77) nie wykazano istotnych statystycznie różnic stężeń BDNF

w osoczu u osób uzależnionych przed i po miesięcznym okresie abstynencji. Stężenie to w surowicy było istotnie wyższe w grupie pacjentów z rozpoznaniem ZZA.

Girard i wsp. wskazują, iż poziom białka S100B w surowicy rośnie wraz z rozpoczęciem zespołu abstynencyjnego i osiąga swoje maksimum po około 6 miesiącach, nie zmieniając dalej swego stężenia (87). Istotne wydaje się również, że wzrost poziomu białka S100B koreluje dodatnio ze wzrostem poziomu enzymów wątrobowych (100).

Wydaje się, że rozbieżność w wynikach przeprowadzonego badania i niektórych danych literaturowych może wynikać z wielu niezależnych czynników. Potwierdził to w swoich badaniach Geoffroy wskazując jako przyczyny: różnice w wieku badanych pacjentów, niejednorodność demograficzną badanej grupy chorych, istotne różnice w ilości, długości spożywania i rodzaju alkoholu i co się z tym wiąże, różnice w długości trwania zespołu abstynencyjnego. Jednocześnie zaznaczył, co wydaje się istotne w przypadku przeprowadzonego badania, że na wyniki stężenia BDNF może mieć również wpływ pora dnia pobierania surowicy oraz mała liczebność grupy badanej (80).

Ponadto obecność lub brak występowania zaburzeń psychicznych, somatycznych, czy uzależnienia od alkoholu w grupie kontrolnej była oceniana wyłącznie na podstawie wywiadu lekarskiego od osoby badanej i nie była weryfikowana.

Jednocześnie badanie nie wykazało korelacji pomiędzy wielkością punktacji w skali CIWA-AR związanej z nasileniem objawów abstynencyjnych, a zmianami stężeń badanych markerów biologicznych. Wynik badania może być związany z heterogennością grupy badanej, polegającą na różnicach w porozumiewaniu się badanych pacjentów, ilości przyjętych leków benzodiazepinowych przed wykonaniem badania skalą CIWA-AR oraz zaburzenia funkcji poznawczych, nie wynikających z występowania alkoholowego zespołu abstynencyjnego z majaczeniem. Podobne wnioski zostały ujęte w badaniu Eloma i wsp. (104), gdzie uznano skalę CIWA-AR za przydatne narzędzie do oceny stanu pacjenta przy przyjęciu do oddziału, jednocześnie wymagające wykluczenia pacjentów, którzy nie są w stanie komunikować się z różnych powodów. Salottolo i wsp. natomiast zwrócił uwagę, iż punktacja wyjściowa w skali CIWA-AR wykazuje korelację z występowaniem epizodu majaczenia w przebiegu zespołu zależności alkoholowej, ale u pacjentów po urazie głowy, co wiąże się ze zwiększoną w tej grupie chorych śmiertelnością (89). Brak korelacji w przeprowadzonym badaniu może wiązać się z brakiem w grupie badanej pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych.

Niewielka liczebność grupy badanej oraz fakt, że składała się ona jedynie

z przedstawicieli płci męskiej stanowi ograniczenie badania. Niewątpliwie wpływ na wyniki badania miała również różnorodność grupy pod wpływem obciążeń somatycznych i psychicznych. Jednocześnie niewielka liczebność tej grupy, jak i brak dalszej weryfikacji informacji pozyskanych z wywiadu lekarskiego stanowi niewątpliwie ograniczenie badania.

5.2 proBDNF, BDNF i białko S100B w surowicy u pacjentów w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego z obecnością choroby psychicznej lub zaburzeń psychicznych.

W omawianej drugiej grupie pacjentów badanie wskazało na podwyższony poziom proBDNF u pacjentów obciążonych zaburzeniami psychicznymi. Nie stwierdzono jednak u tych pacjentów istotnych zmian w stężeniu białka S100B oraz BDNF.

W literaturze przedmiotu istnieje wiele badań opisujących zmiany stężeń BDNF i białka S100B u chorych z zaburzeniami psychicznymi.

W badaniu z 2018 r. na modelu mysim wykazano, iż zmieniona poprzez spożywanie alkoholu flora jelitowa wpływała na ekspresję genów związanych z uzależnieniem, w tym BDNF. Badacze zasugerowali, że zmiany w składzie mikroflory jelitowej mogą przyczyniać się do rozwoju lęku wywołanego odstawieniem alkoholu (106).

Stężenie BDNF w surowicy koreluje istotnie z nasileniem odstawienia alkoholu w pierwszym dniu występującego zespołu abstynencyjnego, wskazując jednocześnie na ciężkość przebiegu tego zespołu (107).

W badaniu Angelucci z 2005r. natomiast wykazano, że BDNF bierze udział w patofizjologii schizofrenii i depresji (108). Wykazano obniżone poziomy mRNA BDNF w korze przedczołowej i hipokampie chorych z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej. Jednocześnie Kato i wsp. jako pierwsi wskazali na korelację pomiędzy stężeniem BDNF, a zaburzeniami afektywnymi związanymi ze stresem (109). Wykazali, że przewlekłe podawanie leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny zwiększa ekspresję BDNF w hipokampie.

Analiza Schroetera i wsp. wykazała wyższe stężenie białka S100B u chorych mężczyzn z epizodami depresyjnymi, jak i rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej (85). Wartości poziomu białka były tym większe, im cięższy był epizod depresyjny lub maniakalny. Kolejne prace Roche i wsp. (95) oraz Yang i wsp. (93) opisywały warianty genu białka S100B, które mogą predysponować do wystąpienia zaburzeń afektywnych.

Rajewska-Rager i wsp. 2016 wskazali na podwyższone stężenia białka S100B zarówno w epizodach depresyjnych, jak i maniakalnych, jednocześnie podkreślając, iż poziom owego białka może być skutecznym markerem efektywnej farmakoterapii w powyższych epizodach (98). Ambree i wsp. zwrócili uwagę również, iż lepsza odpowiedź

na leczenie przeciwdepresyjne dotyczyła pacjentów z początkowo wyższymi wartościami stężenia białka S100B (94).

Metanaliza Schroetera i wsp. z 2009 r. porównywała 19 prac, w których jednoznacznie podkreślono wzrost stężenia białka S100B u chorych na schizofrenię i zaburzenia afektywne. Wykazano również, iż białko S100B może być markerem umożliwiającym diagnozowanie pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i zaburzeń depresyjnych, ze względu na istotne różnice stężeń owego białka w epizodach maniakalnych i depresyjnych (96).

W badaniu Yanga i wsp. zaobserwowano ponadto, iż wyższe stężenia białka S100B obserwuje się u chorych z przebytymi epizodami depresyjnymi w wywiadzie oraz u pacjentów płci żeńskiej (93).

Brak istotnych statystycznie różnic w stężeniu białka S100B w przeprowadzonym badaniu może wynikać z ograniczenia badanych pacjentów jedynie do płci męskiej oraz dominujących zaburzeń osobowości jako towarzyszących zaburzeń psychicznych. Stanowi to dobrą podstawę do poszerzenia badania w przyszłości o pacjentów płci żeńskiej chorujących na zaburzenia afektywne. Jednocześnie nieistotna statystycznie liczba chorych depresyjnych w badaniu tłumaczy podwyższone stężenia proBDNF w surowicy. W przeprowadzonych bowiem, w 2010 roku w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu, badaniach jednoznacznie stwierdzono ujemną korelację pomiędzy nasileniem objawów depresji, a poziomem BDNF. Rybakowski i wsp. podkreślili jednocześnie, iż poziom BDNF koreluje z nasileniem lęku w trakcie trwania epizodu depresji, co tłumaczyłoby wysokie poziomy BDNF w surowicy w trakcie trwania alkoholowego zespołu abstynencyjnego, którego dominującymi objawami są lęk i niepokój wewnętrzny (25).

Warto jednocześnie zaznaczyć, iż rozpoznanie choroby lub zaburzeń psychicznych opierało się jedynie na przeprowadzonym przy przyjęciu badaniu lekarskim oraz wywiadzie od pacjenta dotyczącym historii leczenia psychiatrycznego. Obecność alkoholowego zespołu abstynencyjnego i związanych z nim zaburzeń, takich jak: lęk, niepokój wewnętrzny, drażliwość, płaczliwość, zmienność nastroju lub jego obniżenie, niepokój psychoruchowy uniemożliwiło użycie randomizowanych skal oceny stanu psychicznego, których wynik mógłby być z powyższych powodów niewłaściwie zinterpretowany.

5.3 proBDNF, BDNF i białka S100B w surowicy u pacjentów w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego obciążonych somatycznie

U pacjentów obciążonych somatycznie zaobserwowano obniżone stężenie białka S100B, bez istotnych różnic w stężeniu BDNF i proBDNF.

W przeprowadzonym badaniu dominującymi zaburzeniami somatycznymi było nadciśnienie tętnicze, występujące nie tylko jako odrębna jednostka chorobowa, ale również jako składowa zespołu abstynencyjnego oraz niedokrwistość makrocytarna i podwyższone parametry wątrobowe.

Obniżone stężenie białka S100B w przeprowadzonym badaniu wynika najprawdopodobniej z niewielkiej liczby pacjentów obciążonych neurologicznie. W licznych pracach naukowych białko S100B zostało uznane w neurologii jako marker uszkodzenia OUN w przebiegu urazu lub udaru. Bouvier i wsp. w swym badaniu wykazali korelację pomiędzy wielkością obszaru uszkodzenia tkanki mózgowej, a poziomem białka S100B, jednocześnie wskazując, iż badanie jego poziomu może ograniczyć ilość wykonywanych badań tomografii komputerowej, jak i stanowić dobry marker efektywnego leczenia (110). Jednocześnie może to wpłynąć na skrócenie czasu i kosztów hospitalizacji pacjenta.

Ponadto stwierdzono korelację pomiędzy BMI, a stężeniem białka S100B w grupie chorych z obciążeniami somatycznymi.

Obniżenie stężenia BDNF natomiast jest związane z występującymi u pacjentów zaburzeniami funkcji poznawczych oraz niedoborem serotoniny, który hamuje produkcję czynników neurotroficznych. Gałecki i wsp. w 2011 r. opisując obturacyjny bezdech senny, którego konsekwencją jest szereg schorzeń somatycznych, w tym nadciśnienie tętnicze, jak i psychiatrycznych, takich jak depresja, zaburzenia poznawcze, drażliwość, czy zmienność nastroju wykazali spadek ekspresji BDNF u pacjentów z tym schorzeniem (111). Jednocześnie obniżona ekspresja BDNF została opisana na szczurzym modelu zwierzęcym u noworodków z niedokrwistością wynikającą z niedoboru żelaza. Badanie Phu i wsp. wykazało, że niedobór żelaza u płodu i noworodków obniża funkcje BDNF i upośledza różnicowanie neuronów w hipokampie (112).

Wzrost jego stężenia natomiast koreluje z podwyższonym poziomem stresu obecnym

w chorobach zapalnych czy nowotworowych. W badaniach Ikenouchi-Sugita i wsp. z 2010 r. uznano, iż BDNF może być istotnym markerem objawów psychopatologicznych w przebiegu chorób somatycznych, takich jak np. toczeń układowy (113). Jednocześnie jego wzrost uważany jest za dobry marker skuteczności stosowanej chemioterapii w nowotworach OUN jako początek przebudowy neuronalnej.

Brak istotnych statystycznie różnic w stężeniu BDNF i proBDNF w przeprowadzonym badaniu wynika najprawdopodobniej z charakteru obciążeń somatycznych grupy badanej, nie związanych z zaburzeniami funkcji poznawczych, chorobami o charakterze zapalnym lub nowotworami.

5.4 proBDNF, BDNF i białko S100B w surowicy u pacjentów z rozpoznaniem majaczenia w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego.

W badaniu tej grupy wykazano różnicę jedynie w stężeniu BDNF u pacjentów, u których alkoholowy zespół abstynencyjny powikłany był majaczeniem.

Wyniki te korespondują z pracą Ornella i wsp. (114), w której autorzy zasugerowali, iż oznaczanie poziomu BDNF w populacji osób uzależnionych może być dobrym wskaźnikiem długości i ciężkości uzależnienia lub objawów ostrego zatrucia. Dodatkowo zmiany ultrastruktury synaptycznej powodowane przez wyższy poziom BDNF w trakcie wystąpienia zespołu abstynencyjnego i majaczenia mogą być związane z występowaniem lęku podczas odstawienia alkoholu (75).

W literaturze przedmiotu czytamy, że podwyższony poziom białka S100B może korelować z długością trwania epizodu majaczenia (115). Można zatem wnioskować, że jeśli majaczenie traktujemy jako powikłanie skutkujące zwiększonym zagrożeniem dla zdrowia i życia pacjenta, a może nawet zwiększoną śmiertelnością, to identyfikując chorego, który predysponuje do takiego powikłania zdecydowanie przyczyniamy się do poprawy skuteczności zastosowanego leczenia. Podwyższony poziom białka S100B w pierwszej dobie majaczenia predysponował do dłuższego epizodu majaczenia niż u pacjentów z prawidłowym poziomem białka w tym samym okresie. Można zatem wnioskować, iż jeśli wystąpienie majaczenia zagraża zwiększoną śmiertelnością wśród pacjentów, to identyfikacja pacjentów predysponujących do jego wystąpienia lub przedłużania się czasu jego trwania, może przyczynić się do poprawy skuteczności zastosowanej terapii.

W badaniu Khan i wsp. 2013 r. wykazano również, iż podwyższony poziom białka S100B wiąże się z aktywacją astrocytów oraz wzrostem przepuszczalności bariery krew-mózg, co powoduje jej dysfunkcjonalność (115). Wskazuje to jednoznacznie na fakt, iż astrocyty mogą brać udział w podtrzymywaniu epizodu majaczenia.

Munster i wsp. natomiast, w swoim badaniu uznali białko S100B za najsilniejszy i jednocześnie niezależny marker występowania majaczenia (116).

Brak istotnych statystycznie różnic stężeń białka S100B może być związany z niewielką liczebnością grupy badanej, dlatego też do tego wyniku należy podchodzić z należytą ostrożnością.

6. Podsumowanie

W czerwcu 2019 r. Bieńkowski i wsp. opublikowali zalecenia Sekcji Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Badań nad Uzależnieniami (PTBU) oraz Sekcji Psychofarmakologii Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP) dotyczące długoterminowej farmakoterapii wspierającej utrzymywanie abstynencji lub zmniejszającej spożycie alkoholu u osób uzależnionych od alkoholu (117). Celem publikacji było określenie obszarów dalszych badań naukowych w kierunku szerszego rozumienia etiologii i biologii zespołu zależności alkoholowej, a w konsekwencji wzrostu efektywności leczenia uzależnienia od alkoholu. Jednym z założeń była ocena biomarkerów oraz wpływu na skuteczność leczenia: obciążeń somatycznych i psychicznych, wieku, płci oraz współpracy pacjenta i jego rodziny.

W powyższej pracy starano się zwrócić szczególną uwagę na nowe obszary badawcze, które mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia choroby alkoholowej i spojrzeć na bardziej specyficzne leczenie tej jednostki.

7. Wnioski

1. U osób z alkoholowym zespołem abstynencyjnym w przebiegu zespołu zależności alkoholowej występuje wyższe stężenie BDNF w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych.
2. Wśród pacjentów obciążonych somatycznie stwierdzono niższe stężenie w surowicy białka S100B w porównaniu z osobami z rozpoznaniem zespołu zależności alkoholowej bez obciążeń somatycznych.
3. U pacjentów obciążonych zaburzeniami psychicznymi stwierdzono wyższe stężenia proBDNF w surowicy w porównaniu z osobami bez obciążeń psychicznych.
4. U pacjentów z rozpoznaniem majaczenia w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego stwierdzono wyższe stężenia BDNF w porównaniu z osobami, u których nie wystąpiło majaczenie.
5. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wielkością punktacji skali CIWA-AR, a zmianami stężeń badanych biomarkerów.

8. Streszczenie

Celem badania było określenie przydatności oznaczania czynników neurotrofowych i neurodegeneracyjnych, a dokładniej proBDNF, BDNF i białka S100B u chorych z alkoholowym zespołem abstynencyjnym, aby sprawdzić przewidywalność ewentualnego wystąpienia majaczenia lub określić czynniki, które mogą predysponować do jego wystąpienia.

Badaniem objęto 47 mężczyzn hospitalizowanych na Oddziale Detoksykacyjnym Centrum Zdrowia Psychicznego przy Centrum Medycznym HCP Sp. z o. o. Szpital im. św. Jana Pawła II w Poznaniu oraz 40 mężczyzn z grupy kontrolnej. Pacjentów podzielono na 4 grupy: (1) pacjentów z rozpoznaniem majaczenia w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego i bez rozpoznania delirium, (2) pacjentów z rozpoznaniem i bez rozpoznania choroby psychicznej, (3) pacjentów bez i z obecnością objawów somatycznych, (4) pacjentów z rozpoznaniem alkoholowego zespołu abstynencyjnego w porównaniu do grupy kontrolnej.

Celem wykonania badania wszystkim pacjentom, w pierwszej i siódmej dobie pobytu pobierano krew, którą po odwirowaniu i zamrożeniu przewożono do Zakładu Genetyki w Poznaniu. Do uzyskania poziomu stężeń proBDNF, BDNF i białka S100B użyto metody ELISA. Następnie przy pomocy skali CIWA-AR oceniano nasilenie objawów zespołu abstynencyjnego.

Grupę kontrolną stanowiło 40 mężczyzn bez rozpoznania alkoholowego zespołu abstynencyjnego, nieobciążonych somatycznie oraz bez zaburzeń psychicznych.

Wykazano wzrost stężenia BDNF w trakcie trwania alkoholowego zespołu abstynencyjnego w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto wykazano znaczny wzrost stężenia tejże neurotrofiny w przebiegu epizodu majaczenia, również u pacjentów z epizodem delirijnym w wywiadzie. Może to świadczyć o rozpoczęciu przebudowy neuronalnej zainicjowanej odstawieniem alkoholu. Jednocześnie wskazuje to, iż określanie stężeń BDNF może być przydatne w przewidywaniu występowania epizodów majaczenia w przebiegu alkoholowego zespołu abstynencyjnego.

Nie wykazano istotnych korelacji pomiędzy stężeniem proBDNF, BDNF i białka S100B, a występowaniem zaburzeń psychicznych i somatycznych. Brak istotnych statystycznie różnic w stężeniach czynników neurotrofowych i neurodegeneracyjnych może wynikać z ograniczeń badania w postaci niewielkiej liczebności grupy badanej.

Skłania to do poszerzenia grupy badanej i dalszych badań w tym kierunku w przyszłości.

9. Summary

The aim of the study was to assess the usefulness of determination of neurotrophic and neurodegenerative factors, and more specifically proBDNF, BDNF and S100B protein among patients with alcohol withdrawal syndrome to check the predictability of possible delirium or determine factors that may predispose to its occurrence.

The study involved 47 men hospitalized at the Detoxification Ward of the Mental Health Center at the HCP St. John Paul II Center in Poznań and 40 men from the control group. Patients were divided into 4 groups: (1) patients diagnosed with delirium in the course of alcohol withdrawal syndrome and without the diagnosis of delirium, (2) patients diagnosed with and without the diagnosis of mental illness, (3) patients without and with the presence of somatic symptoms, (4) patients with diagnosis of alcohol withdrawal syndrome compared to the control group.

In order to perform the test, blood was collected from all the patients on the first and seventh days of stay, which after centrifugation and freezing was transported to the Genetics Institute in Poznań. The ELISA method was used to obtain the levels of proBDNF, BDNF and S100B protein. Then, using the CIWA-AR scale, the severity of withdrawal symptoms was assessed.

The control group consisted of 40 men without the diagnosis of alcohol withdrawal syndrome, not somatically burdened or without mental disorders.

An increase in BDNF during alcohol withdrawal syndrome was demonstrated compared to the control group. In addition, a significant increase in the concentration of these neurotrophin has been demonstrated during the delirium episode, also among patients with a history of delirious episode. This may be a sign of the beginning of neuronal remodeling initiated by alcohol withdrawal. At the same time, it indicates that the determination of BDNF level may be useful in predicting delirium episodes in alcohol withdrawal syndrome.

There were no significant correlations between the proBDNF, BDNF and S100B protein levels and the occurrence of mental and somatic disorders. The increase in proBDNF and BDNF levels among patients with mental disorders may be associated with an increased sense of drug and internal anxiety characteristic of alcohol withdrawal syndrome. The lack of statistically significant differences in the concentration of neurotrophic and neurodegenerative factors may be due to the limitations of the study in the form of a small

size of the study group. This prompts the expansion of the study group and further research in this direction in the future.

10. Piśmiennictwo:

1. Jellinek EM. The Disease Concept of Alcoholism. 1960.
2. Nowiński J. Terapeutyczne oddziaływania Wspólnoty Anonimowych Alkoholików. W: Psychoterapia Problemy pacjentów.
3. Habrat B. Przewodnik lekarza praktyka. Szkody zdrowotne spowodowane alkoholem. Warszawa: PWN; 1996.
4. Lesch OM, Kefer J, Lentner S, Mader R, Marx B, Musalek M, i in. Diagnosis of chronic alcoholism--classificatory problems. *Psychopathology*. 1990;23(2):88–96.
5. The Natural History of Alcoholism. By G. E. Vaillant. (Pp. 360; illustrated; £8.50.) Harvard University Press: London. 1983. - Problem Drinking. Report of the Detoxification Project. (Pp. 177; illustrated; £5.95.) Bedford Square Press: London. 1985. *Psychol Med*. sierpień 1986;16(3):716–716.
6. Gałęcki, Szulc. *Psychiatria*. Urban & Partner; 2018.
7. Woronowicz BT. Uzależnienia. Geneza, terapia, powrót do zdrowia. Parpamedia;
8. Mosiołek A. Metody badań funkcji poznawczych. *Psychiatria*. 2014;11(4):215–21.
9. Organization WH. AUDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test : guidelines for use in primary health care. Screening and brief intervention for alcohol problems in primary care [Internet]. 2001 [cytowane 28 marzec 2021]; Dostępne na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67205>
10. Das S, Dhanya L, Vasudevan D. Biomarkers of alcoholism: an updated review (vol 68, pg 81, 2008). *Scand J Clin Lab Invest*. 1 lipiec 2012;72:343–343.
11. Neumann T, Spies C. Use of biomarkers for alcohol use disorders in clinical practice. *Addict Abingdon Engl*. grudzień 2003;98 Suppl 2:81–91.
12. Sarkola T, Dahl H, Eriksson CJP, Helander A. Urinary ethyl glucuronide and 5-hydroxytryptophol levels during repeated ethanol ingestion in healthy human subjects. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. sierpień 2003;38(4):347–51.
13. Helander A, Beck O, Jones AW. Laboratory testing for recent alcohol consumption: comparison of ethanol, methanol, and 5-hydroxytryptophol. *Clin Chem*. kwiecień 1996;42(4):618–24.
14. Beck O, Helander A. 5-hydroxytryptophol as a marker for recent alcohol intake. *Addict Abingdon Engl*. grudzień 2003;98 Suppl 2:63–72.
15. Some M, Helander A. Urinary excretion patterns of 5-hydroxyindole-3-acetic acid and 5-hydroxytryptophol in various animal species: implications for studies on serotonin metabolism and turnover rate. *Life Sci*. 4 październik 2002;71(20):2341–9.
16. Karch SB. Forensic issues in alcohol testing. Boca Raton: CRC Press; 2008.
17. Athanasis S, Stefanidou M, Koutselinis A. Interpretation of postmortem alcohol concentrations. *Forensic Sci Int*. 1 czerwiec 2005;149:289–91.
18. Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem*. listopad 2001;38(Pt 6):652–64.
19. Yue M, Ni Q, Yu C-H, Ren K-M, Chen W-X, Li Y-M. Transient elevation of hepatic enzymes in volunteers after intake of alcohol. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT*. luty 2006;5(1):52–5.
20. Waszkiewicz N, Popławska R, Konarzewska B, Szajda S, Galińska B, Rutkowski P, i in. Biomarkers of alcohol abuse. Part II. New biomarkers and their interpretation. *Psychiatr Pol*. 1 styczeń 2010;44:137–46.
21. SriRajaskanthan R, Preedy V. Biochemical markers of alcoholism and their clinical effectiveness. *Clin Eff Nurs*. 1 styczeń 2006;9:e280–5.

22. Niemelä O. Biomarkers in alcoholism. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* luty 2007;377(1–2):39–49.
23. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. *Clin Chem.* grudzień 1991;37(12):2029–37.
24. Frąckowiak M, Motyka M. Zespół zależności alkoholowej: charakterystyka, fazy rozwoju, metody diagnozowania. 2015;6.
25. Rybakowski J, Wciórka, Pużyński. *Psychiatria.* 2. wyd. Elsevier; 2010. (Podstawy Psychiatrii; t. 1).
26. Łukasik K, Piątkowska K, Pietrzak B. Rola układu glutaminianergicznego w patogenezie oraz terapii zespołu zależności alkoholowej. *Postepy Hig Med Dosw.* :10.
27. Rola receptorów glutamatergicznych NMDA w działaniu alkoholu etylowego na ośrodkowy układ nerwowy [Internet]. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii.* [cytowane 28 marzec 2021]. Dostępne na: <http://www.fpn.ipin.edu.pl/archiwum/rola-receptorow-glutamatergicznych-nmda-w-dzialaniu-alkoholu-etylowego-na-osrodkowy-uklad-nerwowy.html>
28. Edwards AC, Svikis DS, Pickens RW, Dick DM. Genetyczne determinanty uzależnień. :8.
29. Fazy przeprowadzania badań klinicznych - Artykuły - Laboratoria.net [Internet]. [cytowane 28 marzec 2021]. Dostępne na: <http://laboratoria.net/artikul/18271.html>
30. Zhu L, Gorman DM, Horel S. Alcohol outlet density and violence: A geospatial analysis. *Alcohol.* 1 lipiec 2004;39(4):369–75.
31. Merikangas KR. The genetic epidemiology of alcoholism¹². *Psychol Med.* luty 1990;20(1):11–22.
32. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz RR. Heritability of substance use in the NAS-NRC Twin Registry. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1990;39(1):91–8.
33. Heath AC, Cloninger CR, Martin NG. Testing a model for the genetic structure of personality: a comparison of the personality systems of Cloninger and Eysenck. *J Pers Soc Psychol.* kwiecień 1994;66(4):762–75.
34. Gender differences in mental disorders - ProQuest [Internet]. [cytowane 28 marzec 2021]. Dostępne na: <https://search.proquest.com/openview/207229059fcbf52e396d324427516032/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1286344>
35. Samochowiec A. Addiction pathogenesis in genetic research. tom 2,(nr 1):9–18.
36. Wernicke C, Samochowiec J, Schmidt LG, Winterer G, Smolka M, Kucharska-Mazur J, i in. Polymorphisms in the N-methyl-D-aspartate receptor 1 and 2B subunits are associated with alcoholism-related traits. *Biol Psychiatry.* 1 listopad 2003;54(9):922–8.
37. Enoch M-A, Goldman D. The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Curr Psychiatry Rep.* 1 kwiecień 2001;3(2):144–51.
38. Bouwknecht JA, Hijzen TH, van der Gugten J, Maes RA, Hen R, Olivier B. Ethanol intake is not elevated in male 5-HT(1B) receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol.* 1 wrzesień 2000;403(1–2):95–8.
39. Crabbe JC, Phillips TJ, Feller DJ, Hen R, Wenger CD, Lessov CN, i in. Elevated alcohol consumption in null mutant mice lacking 5-HT1B serotonin receptors. *Nat Genet.* wrzesień 1996;14(1):98–101.

40. Risinger FO, Bormann NM, Oakes RA. Reduced sensitivity to ethanol reward, but not ethanol aversion, in mice lacking 5-HT1B receptors. *Alcohol Clin Exp Res.* listopad 1996;20(8):1401–5.
41. Pina M, Cunningham C. Dopamine D1 but not D2 receptor blockade impairs the development of ethanol-conditioned place preference. W 2012.
42. Phillips TJ, Belknap JK, Buck KJ, Cunningham CL. Genes on mouse chromosomes 2 and 9 determine variation in ethanol consumption. *Mamm Genome Off J Int Mamm Genome Soc.* grudzień 1998;9(12):936–41.
43. Jorgenson E, Thai KK, Hoffmann TJ, Sakoda LC, Kvale MN, Banda Y, i in. Genetic contributors to variation in alcohol consumption vary by race/ethnicity in a large multi-ethnic genome-wide association study. *Mol Psychiatry.* wrzesień 2017;22(9):1359–67.
44. Clarke T-K, Adams MJ, Davies G, Howard DM, Hall LS, Padmanabhan S, i in. Genome-wide association study of alcohol consumption and genetic overlap with other health-related traits in UK Biobank (N=112 117). *Mol Psychiatry.* październik 2017;22(10):1376–84.
45. Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. The National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* listopad 1996;53(11):1022–31.
46. Kostowski W. Podstawowe mechanizmy i teorie uzależnień. :30.
47. Wojnar M. Medyczne aspekty uzależnienia od alkoholu. I. Warszawa; 2017.
48. Szydłarska D. PRACE POGLĄDOWE REVIEW PAPERS. 2015;3.
49. Kobiety i alkohol [Internet]. [cytowane 14 kwiecień 2021]. Dostępne na: <https://www.parpa.pl/index.php/szkody-zdrowotne-i-uzaleznienie/kobiety-i-alkohol>
50. Ciszowski K, Gomółka E, Gawlikowski T, Szpak D, Potoczek A, Boba M. Badanie poziomów czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) i czynnika wzrostu nerwów (NGF) we krwi pacjentów z ostrym zatruciem tlenkiem węgla - obserwacje wstępne. *Przegląd Lek [Internet].* 2016 [cytowane 27 marzec 2021];73(8). Dostępne na: <https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/handle/item/138552>
51. Miller MW. Repeated episodic exposure to ethanol affects neurotrophin content in the forebrain of the mature rat. *Exp Neurol.* wrzesień 2004;189(1):173–81.
52. Gericke CA, Schulte-Herbrüggen O, Arendt T, Hellweg R. Chronic alcohol intoxication in rats leads to a strong but transient increase in NGF levels in distinct brain regions. *J Neural Transm.* 113(7):813–20.
53. Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Kuhn S, Reischies F, Danker-Hopfe H, Schmidt LG, i in. Nerve growth factor in serum is a marker of the stage of alcohol disease. *Neurosci Lett.* 23 maj 2007;419(1):78–82.
54. Heberlein A, Bleich S, Bayerlein K, Frieling H, Gröschl M, Kornhuber J, i in. NGF plasma levels increase due to alcohol intoxication and decrease during withdrawal. *Psychoneuroendocrinology.* sierpień 2008;33(7):999–1003.
55. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, i in. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand.* maj 2017;135(5):373–87.
56. Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk A. Rola czynników biologicznych w etiopatogenezie zaburzeń osobowości typu borderline. *Psychiatr Psychol Klin.* 2012;3(12):141–8.
57. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Developmental origins of adult health and disease: The metabolic role of BDNF from early life to adulthood. *Metabolism.* kwiecień 2018;81:45–51.

58. Lu P, Blesch A, Tuszynski MH. Neurotrophism without neurotropism: BDNF promotes survival but not growth of lesioned corticospinal neurons. *J Comp Neurol.* 436(4):456–70.
59. The role of TrkC receptor and neurotrophin 3 in the development and function [Internet]. [cytowane 14 kwiecień 2021]. Dostępne na: <https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=6616&language=en>
60. Libman-Sokołowska M, Drozdowicz E, Nasierowski T. BDNF as a biomarker in the course and treatment of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2015;49(6):1149–58.
61. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors Chur Switz.* wrzesień 2004;22(3):123–31.
62. See more Anastasia – Instituto Ferreyra [Internet]. [cytowane 28 marzec 2021]. Dostępne na: <http://www.institutoferreyra.org/en/seemoreanastasia/>
63. Respondek M, Buszman E. Regulacja procesu neurogenezy: czynniki wpływające na powstawanie nowych komórek nerwowych w mózgu dorosłych ssaków. *Postepy Hig Med Dosw.* :11.
64. Pandey SC. A Critical Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alcohol Consumption. *Biol Psychiatry.* 15 marzec 2016;79(6):427–9.
65. Most D, Ferguson L, Harris RA. Molecular basis of alcoholism. *Handb Clin Neurol.* 2014;125:89–111.
66. Pandey SC, Sakharkar AJ, Tang L, Zhang H. Potential role of adolescent alcohol exposure-induced amygdaloid histone modifications in anxiety and alcohol intake during adulthood. *Neurobiol Dis.* październik 2015;82:607–19.
67. Bazovkina DV, Kondaurova EM, Tsybko AS, Kovetskaya AI, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. [The Effects of Chronic Alcoholization on the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Receptors in the Brains of Mice Genetically Predisposed to Depressive-Like Behavior]. *Mol Biol (Mosk).* sierpień 2017;51(4):647–55.
68. Zhou L, Xiong J, Ruan C-S, Ruan Y, Liu D, Bao J-J, i in. ProBDNF/p75NTR/sortilin pathway is activated in peripheral blood of patients with alcohol dependence. *Transl Psychiatry* [Internet]. 9 marzec 2018 [cytowane 27 marzec 2021];7. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5843592/>
69. Silva-Peña D, García-Marchena N, Alén F, Araos P, Rivera P, Vargas A, i in. Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats. *Addict Biol.* wrzesień 2019;24(5):1019–33.
70. Logrip ML, Barak S, Wagnault V, Ron D. Corticostriatal BDNF and alcohol addiction. *Brain Res.* 2 grudnia 2015;1628(Pt A):60–7.
71. Markiewicz R, Markiewicz-Gospodarek A, Kozioł M, Szulecka B, Olajossy M, Plech T. Evaluation of the effectiveness of rehabilitation of people diagnosed with schizophrenia using clinical tools, psychological tests, QEEG Biofeedback and the neurotrophic factor BDNF. *Psychiatr Pol.* 31 grudnia 2019;53(6):1275–92.
72. Nubukpo P, Ramoz N, Girard M, Malauzat D, Gorwood P. Determinants of Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor Blood Levels in Patients with Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* lipiec 2017;41(7):1280–7.

73. García-Marchena N, Silva-Peña D, Martín-Velasco AI, Villanúa MÁ, Araos P, Pedraz M, i in. Decreased plasma concentrations of BDNF and IGF-1 in abstinent patients with alcohol use disorders. *PLoS ONE* [Internet]. 6 listopad 2017 [cytowane 19 marzec 2021];12(11). Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673472/>
74. Haun HL, Griffin WC, Lopez MF, Solomon MG, Mulholland PJ, Woodward JJ, i in. Increasing Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in medial prefrontal cortex selectively reduces excessive drinking in ethanol dependent mice. *Neuropharmacology*. 15 wrzesień 2018;140:35–42.
75. Hou L, Guo Y, Lian B, Wang Y, Li C, Wang G, i in. Synaptic Ultrastructure Might Be Involved in HCN1-Related BDNF mRNA in Withdrawal-Anxiety After Ethanol Dependence. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018 [cytowane 19 marzec 2021];9. Dostępne na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2018.00215/full>
76. Joe K-H, Kim Y-K, Kim T-S, Roh S-W, Choi S-W, Kim Y-B, i in. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. listopad 2007;31(11):1833–8.
77. D'Sa C, Dileone RJ, Anderson GM, Sinha R. Serum and plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in abstinent alcoholics and social drinkers. *Alcohol Fayettev N*. maj 2012;46(3):253–9.
78. Costa M-A, Girard M, Dalmay F, Malauzat D. Brain-derived neurotrophic factor serum levels in alcohol-dependent subjects 6 months after alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. listopad 2011;35(11):1966–73.
79. Lee B, Hong R, Lim P, Cho D, Yeom M, Lee S, i in. The ethanolic extract of *Aralia continentalis* ameliorates cognitive deficits via modifications of BDNF expression and anti-inflammatory effects in a rat model of post-traumatic stress disorder. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 8 styczeń 2019 [cytowane 19 marzec 2021];19. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6323859/>
80. Geoffroy H, Noble F. BDNF During Withdrawal. *Vitam Horm*. 2017;104:475–96.
81. Kondaurova EM, Rodnyy AY, Ilchibaeva TV, Tsybko AS, Eremin DV, Antonov YV, i in. Genetic Background Underlying 5-HT1A Receptor Functioning Affects the Response to Fluoxetine. *Int J Mol Sci*. styczeń 2020;21(22):8784.
82. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*. 1 kwiecień 2013;10:43.
83. Filipek A. Cytoszkielek a białka wiążące wapń z rodziny S100. *Kosmos*. 2001;50(3):309–14.
84. Allore R, O'Hanlon D, Price R, Neilson K, Willard HF, Cox DR, i in. Gene encoding the beta subunit of S100 protein is on chromosome 21: implications for Down syndrome. *Science*. 11 marzec 1988;239(4845):1311–3.
85. Schroeter ML, Sacher J, Steiner J, Schoenknecht P, Mueller K. Serum S100B Represents a New Biomarker for Mood Disorders. *Curr Drug Targets*. październik 2013;14(11):1237–48.

86. Klinika Kardiologii Dziecięcej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lesław Szydłowski, Szydłowski L, Matuszek I, Katedra i Zakład Fizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Polska. Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Joanna Lewin-Kowalik, Nowakowska E, Oddział Kardiologii Dziecięcej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Lesław Szydłowski, i in. Serum S100B protein concentration in adolescents with syncope. *Pediatr Med Rodz.* 31 marzec 2016;12(1):69–76.
87. Bielewicz J, Kurzepa J, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H. Markery biochemiczne udaru niedokrwienego mózgu Biochemical markers of ischemic stroke. *Curr Probl Psychiatry.* 1 stycznia 2011;12:488–94.
88. Krzych ŁJ, Czempik PF, Saucha W, Kokocińska D, Knapik P. Serum S100B protein concentration in brain-dead organ donors: a pilot study. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(4):320–3.
89. Mussack T, Biberthaler P, Kanz K-G, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Mutschler W, i in. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* grudzień 2002;30(12):2669–74.
90. Shanmugam N, Kim YS, Lanting L, Natarajan R. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in monocytes by ligation of the receptor for advanced glycation end products. *J Biol Chem.* 12 wrzesień 2003;278(37):34834–44.
91. Kielbiński M, Sołtys Z. Postępy biologii komórki. T. 35. 2008. 3–13 s.
92. Zhang L, Liu W, Alizadeh D, Zhao D, Farrukh O, Lin J, i in. S100B attenuates microglia activation in gliomas: possible role of STAT3 pathway. *Glia.* marzec 2011;59(3):486–98.
93. Yang K, Xie G-R, Hu Y-Q, Mao F-Q, Su L-Y. Association study of astrocyte-derived protein S100B gene polymorphisms with major depressive disorder in Chinese people. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* maj 2009;54(5):312–9.
94. Ambrée O, Bergink V, Grosse L, Alferink J, Drexhage HA, Rothermundt M, i in. S100B Serum Levels Predict Treatment Response in Patients with Melancholic Depression. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 12 wrzesień 2015 [cytowane 16 marzec 2021];19(3). Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4815471/>
95. Roche S, Cassidy F, Zhao C, Badger J, Claffey E, Mooney L, i in. Candidate gene analysis of 21q22: support for S100B as a susceptibility gene for bipolar affective disorder with psychosis. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* 5 grudzień 2007;144B(8):1094–6.
96. Schroeter ML, Steiner J. Elevated serum levels of the glial marker protein S100B are not specific for schizophrenia or mood disorders. *Mol Psychiatry.* marzec 2009;14(3):235–7.
97. Buschert J, Hohoff C, Touma C, Palme R, Rothermundt M, Arolt V, i in. S100B overexpression increases behavioral and neural plasticity in response to the social environment during adolescence. *J Psychiatr Res.* listopad 2013;47(11):1791–9.
98. Rajewska-Rager A, Pawlaczyk M. The role of S100B protein as a potential marker in affective disorder. *Psychiatr Pol.* 2016;50(4):849–57.
99. Brin T, Borucki K, Ambrosch A. The influence of experimental alcohol load and alcohol intoxication on S100B concentrations. *Shock Augusta Ga.* październik 2011;36(4):356–60.

100. Liappas I, Tzavellas EO, Kariyannis C, Piperi C, Schulpis C, Papassotiriou I, i in. Effect of alcohol detoxification on serum S-100B levels of alcohol-dependent individuals. *Vivo Athens Greece*. październik 2006;20(5):675–80.
101. Mabuchi T, Kitagawa K, Kuwabara K, Takasawa K, Ohtsuki T, Xia Z, i in. Phosphorylation of cAMP Response Element-Binding Protein in Hippocampal Neurons as a Protective Response after Exposure to Glutamate In Vitro and Ischemia In Vivo. *J Neurosci*. 1 grudzień 2001;21(23):9204–13.
102. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. październik 2008;88(4):1243–76.
103. Girard M, Malauzat D, Nubukpo P. Serum inflammatory molecules and markers of neuronal damage in alcohol-dependent subjects after withdrawal. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. styczeń 2019;20(1):76–90.
104. Eloma AS, Tucciarone JM, Hayes EM, Bronson BD. Evaluation of the appropriate use of a CIWA-Ar alcohol withdrawal protocol in the general hospital setting. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018;44(4):418–25.
105. Salottolo K, McGuire E, Mains CW, van Doorn EC, Bar-Or D. Occurrence, Predictors, and Prognosis of Alcohol Withdrawal Syndrome and Delirium Tremens Following Traumatic Injury. *Crit Care Med*. maj 2017;45(5):867–74.
106. Saito S, Margosan D, Michailides TJ, Xiao CL. Botrytis californica, a new cryptic species in the B. cinerea species complex causing gray mold in blueberries and table grapes. *Mycologia*. 1 marzec 2016;108(2):330–43.
107. Heberlein A, Muschler M, Wilhelm J, Frieling H, Lenz B, Gröschl M, i in. BDNF and GDNF serum levels in alcohol-dependent patients during withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 16 sierpień 2010;34(6):1060–4.
108. Angelucci F, Brenè S, Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry*. kwiecień 2005;10(4):345–52.
109. Kato T, Fogaça MV, Deyama S, Li X-Y, Fukumoto K, Duman RS. BDNF release and signaling are required for the antidepressant actions of GLYX-13. *Mol Psychiatry*. październik 2018;23(10):2007–17.
110. Bouvier D, Fournier M, Dauphin J-B, Amat F, Ughetto S, Labbé A, i in. Serum S100B determination in the management of pediatric mild traumatic brain injury. *Clin Chem*. lipiec 2012;58(7):1116–22.
111. Gałęcki P, Florkowski A, Zboralski K, Pietras T, Szemraj J, Talarowska M. Psychiatric and psychological complications in obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumonol Alergol Pol*. 1 styczeń 2011;79:26–31.
112. Tran PV, Carlson ES, Fretham SJB, Georgieff MK. Early-Life Iron Deficiency Anemia Alters Neurotrophic Factor Expression and Hippocampal Neuron Differentiation in Male Rats. *J Nutr*. 1 grudzień 2008;138(12):2495–501.
113. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Okamoto T, Umene-Nakano W, Ueda N, Hori H, i in. Serum brain-derived neurotrophic factor levels as a novel biological marker for the activities of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus. *World J Biol Psychiatry*. 1 styczeń 2010;11(2):121–8.
114. Ornell F, Hansen F, Schuch FB, Pezzini Rebelatto F, Tavares AL, Scherer JN, i in. Brain-derived neurotrophic factor in substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 1 grudzień 2018;193:91–103.
115. Khan W, Rana AQ. Dopamine agonist induced compulsive eating behaviour in a Parkinson's disease patient. *Pharm World Sci PWS*. kwiecień 2010;32(2):114–6.

116. Munster BCV, Korevaar JC, Zwinderman AH, Levi M, Wiersinga WJ, Rooij SED. Time-Course of Cytokines During Delirium in Elderly Patients with Hip Fractures. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(9):1704–9.
117. Bienkowski P, Wojnar M, Mierzejewski P, Samochowiec J, Habrat B, Jarema M, i in. Long-term pharmacotherapy aimed at maintaining abstinence or reducing alcohol intake in alcohol-dependent individuals. Guidelines from the Section of Pharmacotherapy of Polish Society for Research on Addictions (PTBU) and the Section of Psychopharmacology of Polish Psychiatric Association (PTP) – 2019 update. *Pharmacother Psychiatry Neurol.* 1 styczeń 2019;35:95–110.

11. Testy przytoczone i stosowane w pracy

11.1 Michigan Alcoholism Screening Test (MAST)

1. Czy uważa Pan/Pani, że pije Pan/Pani w normie (mniej lub tyle co inni)? 2 pkt za "nie"
2. Czy kiedykolwiek wstał Pan/Pani rano po picciu poprzedniego dnia i nie pamiętał Pan/Pani części poprzedniego dnia? 2 pkt za "tak"
3. Czy Pana/Pani małżonka (-ek) rodzice albo ktoś z bliskiej rodziny miał do Pana/Pani żal lub pretensję o picie? 1 pkt za "tak"
4. Czy potrafi Pan/Pani przerwać picie po wypiciu jednego lub dwóch kieliszków? 2 pkt za "nie"
5. Czy miał Pan/Pani kiedyś poczucie winy z powodu picia? 1 pkt za "tak"
6. Czy przyjaciele uważają Pana/Panią za pijącego w normie (mniej lub tyle samo co inni)? 2 pkt za "nie"
7. Czy zawsze potrafi Pan/Pani przerwać picie, kiedy tego Pan/Pani chce? 2 pkt za "nie"
8. Czy kiedykolwiek był Pan/Pani na zebraniu Anonimowych Alkoholików lub podobnego ruchu? 5 pkt za "tak"
9. Czy kiedykolwiek brał Pan/Pani udział w bójce po wypiciu alkoholu? 1 pkt za "tak"
10. Czy Pana/Pani picie było kiedykolwiek przyczyną konfliktów między Panem/Panią a małżonkiem rodzicami albo krewnymi? 2 pkt za "tak"
11. Czy Pana/Pani małżonek albo inny członek rodziny kiedykolwiek zwracał się o pomoc z powodu Pana/Pani picia? 2 pkt za "tak"
12. Czy kiedykolwiek stracił Pan/Pani przyjaciela z powodu picia? 2 pkt za "tak"
13. Czy kiedykolwiek miał Pan/Pani kłopoty w pracy lub szkole z powodu picia? 2 pkt za "tak"
14. Czy kiedykolwiek stracił Pan/Pani pracę z powodu picia? 2 pkt za "tak"

15. Czy kiedykolwiek nie dotrzymał Pan/Pani zobowiązań opuścił dom lub pracę na 2 dni lub więcej z powodu picia alkoholu? 2 pkt za "tak"
16. Czy pije Pan/Pani dość często do południa? 1 pkt za "tak"
17. Czy ktoś powiedział Panu/Pani, że ma Pan/Pani chorą wątrobę (np. marskość)? 2 pkt za "tak"
18. Czy miał Pan/Pani kiedyś po dłuższym picu majaczenie alkoholowe (Delirium tremens) albo silne drżenia mięśniowe, albo słyszał Pan/Pani głosy lub widział rzeczy, których naprawdę tam nie było? 5 pkt za majaczenie alkoholowe, 2 pkt za pozostałe
19. Czy kiedykolwiek zgłaszał się Pan/Pani do kogoś o pomoc z powodu picia? 5 pkt za "tak"
20. Czy kiedykolwiek był Pan/Pani w szpitalu z powodu picia? 5 pkt za "tak"
21. Czy kiedykolwiek był Pan/Pani pacjentem oddziału psychiatrycznego, a picie było przynajmniej częściową przyczyną, dla której tam się Pan/Pani znalazł? 2pkt za "tak"
22. Czy kiedykolwiek zwracał się Pan/Pani do szpitala, poradni lekarza, psychologa lub duchownego z powodu kłopotów emocjonalnych, które przynajmniej częściowo były związane z alkoholem? 2 pkt za "tak"
23. Czy kiedykolwiek był Pan/Pani zatrzymany za jazdę po pijanemu? 2 pkt za każde zatrzymanie
24. Czy był Pan/Pani zatrzymany lub osadzony w areszcie, choćby na kilka godzin z powodu zachowań spowodowanych alkoholem?

Suma punktów : _____

Interpretacja wyników – Jeśli uzyskał Pan/Pani w skali 5 punktów lub więcej – spełnia Pan/Pani kryteria alkoholizmu. – Jeśli uzyskał Pan/Pani 4 punkty – prawdopodobnie jest Pan/Pani alkoholikiem. – Jeśli uzyskał Pan/Pani poniżej trzech punktów prawdopodobnie nie jest Pan/Pani alkoholikiem.

11.2 Test Cage

1. Czy zdarzały się w Twoim życiu takie okresy, kiedy odczuwałeś konieczność ograniczenia swojego picia?
2. Czy zdarzało się, że różne osoby z Twojego otoczenia denerwowały Cię uwagami na temat Twojego picia?
3. Czy zdarzało się, że odczuwałeś wyrzuty sumienia lub wstyd z powodu swojego picia?
4. Czy zdarzało Ci się, że rano po przebudzeniu pierwszą rzeczą było wypicie alkoholu dla uspokojenia lub „postawienia się na nogi”?

Udzielenie co najmniej dwóch twierdzących odpowiedzi na powyższe pytania wskazuje na znaczne prawdopodobieństwo istnienia uzależnienia od alkoholu

11.3 Test Baltimorski

1. Czy pijesz w pracy?
2. Czy Twoje picie wpływa niekorzystnie na życie domowe?
3. Czy pijesz dlatego, że jesteś nieśmiały wobec innych?
4. Czy picie wpłynęło na pogorszenie Twojej opinii w oczach otoczenia?
5. Czy miałeś kiedykolwiek wyrzuty sumienia z powodu picia?
6. Czy miałeś kiedykolwiek kłopoty finansowe na skutek picia?
7. Czy Twoje picie jest powodem zmartwień rodziny?
8. Czy pijąc stałeś się mniej ambitny?
9. Czy odczuwasz potrzebę picia codziennie o tej samej porze?
10. Czy jest Ci obojętne z kim pijesz?
11. Czy po picu jednego dnia odczuwasz potrzebę wypicia nazajutrz?
12. Czy zauważyłeś, że na skutek picia zmniejszyła się Twoja sprawność fizyczna bądź umysłowa?
13. Czy picie wpływa negatywnie na Twoją pracę zawodową, bądź inne działania poza pracą?
14. Czy z powodu picia masz problemy ze snem?
15. Czy pijąc chcesz uciec od kłopotów?
16. Czy zdarza się, że pijesz samotnie?
17. Czy pijąc tracisz pamięć i nie wiesz, gdzie byłeś i co robiłeś?
18. Czy pijesz, aby wzmocnić pewność siebie?
19. Czy w związku z piciem byłeś kiedykolwiek w szpitalu, w izbie wytrzeźwień, ambulatorium itp.?

W ocenie wyników testu uzyskanie jednej twierdzącej odpowiedzi powinno być ostrzeżeniem, że można stać się alkoholikiem. Dwie twierdzące odpowiedzi świadczą

z dużym prawdopodobieństwem o uzależnieniu, natomiast trzy, zdaniem autorów, przemawiają definitywnie za uzależnieniem od alkoholu.

11.4 Test AUDIT

Test składa się z dwóch części, tj. z wywiadu alkoholowego i badania klinicznego.

Część A: wywiad alkoholowy

1. Jak często pije Pan napoje zawierające alkohol?

- (0) nigdy
- (1) raz w miesiącu lub rzadziej
- (2) dwa – cztery razy w miesiącu
- (3) dwa – trzy razy w tygodniu
- (4) cztery lub więcej razy w tygodniu

2. Ile porcji alkoholu wypija Pan w ciągu całego dnia, w którym Pan pije?

- (0) jedną – dwie
- (1) trzy – cztery
- (2) pięć – sześć
- (3) siedem – dziewięć
- (4) dziesięć lub więcej

3. Jak często zdarza się Pani/Panu wypić w ciągu jednego dnia sześć lub więcej porcji?

- (0) jeden – dwa razy
- (1) trzy – cztery razy
- (2) pięć – sześć razy
- (3) siedem – dziewięć razy
- (4) dziesięć lub więcej razy

4. Jak często, w ciągu ostatniego roku miał Pan/i trudności w przerywaniu rozpoczętego picia?

- (0) jeden – dwa razy
- (1) trzy – cztery razy
- (2) pięć – sześć razy
- (3) siedem – dziewięć razy
- (4) dziesięć lub więcej razy

5. Jak często, w ciągu ostatniego roku, zdarzało się Pani/Panu w związku z piciem alkoholu zrobić coś niewłaściwego, co naruszyło przyjęte w Pana środowisku normy postępowania?

- (0) jeden – dwa razy
- (1) trzy – cztery razy
- (2) pięć – sześć razy
- (3) siedem – dziewięć razy
- (4) dziesięć lub więcej razy

6. Jak często, na przestrzeni ostatniego roku, zdarzyło się Pani/Panu wypić rano alkohol dla „odzyskania formy” po wczorajszym picciu?

- (0) jeden – dwa razy
- (1) trzy – cztery razy
- (2) pięć – sześć razy
- (3) siedem – dziewięć razy
- (4) dziesięć lub więcej razy

7. Jak często, na przestrzeni ostatniego roku miał Pan/i wyrzuty sumienia lub poczucie winy w związku z piciem alkoholu?

- (0) jeden – dwa razy
- (1) trzy – cztery razy
- (2) pięć – sześć razy
- (3) siedem – dziewięć razy
- (4) dziesięć lub więcej razy

8. Jak często, na przestrzeni ostatniego roku miał Pan/i trudności z odtworzeniem wydarzeń, jakie miały miejsce podczas picia?

- (0) jeden – dwa razy
- (1) trzy – cztery razy
- (2) pięć – sześć razy
- (3) siedem – dziewięć razy
- (4) dziesięć lub więcej razy

9. Czy kiedykolwiek doznał Pan urazu fizycznego lub spowodował/a uraz u innej osoby, a miało to związek z piciem przez Pana alkoholu?

- (0) nie
- (2) tak, ale nie na przestrzeni ostatniego roku
- (4) tak, w ostatnim roku

10. Czy ktokolwiek z Pana bliskich, przyjaciół, znajomych, a może lekarz czy inny pracownik służby zdrowia interesował się Pana piciem lub sugerował ograniczenie picia alkoholu?

- (0) nie
- (2) tak, ale nie na przestrzeni ostatniego roku
- (4) tak, w ostatnim roku

Suma punktów:.....

Część B : badania kliniczne

Urazy fizyczne

1. Czy doznał Pan urazów głowy po 18 roku życia?

- (3) tak
- (0) nie

2. Czy doznał Pan jakiegokolwiek złamania kości po 18 roku życia?

- (3) tak
- (0) nie

Badanie fizykalne

3. Zaczerwienienie spojówek

- (0) nie stwierdza się
- (1) słabo nasilone
- (2) średnio nasilone
- (3) znacznie nasilone

4. Odbiegające od normy unaczynienie skóry
- (0) nie stwierdza się
 - (1) słabo nasilone
 - (2) średnio nasilone
 - (3) znacznie nasilone
5. Drżenie rąk
- (0) nie stwierdza się
 - (1) słabo nasilone
 - (2) średnio nasilone
 - (3) znacznie nasilone
6. Drżenie języka
- (0) nie stwierdza się
 - (1) słabo nasilone
 - (2) średnio nasilone
 - (3) znacznie nasilone
7. Powiększenie wątroby
- (0) nie stwierdza się
 - (1) słabo nasilone
 - (2) średnio nasilone
 - (3) znacznie nasilone
8. Wartości gamma-glutamylo-transferazy
- (0) poniżej średniej wartości normy (< 30 JU/l)
 - (1) powyżej średniej wartości normy (30-50 JU/l)
 - (3) powyżej normy (> 50 JU/l)

Suma punktów:

Interpretacja wyników:

- Osoby, które uzyskały 8 lub więcej punktów wymagają dodatkowych badań diagnostycznych.
- Osoby, które mają podwyższone wyniki w trzech pierwszych skalach, przy niepodwyższonych wynikach w pozostałych, uznaje się za osoby pijące w sposób ryzykowny.
- Podwyższone wyniki w skalach 4-6 pozwalają podejrzewać uzależnienie.
- Podwyższone wyniki w pozostałych skalach przemawiają za piciem szkodliwym.

11.5 Karty Mortona Jellinka

Objawy i etapy alkoholizmu u kobiet

Czy zdarzył ci się kiedykolwiek któryś z poniższych objawów :

Faza ostrzegawcza (objawów zwiastunowych)

1. Wzrost tolerancji (musiałaś wypić więcej aby osiągnąć taki sam skutek)?
2. Niechęć do rozmów o piciu?
3. Przekonanie, że kobiety, które więcej piją są gorsze od mężczyzn?
4. Zmiany osobowości podczas picia?
5. Intensywniejsze picie tuż przed miesiączką?
6. Poczucie większej inteligencji i bystrości podczas picia?
7. Poczucie „nadwrażliwości”?

Wczesne stadium

8. Okresy abstynencji (okresy kiedy postanawiałaś nie pić)?
9. Uwagi ze strony innych osób dotyczące twojego picia?
10. Racjonalizacja picia (znajdowanie wymówek)?
11. Chwilowe utraty pamięci (przerwy w życiorysie, okresy, których nie pamiętasz) podczas picia?
12. Niewyjaśnione stłuczenia i zranienia?
13. Picie w perspektywie stanięcia przed nową sytuacją?

Stadium środkowe

14. Zaniedbywanie jedzenia?
15. Zabezpieczenie dostępu do alkoholu (chowanie zapasów)?
16. Użalanie się nad sobą (litowanie się nad sobą)?
17. Pretensje wobec otoczenia?
18. Nadmierny liberalizm lub niedbały stosunek do dzieci wynikający z poczucia winy wywołanego piciem?
19. Picie w celu poprawy nastroju, z równoczesnym poczuciem , że nastrój uległ obniżeniu?
20. Uwagi ze strony innych, że możesz „nie być alkoholiczką”?

- 21. Picie na zapas – picie przed okazją do picia lub „dopijanie” – picie po okazji do picia?
- 22. Picie mniej lub bardziej ciągle przez co najmniej 18 godzin?

Stadium późne

- 23. Rozpoczynanie dnia od picia alkoholu?
- 24. Tremor (drżenie rąk)?
- 25. Spadek tolerancji na alkohol (uczucie i postępowanie jakby było się pijanym po jednym kieliszku)?
- 26. Picie ukradkiem?
- 27. Picie zachłanne?
- 28. Długotrwałe wyrzuty sumienia?
- 29. Obniżenie wartości osobistych związków?
- 30. Noszenie alkoholu w torebce?

Objawy i etapy alkoholizmu u mężczyzn

Czy zdarzył ci się kiedykolwiek któryś z poniższych objawów:

Faza ostrzegawcza (objawów zwiastunowych)

- 1. Wzrost tolerancji (musiałeś wypić więcej aby osiągnąć taki sam skutek)?
- 2. Chwilowa utrata pamięci („przerwy w życiorysie”, okresy w których robiłeś coś, czego nie pamiętasz)?
- 3. Ukradkowe picie kiedy nikt nie patrzył?
- 4. Myślenie o piciu (na przykład podczas pracy itd.)?
- 5. Szybkie picie (w celu szybkiego upicia się)?
- 6. Unikanie rozmów o piciu ponieważ czujesz się wtedy niezręcznie?
- 7. Zaburzenia pamięci (nie możesz sobie przypomnieć co powiedziałeś ani tego co robiłeś)?

Faza krytyczna (ostra)

- 8. Utrata kontroli (nie można przewidzieć jak dużo wypijesz)?
- 9. Usprawiedliwianie (znajdywanie wymówek dla picia)?
- 10. Uwagi ze strony innych osób dotyczące twojego picia?

11. Niekontrolowane wydawanie pieniędzy?
12. Agresja (słowna lub fizyczna)?
13. Wyrzuty sumienia (poczucie winy lub depresja w związku z piciem)?
14. Okresy abstynencji (okresy kiedy postanawiasz nie pić)?
15. Zmiana sposobu picia (zmiana rodzaju lub marki alkoholu)?
16. Utrata przyjaciół lub konflikty z nimi, które można uzasadnić piciem alkoholu?
17. Utrata pracy lub problemy w pracy związane z piciem?
18. Porzucanie hobby i zainteresowań, spędzanie tego czasu na piciu?
19. Próby podjęcia jakiegoś leczenia w związku z piciem?
20. Liczne pretensje wobec otoczenia?
21. „Ucieczki” (przeprowadzanie się lub zmiana grona przyjaciół, aby „rozpocząć od nowa”)?
22. Zabezpieczanie dostępu do alkoholu (ukrywanie zapasów)?
23. Picie rano (lub przed pójściem do pracy)?

Faza przewlekła

24. Picie mniej lub bardziej ciągle przez co najmniej 18 godzin („ciąg”)?
25. Robienie rzeczy stanowiących pogwałcenie własnych zasad etycznych i moralnych?
26. Nieprawidłowe lub splątane myślenie, słyszenie nieistniejących głosów lub brak orientacji w czasie i miejscu
27. Spadek tolerancji (czucie się i zachowanie jak po pijanemu po jednym kieliszku)?
28. Trudne do sprecyzowania lęki i obawy?
29. Tremor (drżenie rąk)?
30. Poczucie beznadziejności lub myśli samobójcze

11.6 Skala CIWA-AR

Pacjent _____ Data _____ Godzina _____
 Tętno (mierzone przez 1 min) _____ Ciśnienie tętnicze _____

	0 – bez nudności i wymiotów
	1 – niezbyt nasilone nudności, bez wymiotów
	2
	3
nudności i wymioty (na podstawie obserwacji)	4 – nawracające nudności
	5
	6
	7 – ciągłe nudności, częste skurcze perystaltyczne i wymioty
	0 – nieuchwytnie
	1 – wyczuwalne w opuszkach palców za pomocą dotyku
	2
	3
drżenie (na podstawie obserwacji; chory w pozycji z wyciągniętymi przed siebie ramionami i rozstawionymi palcami)	4 – zauważalne przy wyciągniętych rękach
	5
	6
	7 – wybitnie nasilone, widoczne nawet bez wyciągniętych rąk
potliwość (na podstawie obserwacji)	0 – nie stwierdzono

	1 – zauważalne pocenie się, dłonie wilgotne
	2
	3
	4 – krople potu na czole
	5
	6
	7 – zlewne poty
	0 – zachowanie swobodne
	1 – nieznaczny lęk
	2
	3
lęk (na podstawie obserwacji; należy zapytać pacjenta, czy odczuwa niepokój)	4 – wyraźny lęk, czujny
	5
	6
	7 – w stanie paniki, jak w ciężkim majaczeniu lub ostrej schizofrenii
	0 – stosowne do okoliczności
	1 – nieznacznie wzmożone
	2
	3
pobudzenie ruchowe (na podstawie obserwacji)	4 – znaczne pobudzenie i niepokój manipulacyjny
	5
	6

	7 – chory biega po pokoju podczas badania lub cały czas walczy z otoczeniem
	0 – nie występują
	1 – wrażenia czuciowe jw., o niewielkim nasileniu
	2 – wrażenia czuciowe jw., o miernym nasileniu
zaburzenia czuciowe (zapytać o świąd, drętwienie, pieczenie, a także o wrażenie pełzania robaków pod skórą)	3 – dotkliwe wrażenia czuciowe
	4 – sporadyczne omamy czuciowe
	5 – żywe omamy czuciowe
	6 – skrajnie nasilone omamy czuciowe
	7 – ciągłe omamy czuciowe
	0 – nie stwierdzono
	1 – niewielka nadwrażliwość na bodźce dźwiękowe
	2 – nadwrażliwość na bodźce dźwiękowe o miernym nasileniu
zaburzenia słuchowe (na podstawie obserwacji; należy zapytać pacjenta, czy dźwięki, które słyszy, wydają mu się głośniejsze lub ostrzejsze niż zwykle; czy słyszy coś, co go drażni lub przeraża; czy słyszy głosy, których pochodzenia nie można uzasadnić w sposób naturalny)	3 – nadmierna reaktywność
	4 – sporadyczne omamy słuchowe
	5 – żywe omamy słuchowe
	6 – skrajnie nasilone omamy słuchowe

	7 – ciągłe omamy słuchowe
	0 – nie stwierdzono
	1 – niewielka nadwrażliwość
	2 – nadwrażliwość o miernym nasileniu
	3 – wyraźna nadwrażliwość
zaburzenia wzrokowe (na podstawie obserwacji; należy zapytać pacjenta, czy światło w pomieszczeniu nie jest zbyt ostre; czy barwa oświetlenia wydaje mu się inna niż zwykle; czy widzi coś, co go niepokoi albo czego obecności nie można uzasadnić)	4 – sporadyczne omamy wzrokowe
	5 – żywe omamy wzrokowe
	6 – wybitnie nasilone omamy wzrokowe
	7 – ciągłe omamy wzrokowe
	0 – nie występuje
	1 – bardzo łagodny
	2 – łagodny
	3 – umiarkowany
ból głowy, ucisk w głowie (należy zapytać pacjenta, czy odczuwa ból lub ma wrażenia obręczy wokół głowy)	4 – umiarkowanie nasilony
	5 – silny
	6 – bardzo silny
	7 – skrajnie nasilony
	0 – w pełni zorientowany, wykonuje seryjne dodawanie
orientacja i zaburzenia przytomności (należy zapytać pacjenta o aktualną datę oraz czy wie, gdzie się znajduje i kim są otaczające go osoby)	1 – nie jest pewien daty lub nie radzi sobie z seryjnym dodawaniem

2 – popełnia omyłkę
w dacie o nie więcej niż
2 dni

3 – popełnia omyłkę
w dacie o więcej niż 2 dni

4 – nieprawidłowa
orientacja co do miejsca
i osób

Sumaryczna punktacja w skali CIWA-Ar _____
(maksymalna możliwa punktacja wynosi 67 pkt)

Osoba wypełniająca _____

12. Załączniki

12.1 Formularz zgody – grupa badana

INFORMACJA DLA PACJENTA ORAZ FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY

Dokonana zostanie szczegółowa ocena Państwa stanu somatycznego i psychicznego przed przyjęciem do szpitala oraz po zakończeniu leczenia szpitalnego, a także oznaczenia biochemiczne w surowicy krwi. Pozwoli to ocenić Państwa stan somatyczny i psychiczny przed i po leczeniu szpitalnym zespołu abstynencyjnego. W tym celu w 1 i 7 dobie leczenia szpitalnego zostaną oznaczone w surowicy krwi stężenia: proBDNF, mBDNF, białko s100B oraz homocysteina. Oznaczenia będą wykonywane w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii UM w Poznaniu. U każdego chorego na początku i końcu obserwacji szpitalnej zostanie wykonany test CIWA-AR (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised), celem oceny ciężkości zespołu abstynencyjnego.

W badaniu zastosowane zostaną również testy badające wybiórcze sprawności poznawcze: Test Łączenia Punktów A i B (Trial Making Test – TMT) oraz Test Stroopa (Color-Word Interference Test).

Badanie jest dobrowolne i istnieje możliwość wycofania się przez Panią (Pana) z niego na każdym etapie jego trwania z prawem dalszego leczenia szpitalnego.

Badanie naukowe objęte jest polisą OC UMP obejmującą działalność naukową badaczy zatrudnionych w UMP, polisą OC szpitala oraz polisą OC badacza.

Badanie gwarantuje poufność danych osobowych.

Podczas leczenia podlegać będzie Pani/Pan szczegółowemu nadzorowi zarówno stanu psychicznego, jak i somatycznego.

ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w tym badaniu.

Nazwisko i imię badanego

Data

Podpis

Nazwisko i imię lekarza –

Data –

Podpis –

12.2 Formularz zgody – grupa kontrolna

FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY – GRUPA KONTROLNA

Badanie ma na celu porównanie parametrów biochemicznych w surowicy krwi osób zdrowych z osobami w zespole abstynencyjnym zakwalifikowanymi do badania pt. „Czynniki neurotroficzne i neurodegeneracyjne u pacjentów z abstynencyjnym zespołem alkoholowym”. W tym celu zostaną oznaczone w surowicy krwi stężenia: proBDNF, mBDNF, białko s100B oraz homocysteina. Oznaczenia będą wykonywane w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii UM w Poznaniu.

Badanie jest dobrowolne i istnieje możliwość wycofania się przez Panią (Pana) z niego na każdym etapie jego trwania z prawem dalszego leczenia szpitalnego.

Badanie naukowe objęte jest polisą OC UMP obejmującą działalność naukową badaczy i zatrudnionych UMP, polisą OC szpitala oraz polisą OC badacza. Badanie gwarantuje poufność danych osobowych.

ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w tym badaniu.

Nazwisko i imię badanego

Data

Podpis

Nazwisko i imię lekarza –

Data –

Podpis –

12.3 Formularz zgody na przetwarzanie danych osobowych

Imię i nazwisko osoby badanej

.....

OŚWIADCZENIE BADANEGO – zgoda na przetwarzanie danych

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych zgodnie z art. 24 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (tekst jednolity: Dz. U. Z 2016 poz. 922 z późn. zm.) w zakresie niezbędnym do realizacji projektu badawczego pt. pt. **„Czynniki neurotropowe i neurodegeneracyjne u pacjentów z abstynencyjnym zespołem alkoholowym”**.

Rozumiem, że posiadam prawo do dostępu do treści swoich danych oraz mam możliwość ich poprawiania.

.....
podpis badacza

.....
podpis badanego

....., data

12.4 Informacja o ubezpieczeniu

Imię i nazwisko osoby badanej

.....

OŚWIADCZENIE BADANEGO – zgoda na przyjęcie warunków ubezpieczenia

Niniejszym oświadczam, że zostałem/am szczegółowo poinformowany/na o warunkach ubezpieczenia mojego udziału w badaniu pt. **„Czynniki neurotropowe i neurodegeneracyjne u pacjentów z abstynencyjnym zespołem alkoholowym”** i przyjmuję te warunki.

.....

podpis badacza

.....

podpis badanego

....., data

12.5 Zgoda Komisji Bioetycznej

Numer ewidencyjny wniosku (wypełnia Sekretariat Komisji Bioetycznej):

426/18

UWAGA: Prosimy o wypełnienie wniosku używając (w miejscu kropek) pogrubionej czcionki **Times New Roman** wielkość 11 pkt.

**WNIOSEK DO KOMISJI BIOETYCZNEJ PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. K. MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU O WYRAŻENIE OPINII O PROJEKCIE
EKSPERYMENTU MEDYCZNEGO / BADAŃ NAUKOWYCH BEDĄCYCH PODSTAWĄ
PRZEWODU DOKTORSKIEGO LUB HABILITACYJNEGO PRZEPROWADZANEGO W UMP**

Sekretariat Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

05.04.2018

1. Data złożenia wniosku (wypełnia sekretariat KB): mgr inż. Barbara Undrych
tel. 61 854 62 51
mail: bundrych@ump.edu.pl
2. Nazwa i adres jednostki, w której będzie prowadzone badanie:
Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Centrum Zdrowia Psychicznego przy Centrum Medycznym HCP im Jana Pawła II.
3. Kierownik jednostki, w której będzie prowadzone badanie:
Prof. dr hab. n. med. Filip Rybakowski
4. W przypadku przewodu doktorskiego - imię, nazwisko, tytuł naukowy, specjalizacja promotora: dr
hab. n. med. Agnieszka Permoda-Osip - specjalista psychiatrii
5. Imię i nazwisko wnioskodawcy, tytuł zawodowy lub stopień naukowy:
lek. med. Marta Malinowska-Kubiak - specjalista psychiatrii
6. Członkowie zespołu badawczego (jeżeli dotyczy)
dr. Maria Skibińska
Lek. med. Przemysław Osip - specjalista neurologii
Mgr Beata Kazimierska - psycholog
7. Miejsce zatrudnienia wnioskodawcy:
Centrum Zdrowia Psychicznego przy Centrum Medycznym HCP im Jana Pawła II
8. Dane kontaktowe wnioskodawcy (e-mail/ telefon): 605277098
9. Tytuł projektu:
Czynniki neurotrofowe i neurodegeneracyjne u pacjentów z abstynencyjnym zespołem alkoholowym.
10. Szczegółowy opis projektu i uzasadnienie co do jego celowości i wykonalności:
w załączeniu
11. Informacja o warunkach ubezpieczenia osób mających uczestniczyć w eksperymencie medycznym
... Ubezpieczenie szpitalne

INFORMACJA O BADANIACH

Temat badania: Czynniki neurotropowe i neurodegeneracyjne u pacjentów z abstynencyjnym zespołem alkoholowym.

Założenia

Majaczenie alkoholowe (delirium tremens, MA) jest stanem zaburzeń świadomości z iluzjami, omamami oraz urojeniami trwającymi do około tygodnia. Często towarzyszą mu zaburzenia vegetatywne i inne objawy somatyczne. Jest spowodowany nagłym odstawieniem lub zmniejszeniem dawki spożywanego alkoholu. Mechanizm powstawania MA nie jest w pełni poznany. Istnieją udokumentowane hipotezy o wpływie chorób somatycznych, w tym zaburzeń sercowo-naczyniowych, chorób wątroby, urazów głowy oraz zapalenia płuc i oskrzeli na występowanie, długość i intensywność majaczenia alkoholowego. Za istotny mechanizm etiopatogenetyczny MA uznaje się zjawisko rozniecania (kindlingu) struktur podkorowych.

W literaturze przedmiotu ukazał się artykuł opisujący zmiany stężeń neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF, z ang. brain-derived neurotrophic factor) w przebiegu majaczenia alkoholowego. Badanie to sugeruje, że przewlekły alkoholizm prowadzi do obniżenia poziomu BDNF, a u pacjentów z bardzo niskim jego stężeniem powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia majaczenia alkoholowego. Badanie wykazało również wzrost poziomu BDNF po szybkiej detoksykacji alkoholowej.

Białko S100B bierze udział w regulacji metabolizmu komórek centralnego układu nerwowego, ich proliferacji oraz w wewnątrzkomórkowym przekazywaniu sygnałów. W stężeniach nanomolarnych pobudza ono wzrost i różnicowanie neuronów i astrocytów, zmniejszając uszkodzenia wywołane stresem, w stężeniach mikromolarnych działa niekorzystnie, stymulując apoptozę neuronów, produkcję czynników prozapalnych oraz wydzielanie czynnika martwicy guza TNF-alfa (tumor necrosis factor alfa) przez komórki mikrogleju. Wedekind i wsp. (2011) opisali istotnie statystyczny spadek poziomu białka S100B i homocysteiny u pacjentów w trakcie szybkiej detoksykacji alkoholowej. Kobiety wykazały tendencję do bardziej intensywnego spadku poziomu S100B w surowicy w porównaniu do mężczyzn w 5 dniu ($p = 0.06$).

Neurobiologia uzależnienia od alkoholu jest nadal nieznana pomimo dużego odsetka chorych z problemem alkoholowym. Wydaje się, że za etiologię może odpowiadać zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami neurotropowymi i neurodegeneracyjnymi.

Celem badania będzie ocena poziomu homocysteiny, proBDNF i białka S100B jako czynników neurodegeneracyjnych w porównaniu do mBDNF – białka neuroprotekcijnego.

Grupa badana

Grupa badana będzie złożona z 60 chorych z alkoholowym zespołem abstynencyjnym (AZA) z czego 30 osób z rozpoznaniem majaczenia alkoholowego. Grupa zostanie odpowiednio dobrana pod względem płci i wieku. Grupa badanych chorych będzie złożona z pacjentów hospitalizowanych w Centrum Zdrowia Psychicznego przy Centrum Medycznym HCP im. Św. Jana Pawła II w Poznaniu.

W badaniu zaprojektowano również udział grupy kontrolnej (60 zdrowych osób), dobranej pod względem płci i wieku do osób zakwalifikowanych do badania.

U wszystkich pacjentów dokonana zostanie szczegółowa ocena stanu somatycznego i psychicznego w 1 i 7 dobie leczenia szpitalnego. Również w tych przedziałach czasowych zostaną oznaczone w surowicy krwi stężenia: proBDNF, mBDNF, białko s100B oraz homocysteina. Oznaczenia będą wykonywane w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii UM w Poznaniu. U każdego chorego na początku i końcu obserwacji szpitalnej zostanie wykonany test CIWA-AR (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, Revised.), celem oceny ciężkości zespołu abstynencyjnego.

W badaniu zastosowane zostaną również testy badające wybiórcze sprawności poznawcze: Test Łączenia Punktów A i B (Trial Making Test – TMT), oraz Test Stroopa (Color-Word Interference Test).

Przewidywany okres przeprowadzenia badań: kwiecień 2018 – maj 2019

12. Dane o spodziewanych korzyściach leczniczych, poznawczych lub innych korzyściach dla osób poddanych eksperymentowi medycznemu

Próba wyjaśnienia mechanizmów powstawania uzależnienia od
alkoholu.....

13. Do wniosku załącza się:

- a) projekt eksperymentu medycznego, w tym założenia badań, metody, opis grupy badanej (wiek, płeć, stan zdrowia, liczebność grupy), przewidywany okres prowadzenia badań;
- b) wzór ogłoszenia o naborze do badań, jeżeli dotyczy;
- c) formularz informacji dla pacjenta/ochotnika (odrębny dla badań genetycznych);
- d) formularz świadomej zgody pacjenta/ochotnika lub jego przedstawiciela ustawowego (odrębny dla badań genetycznych);
- e) ☒ podpisane przez badacza zobowiązanie do uzyskania świadomej zgody od wszystkich badanych (pacjentów/uczestników badania) lub ich przedstawicieli ustawowych;
- f) wzór oświadczenia o przyjęciu warunków ubezpieczenia składanego przez osobę poddaną eksperymentowi medycznemu;
- g) wzór oświadczenia składanego przez osobę poddaną eksperymentowi medycznemu, w którym wyraża ona zgodę na przetwarzanie danych;

Kierownik jednostki organizacyjnej,
w której zatrudniony jest promotor
(dot. przewodu doktorskiego)

KIEROWNIK
Kliniki Psychiatrii Dorosłych
dr hab. Filip Rybakowski
podpis, pieczęć

Kierownik jednostki organizacyjnej,
w której będzie prowadzone badanie

KIEROWNIK
Kliniki Psychiatrii Dorosłych
prof. dr hab. Filip Rybakowski
podpis, pieczęć

Wnioskodawca

2401641
ORDYNATOR ODDZIAŁU
PODWÓJNEJ DIAGNOZY I LECZENIA UZALEŻNIEŃ
Marta Malinowska-Kubiak
Lekarz
Specjalista Psychiatrii
podpis, pieczęć

Promotor
(dot. przewodu doktorskiego)

dr hab. n. med. Agnieszka Perlewska-Łabęda
podpis, pieczęć

Dyrektor Szpitala

VICE PRZESZARZADU
dr n. med. Joanna Bieńko
podpis, pieczęć

