

Aktywność niektórych enzymów metabolizujących aminy biogenne w 1 i 2 typie alkoholizmu wg Cloningera

ANDRZEJ BIDZIŃSKI¹, BOGUSŁAW HABRAT², MIROŚLAWA HAUPTMANN¹, ANNA RODE¹

Z Zakładu Biochemii¹ i II Kliniki Psychiatrycznej² IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE U 32 osób uzależnionych od alkoholu (25 mężczyzn i 7 kobiet) wykonano oznaczenia aktywności płytkowej monoaminoooksydazy (MAO), osoczowej b-hydroksylazy dopaminy (DBH) i kinetycznych parametrów krwinkowego transportu choliny. Jedyнным parametrem znamienne różnicującym grupę uzależnionych od grupy osób zdrowych była obniżona u osób uzależnionych aktywność MAO. Dotyczyło to zarówno mężczyzn, jak i kobiet i nie różnicowało Cloningerowskich typów uzależnienia 1 i 2. Oba typy uzależnienia różnicował natomiast iloraz aktywności MAO/DBH - znamienne wyższy w grupie osób z uzależnieniem typu 1.

Słowa kluczowe: Klasyfikacja alkoholizmu - MAO - DBH

Zaproponowana przez Cloningera (6) typologia alkoholizmu przyczyniła się w znacznym stopniu do uporządkowania wiedzy o uzależnieniu od alkoholu. W miarę jednak postępu badań stawało się jasne, że zarówno kryteria jak i bezwzględna dychotomiczność tego podziału nie są bezdyskusyjne (7,17). Równolegle z wprowadzaniem podziału na typ 1 i typ 2 uzależnienia prowadzono poszukiwania wskaźników metabolicznych, które mogłyby z jednej strony wspierać przyporządkowanie przypadku do jednej z grup, a z drugiej być pomocą w próbach wyjaśnienia patomechanizmów i patogenezy alkoholizmu. W pierwszym rzędzie sięgnięto tu do badań nad aktywnością płytkowej monoaminoooksydazy (MAO) - enzymu, którego obniżona aktywność wiązana jest od wielu lat z niektórymi wariantami lub zaburzeniami osobowości (szczególnie z osobowością antyspołeczną) i szeregiem zaburzeń psychicznych (4,5). Z dotychczasowych w tym względzie ustaleń wynika, że aktywność płytkowej MAO u osób uzależnionych od alkoholu jest w sposób istotny obniżona (8,10,11,13), chociaż istnieją również doniesienia przeciwne (18). Nie ma też zgody, czy zjawisko to dotyczy

głównie uzależnienia typu 1 (8), czy też obu typów (19).

CEL PRACY

Ponieważ podział ten opiera się między innymi o różnicowanie pomiędzy osobowością antyspołeczną a osobowością o charakterze depresyjnym, postanowiliśmy przebadac u osób uzależnionych od alkoholu te obwodowe parametry biochemiczne, które w dotychczasowych badaniach prowadzonych w naszym ośrodku okazały się (w różnym zresztą stopniu) przydatne w charakteryzowaniu chorych z depresją endogenną, a mianowicie: aktywności płytkowej monoaminoooksydazy (14), osoczowej b-hydroksylazy dopaminy (DBH) (15), współczynnika aktywności MAO/DBH (16), oraz parametrów kinetycznych transportu choliny w erytrocytach (2).

OSOBY BADANE

Badaniami objęto 32 osoby z alkoholowym zespołem abstynencyjnym niepowikłanym, detoksykowane w II Klinice Psychiatrycznej IPiN. W grupie znajdowało się 25 mężczyzn i 7 kobiet. Średni wiek badanych wynosił 39.6 ± 8.9 lat. Na podstawie kryteriów klinicznych 23

mężczyzn i 1 kobietę z tej grupy przyporządkowano typowi 2 alkoholizmu wg Cloningera, 6 kobiet i 2 mężczyzn zakwalifikowano jako typ 1.

Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy. Liczebność tej grupy ulega stałemu powiększeniu w miarę kontynuowania badań, stąd różne liczebności grupy kontrolnej przy analizie poszczególnych parametrów.

METODY

Krew do badań pobierano pomiędzy godziną 8 a 9 rano w pierwszej lub drugiej dobie pobytu w szpitalu. Parametry kinetyczne transportu choliny w erytrocytach wyznaczano radioizotopową metodą Martina (9) z modyfikacjami opisanymi uprzednio (1). Stałą powinowactwa (K_m) wyrażano w mmolach/L a szybkość maksymalną (V_{max}) w mmolach/L wody komórkowej/min. Aktywność MAO w płytkach oznaczano metodą Bonda i Cundalla (3) z zastosowaniem ^{14}C -tyraminy jako substratu, aktywność enzymu wyrażano w nmolach utlenionej tyraminy na mg białka płytek w czasie 30 minut. Aktywność DBH w osoczu oznaczano metodą Nagatsu i Udenfrienda (12), aktywność enzymu wyrażano w mmolach oktopaminy wytworzonej na minutę w przeliczeniu na litr osocza.

Statystycznej oceny wyników dokonywano przy użyciu testu t Studenta.

Tabela 1. Średnie wartości K_m i V_{max} ($\pm SD$) krwinkowego transportu choliny oraz współczynnik korelacji Pearsona (R) pomiędzy nimi u osób zdrowych i uzależnionych od alkoholu.

Grupa	n	K_m	V_m	R
Zdrowi (M)	21	8.68 ± 1.69	0.357 ± 0.137	$+0.42^1$
Zdrowi (K)	14	8.59 ± 1.31	0.387 ± 0.114	$+0.61^2$
Zdrowi (R)	35	8.65 ± 1.53	0.369 ± 0.127	$+0.473$
Uzależnieni (M)	25	9.49 ± 4.25	0.365 ± 0.220	$+0.84^4$
Uzależnieni (K)	7	8.14 ± 1.51	0.285 ± 0.095	-0.08
Uzależnieni (R)	32	9.20 ± 3.84	0.348 ± 0.201	$+0.81^4$
Uzależnieni Typ 1	8	7.97 ± 1.48	0.279 ± 0.082	-0.03
Uzależnieni Typ 2	24	9.61 ± 4.31	0.371 ± 0.224	$+0.84^4$

M= mężczyźni; K= kobiety; R= (M+K);

Istotność statystyczna: $^1p=0.05$; $^2p=0.02$; $^3p=0.04$; $^4p=0.0001$

WYNIKI

Zestawienie wartości parametrów kinetycznych transportu choliny w grupie kontrolnej i u osób uzależnionych od alkoholu znajduje się w tabeli 1.

Jak wynika z tabeli, parametry te nie różnicują grupy uzależnionych od osób zdrowych ani też uzależnienia typu 1 od 2. Uwagę zwraca jedynie wysoce znamienna korelacja pomiędzy K_m i V_{max} w grupie uzależnionych typ 2 i jej brak w grupie zakwalifikowanej jako typ 1.

Średnie aktywności MAO, DBH i współczynnika MAO/DBH w badanych grupach zestawione zostały w tabeli 2.

Łączną analizę statystyczną dla kobiet i mężczyzn przeprowadzono wyłącznie w odniesieniu do współczynnika MAO/DBH, który nie jest znamienne różny u obu płci w grupie osób zdrowych. Wprawdzie różnica w aktywności DBH u zdrowych mężczyzn i kobiet również nie jest statystycznie znamienna, ale znajduje się na granicy znamienności ($p=0.06$), co przy znacznej przewadze ilościowej mężczyzn w grupie uzależnionych uzasadnia traktowanie obu płci rozdzielnie.

Zestawione w tabeli 2 wyniki wskazują, że aktywność MAO jest znamienne niższa zarówno w grupie uzależnionych mężczyzn, jak i kobiet, w odniesieniu do osób zdrowych, i praktycznie identyczna w obu typach uzależnienia.

Tablica 2. Średnie aktywności MAO, DBH oraz współczynnika MAO/DBH (\pm SD) u osób zdrowych i uzależnionych od alkoholu.

Grupa	n	MAO	n	DBH	n	MAO/DBH
Zdrowi (M)	26	16.34 \pm 5.56 ^{1,2}	30	19.63 \pm 14.99	20	1.40 \pm 1.37
Zdrowi (K)	25	23.09 \pm 7.05 ^{1,3}	31	28.34 \pm 19.64	20	1.62 \pm 1.91
Zdrowi (R)					40	1.51 \pm 1.65
Uzależnieni (M)	25	10.70 \pm 4.90 ²	24	15.32 \pm 8.53	24	2.20 \pm 4.41
Uzależnieni (K)	7	11.21 \pm 5.94 ³	7	15.59 \pm 16.50	7	4.09 \pm 4.49
Uzależnieni (R)					31	2.62 \pm 4.52
Uzależnieni Typ 1	8	11.42 \pm 5.67	8	11.91 \pm 15.37	8	5.55 \pm 5.88 ⁴
Uzależnieni Typ 2	24	10.61 \pm 4.93	23	16.59 \pm 8.32	23	1.61 \pm 3.56 ⁴

M= mężczyźni; K= kobiety; R= (M+K);

Istotność statystyczna: ¹p= 0.0001; ²p= 0.0004; ³p=0.0003; ⁴p= 0.03

Parametrem różnicującym w sposób znamieny oba typy uzależnień jest natomiast wskaźnik aktywności MAO/DBH - wyraźnie podwyższony w grupie sklasyfikowanej jako typ 1.

OMÓWIENIE I WNIOSKI

Uzyskane przez nas wyniki są zgodne z licznymi doniesieniami o obniżonej aktywności płytkowej MAO w grupie osób uzależnionych od alkoholu (8,10,11,13,19). Z naszych badań wynika jednak, że zjawisko to odnosi się zarówno do uzależnionych mężczyzn jak i kobiet i nie różnicuje uzależnienia typu 1 od typu 2. Obserwacje te pozostają w zgodzie z wynikami uzyskanymi przez Yates'a i wsp. (19), choć czyniono również sugestie, że obniżona aktywność MAO dotyczy przede wszystkim uzależnienia typu 2 (8). Źródła licznych rozbieżności w wynikach badań nad związkami aktywności MAO z alkoholizmem mogą być trojaki. Po pierwsze - związane być mogą z różnicami w metodyce samego oznaczenia enzymu (przy użyciu rozmaitych substratów, od benzylaminy przez tyraminę do tryptaminy oraz przy różnym sposobie wyrażania aktywności enzymu, na mg białka płytkowego lub na 10⁹ płytek). Po drugie - mogą wiązać się z różnym stadium eliminacji alkoholu z organizmu osób badanych, ponieważ stwierdzono hamujący wpływ etanolu na aktywność MAO in vitro (18). Po trzecie - niska

aktywność MAO koreluje z tak wieloma cechami osobowości (4), że trudno sobie wyobrazić by wszystkie one występowały w jednym tylko typie uzależnienia od alkoholu.

Parametrem, który w sposób zdecydowany różnicuje w naszej grupie uzależnienie typu 1 od typu 2 jest stosunek aktywności MAO/DBH. Po raz pierwszy zastosowaliśmy ten wskaźnik przy ocenie zjawiska lekooporności u chorych z depresją endogenną, stwierdzając, że niska jego wartość (w dolnym kwartylu rozkładu w grupie osób zdrowych) silnie koreluje z opornością chorych na leczenie trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (16). Sugerowaliśmy wówczas, że niski stosunek aktywności MAO/DBH może być świadectwem podwyższonej aktywności układu noradrenergicznego, z czym związana byłaby niska skuteczność leków oddziałujących głównie poprzez ten system. Idąc tym tokiem rozumowania, wysokie wartości wskaźnika MAO/DBH świadczyć by mogły o swego rodzaju deficycie noradrenergicznym, potwierdzając tym samym "depresyjne podłoże" uzależnienia alkoholowego typu 1. Kolejnym potwierdzeniem tego rozumowania, przy zachowaniu wszelkich zastrzeżeń odnośnie wnioskowania na podstawie współczynników korelacji w małych grupach, może być całkowity brak korelacji pomiędzy kinetycznymi parametrami krwinkowego transportu choliny w grupie uzależnionych typ 1 - ana-

logicznie jak u chorych z depresją endogenną (2), przy bardzo wysokiej i znamiennej korelacji tych parametrów w grupie uzależnienia typu 2. (Nie badaliśmy profili osobowości zdrowych ochotników w grupie kontrolnej, trudno jest więc orzec czy istotnie część z nich - szczególnie mężczyzn - jest teoretycznie "podatna" na depresję lub/i alkoholizm typu 1, co wydają się sugerować wyniki zawarte w tabeli 1.)

Reasumując, współczynnik aktywności MAO/DBH wydaje się użytecznym narzędziem, które może okazać się pomocne przy kwalifikowaniu przypadków wątpliwych do pierwszego lub drugiego typu uzależnienia od alkoholu. Co więcej, okazuje się on pomocny w klasyfikowaniu już drugiej grupy zaburzeń - w obu przypadkach potwierdzając swą użyteczność jako obwodowy wskaźnik aktywności układu noradrenergicznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Bidziński A.: The effect of some antidepressants and neuroleptics on choline uptake in human erythrocytes. *New Trends Exptl. Clin. Psychiatr.* 1988, 4, 111-119
2. Bidziński A., Pużyński S., Mrozek S.: Choline transport in erythrocytes of healthy controls and patients with endogenous major depression. *New Trends Exptl. Clin. Psychiatr.* 1989, 5, 179-185
3. Bond P.A., Cundall R.A.: Properties of monoaminoxidase in human blood platelets, plasma lymphocytes and granulocytes. *Clin. Chim. Acta*, 1977, 80, 317-326.
4. Bongjanni P.: Platelet MAO activity and personality: An overview. *New Trends Exptl. Clin. Psychiatr.* 1991, 7, 17-28
5. Buschbaum M.S., Coursey R.D., Murphy D.L.: The biochemical high risk paradigm: Behavioral and familial correlates of low platelet monoamineoxidase activity. *Science*, 1976, 194, 339-341
6. Cloninger C.R.: Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*, 1987, 236, 410-416
7. Habrat B.: Klasyfikacja alkoholizmu wg Cloningera. *Post. Psychiat. Neurol.* 1992, 1, /w tym numerze/
8. von Knorring A.L., Hallman J., von Knorring L., Orelan L.: Platelet monoamine oxidase activity in type 1 and type 2 alcoholism. *Alcohol & Alcoholism*, 1991, 26, 409-416
9. Martin K.: Concentrative accumulation of choline by human erythrocyte. *J. Gen. Physiol.* 1968, 51, 497-516
10. Matsumoto H., Stencka K., Jasińska M., Pietruszwska I., Krzyżowski J., Werezynska-Bolińska T.: Aktywność płytkowej monominooksydazy (MAO), katecholo-O-metylotransferazy (COMT) z lizatów erytrocytów oraz osoczowej b-hydroksylazy dopaminy (DBH) u pacjentów z alkoholowymi i opiatowymi zespołami abstynencyjnymi. W: Pużyński S., Habrat B.: /red./: Zagadnienia Alkoholizmu i Innych Uzależnień - Materiały XXXV Naukowego Zjazdu Psychiatrów Polskich, PWN, Warszawa 1986, T I, 163-171
11. Mukasa H., Nakamura J., Yamada S., Inoue M., Nakazawa Y.: Platelet monoamine oxidase activity and personality traits in alcoholics and methamphetamine dependents. *Drug Alc. Depend.* 1990, 26, 251-254
12. Nagatsu T., Udenfriend S.: Photometric assay of dopamine hydroxylase activity in human blood. *Clin. Chem.*, 1972, 18, 980-983.
13. Orelan L.: Why do alcoholics have low platelet monoamine oxidase activity? W: Hesselbrock Y., Shaskan E., Mayer R.E. /red./: Biological and/or Genetic Factors in Alcoholism. US Government Printing Office, Res. Monograph, No 9., Washington DC, 1983, 109-130
14. Pużyński S., Hauptmann M., Załuska M.: Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. III. Platelet monoamine oxidase activity in endogenous depression. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1983, 67, 101-108
15. Pużyński S., Rode A., Załuska M.: Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. I. Plasma dopamine-b-hydroxylase activity in endogenous depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983, 67, 89-95
16. Pużyński S., Hauptmann M., Rode A., Kalinowski A., Bidzińska E., Beręsewicz M., Bidziński A.: Wskaźnik MAO/DBH we krwi a wyniki leczenia depresji typu endogennego. *Psychiat. Pol.*, 1990, 24, 202-209
17. Schuckit M.A., Irwin M.: An analysis of the clinical relevance of type 1 and type 2 alcoholics. *Brit J. Addict.* 1989, 84, 869-876
18. Tabakoff B., Hoffman P.L., Lee J.M., Saito T., Willard B., de Leon-Jones F.: Differences in platelet enzyme activity between alcoholics and nonalcoholics. *New Eng. J. Med.* 1988, 318, 134-139
19. Yates W.R., Wilcox J., Knudson R., Myers C., Kelly M.: The effect of gender and subtype on platelet MAO in alcoholism. *J. Stud. Alc.* 1990, 51, 463-467