

## ПОСТИГНУЋА ХЕРОИНСКИХ ЗАВИСНИКА НА TRAIL MAKING TEST-У

Мартиновић Митровић С.<sup>1</sup>, Дицков А.<sup>1</sup>, Вучковић Н.<sup>1</sup>, Иветић В.<sup>2</sup>, Митровић Д.<sup>1</sup>, Васић Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за психијатрију, Клинички центар Војводине, Нови Сад

<sup>2</sup>Институт за физиологију, Медицински факултет Нови Сад

## RESULTS OF HEROIN ADDICTS ON TRAIL MAKING TEST

Мартиновић Митровић С.<sup>1</sup>, Дицков А.<sup>1</sup>, Вучковић Н.<sup>1</sup>, Иветић В.<sup>2</sup>, Митровић Д.<sup>1</sup>, Васић Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Psychiatry, Clinical center of Vojvodina, Novi Sad

<sup>2</sup>Institute of Physiology, Medical faculty, Novi Sad

### SUMMARY

As a result of long-term heroin abuse we can see impairment of cerebral structures, that leads to specific deficits in cognitive and conative area. There is a positive correlation between intensity of mentioned deficits and duration of heroin abuse. Attention is a cognitive function highly sensitive to toxic effects of opioids. Attention disorders and concentration disorders in opiate addicts are frequently described as a part of frontal syndrome, in consideration of high neurons sensitivity of frontal and prefrontal cortex to heroin. The aim of this study was to evaluate results of heroin addicts on Trail making test, in order to estimate the effect of heroin abuse on attention and specific relation between attention deficit with the duration of abuse. Ninety heroin addicts, divided in three groups, regarding to abuse duration, were included in study. Results showed that heroin abuse longer than one year is connected with attention disorders, like low flexibility of attention and low selectivity of attention. The intensity of mentioned effects is higher in addicts who use higher daily dosage of heroin.

**Key words:** Heroin abuse, Attention, Frontal syndrome.

### САЖЕТАК

Злоупотреба хероина током дужег временског периода може резултирати органским оштећењем церебралних структура, што се манифестује низом оштећења у когнитивној и афективној сфери. Степен наведених дефицита стоји у позитивном односу са дужином злоупотребе супстанце. Пажња је когнитивна функција високо осетљива на токсичне ефекте опијата. Сметње пажње и концентрације код опијатских зависника често се описују у склопу фронталног синдрома, обзиром да су на дејство хероина највулнерабилнији неурони фронталног и префронталног кортекса. Циљ овог истраживања био је евалуација постигнућа хероинских зависника са различитом дужином злоупотребе хероина на Trail making тесту, како би се проценио ефекат злоупотребе хероина на функцију пажње, као и постојање специфичног односа евентуалних дефицита пажње са дужином узимања супстанце. Истраживањем је обухваћено 90 хероинских зависника, подељених у три групе, у односу на трајање злоупотребе супстанце. Резултати су показали да злоупотреба хероина, дужа од једне године, за последицу има смањење флексибилности (вигилности), као и смањење селективности пажње и, индиректно, сметње концентрације. Наведени ефекат интензивнији је код зависника који дневно конзумирају веће дозе хероина.

**Кључне речи:** Злоупотреба хероина, Пажња, Фронтални синдром.

### УВОД

Хероин, захваљујући способности да пролази крвно-моздану баријеру и делује на опијатске рецепторе, има велики седативни и аналгетички потенцијал. Његова употреба током дужег временског периода може довести до органског оштећења церебралних структура, што је повезано са низом психопатолошких и неурофизиолошких корелата. Бројни радови из области неуропсихологије указују да су на дејство хероина највулнерабилнији неурони фронталног и префронталног кортекса (1, 2), филогенетски најмлађих структура мозга, одговорних за контролу, планирање и програмирање

свих виших психичких и моторних функција (3). Питање настанка неуропсихолошких секвела при дуготрајној злоупотреби хероина и даље је дискутабилно. Велики број студија потврдио је њихово постојање. Остаје отворено и питање типа дефицита, његове трајности, као и корелације између дужине дејства супстанце и насталог оштећења. Постојање когнитивних сметњи код хероинских зависника јасно се уочава у свакодневном клиничком раду. Најочљивије су сметње пажње, концентрације, памћења и менталне флексибилности. Такође се стиче утисак да је интензитет когнитивног

општења повезан са дужином злоупотребе хероина, тј. да су код зависника са «дужим стажом» општења наглашенија.

Пажња је когнитивна функција високо осетљива на токсичне ефекте опијата. Под пажњом се подразумева усмеравање менталне активности на одређени садржај и занемаривање осталих садржаја које региструју наша чула (4). Компоненте функције пажње су: фокусирање (усмеравање пажње), тенацитет (одржавање пажње), селективност (отпорност пажње на интерферентне и дистаркторне стимулусе), флексибилност (способност брзог и адекватног премештања пажње са једног фокуса на други) (5). У организацији пажње учествују три међусобно повезана анатомо-функционална система: ретгуларна формација можданог стабла, дифузни таламични пројекциони систем и таламофронтални излазни систем. Први систем обезбеђује тоничку активацију коре великог мозга, неопходну за одржавање стања свести и будности. Квантитативни поремећаји свести настају због општења овог система. Дифузни таламички пројекциони систем, фазном активацијом можданог кортекса, обезбеђује прилив сензорних информација. Општење овог система изазива поремећај концентрације. Трећи, таламофронтални излазни систем, врши контролу над селективном функцијом пажње, ослањајући се на интеграционе функције фронталног асоцијативног кортекса и његове везе са структурама лимбичког система. Повреда фронталних режњева изазива поремећај селективности пажње, односно оних когнитивних операција које обезбеђују селекцију значајних информација (6). Код ових пацијената појачана је осетљивост на интерферентне стимулусе, што резултира повећаном дистракцибилношћу пажње и индиректно, тешкоћама у концентрацији.

Општење функције пажње при континуираној злоупотреби хероина спомиње се у већем броју истраживања (7, 8). Weinstein и Shaffer, 1993. године, поремећај пажње описују у склопу лезије фронталних егзекутивних функција (1). Студија Hernandez-а и Watson-а демонстрира утицај опијата на модулацију од пажње зависних одговора (9). Sjogren и сар. извештавају да пацијенти који примају опиоидне препарате у терапији хроничног немалигног бола показују сигнификантно слабија постигнућа на тестовима који мере пажњу (10).

Са злоупотребом опијата углавном се повезује поремећај селективности пажње, односно смањење отпорности на интерферентне и дистракторне стимулусе. У том смислу, Carpenter, 2006. године, региструје слабија постигнућа на Stroop-овом тесту код више група зависника од психоактивних супстанци, укључујући и зависнике од хероина (11).

У обимној студији америчких научника која прати исход третмана при злоупотреби различитих супстанци, се између осталог анализира и функција пажње, уз помоћ Trail making теста. Утврђено је да код хероинских зависника долази до значајног продужења времена на задатку Б, који се односи на способност брзог и адекватног премештања пажње са једног на други концептуални низ (12).

## ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је евалуација постигнућа хероинских зависника са различитом дужином злоупотребе хероина на Trail making тесту, како би се проценио ефекат злоупотребе хероина на функцију пажње, као и постојање специфичног односа евентуалних дефицита пажње са дужином узимања супстанце. У оквиру низа клиничких, психолошких и неуропсихолошких испитивања, циљ је издвојити оне параметре који су значајно повезани са манифестним дефицитима, што би омогућило дефинисање предиктора општења пажње код хероинских зависника.

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је извршено по типу проспективне студије, током 2005/ 2006. године, на Клиници за болести зависности Института за психијатрију у Новом Саду.

Узорком је обухваћено 90 испитаника. Испитаници су, према трајању злоупотребе супстанце, дељени у 3 групе од по 30 испитаника:

1. група - испитаници који хероин злоупотребљавају у трајању до 1 године,
2. група - испитаници који хероин злоупотребљавају у трајању од 1- 5 година,
3. група - испитаници који злоупотребљавају хероин дуже од 5 година,

Узорак је конструисан на основу следећих критеријума:

*Укључујући критеријуми:*

- дијагноза зависности од опијата према ICD 10
- апстиненција у односу на опијате дужа од 3

недеље

- мушки пол
- старост од 19-28 година

*Искључујући критеријуми:*

- доживљена краниocereбрална траума
- присуство дијагностификованог тумора ендокранијума
- дијагностификована темпорална епилепсија
- присуство психотичног поремећаја
- актуелно присуство афективних поремећаја
- постојање синдрома менталног дефицита
- дијагноза друге болести болести зависности

од супстанце

- постојање неуролошких и неуромускуларних општења

- успостављена апстиненција у односу на опијате дужа од 1/6 трајања периода узимања истих

- постојање тешког општења јетре

За прикупљање података коришћени су следећи инструменти:

**Упитник**, специјално конструисан за потребе овог истраживања, који садржи следеће ставке: старост испитаника, дужина злоупотребе супстанце (хероина), просечна дневна доза хероина у последња три месеца, начин узимања хероина у последња три месеца, старост у време првог контакта са било којом психоактивном супстанцом, старост у време првог контакта са хероином, учесталост прекида у узимању хероина.

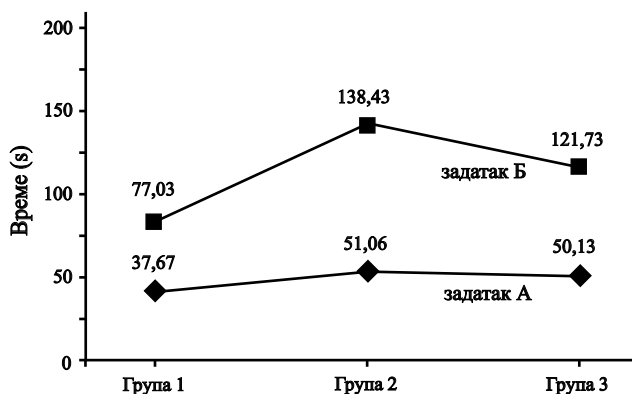
**Trail making test (TMT)** - тест пажње, погодан за процену fleksibilnosti пажње, као и отпорности на дистракторне стимулусе. Брза техника, високо осетљива на ефекте можданог оштећења.

У статистичкој обради података обављене су процене параметара апсолутне и релативне учесталости. Анализа коваријансе коришћена је у случајевима где је зависна варијабла постигнуће на Trail making тесту; категоријална варијабла група (дужина злоупотребе), а контролишуће (интерферирајуће) варијабле: старост испитаника, старост у време првог контакта са хероином и психоактивним супстанцама, просечна дневна доза хероина, начин узимања и број прекида у злоупотреби, као и мере интелектуалне ефикасности, где је то нужно. Ова метода нам омогућује да, у мултиваријантној анализи, најпре установимо значајност целокупног модела, а затим у униваријантној анализи значајност утицаја независног фактора (групе) на сваку од зависних варијабли, при чему се коваријабле држе под контролом. На крају, Scheffe-овим компарирањем, тестирана је значајност разлика између аритметичких средина зависних варијабли у подгрупама направљеним на основу независних фактора који су се у претходној анализи показали значајним.

Добијени подаци су компјутерски обрађени у одговарајућем статистичком програму (Statistic for Windows version 7.0), док су графички прикази рађени у програму Microsoft Office Excel 2003.

## РЕЗУЛТАТИ РАДА

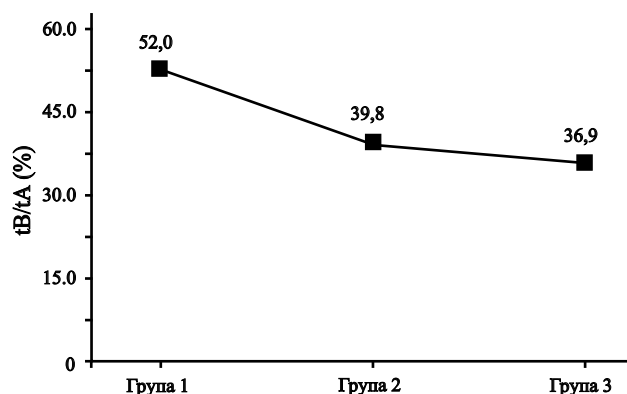
Испитаницима који хероин злоупотребљавају између једне и пет година било је потребно највише времена за решавање задатка А (повезивање појединачних елемената у низ) на Trail making тесту, као и задатка Б (упоредна манипулација са два концептуална низа).



Графикон 1. - Просечно време решавања задатака по групама испитаника.

Испитаницима који хероин злоупотребљавају дуже од једне, односно пет, година време потребно за решавање сложенијег задатка на Trail making тесту је преко два пута дуже у односу на време потребно за решавање простијег задатка.

Trail making тест као укупан модел није се показао значајним за процену разлике између три групе испитаника са различитим зависничким стажом, нити



Графикон 2. - Однос времена потребних за решавање задатка Б и А по групама испитаника.

Табела 1. - Мултиваријантна анализа коваријансе за ТМТ као укупан модел.

	F	df	p
Старост	8,663	5	1,530
Доза	1,530	5	1,944
Начин употребе	1,944	5	0,476
Старост-ПАС	0,476	5	0,652
Старост-хероин	0,652	5	0,859
Број прекида	0,859	5	0,990
Вер IQ.	0,990	5	0,687
Ман IQ.	0,687	5	0,568
Укупна IQ	0,568	5	0,597
ГРУПА	0,597	5	1,540

Табела 2. - Униваријантна анализа коваријансе са временима решавања појединих задатака на ТМТ-у као зависним варијаблама.

	ТМТ А		ТМТ В		ТМТ ВА	
	F	p	F	p	F	p
Старост	1,57	0,213	0,798	0,375	0,109	0,742
Доза	4,70	<b>0,033</b>	6,136	<b>0,015</b>	4,352	<b>0,040</b>
Начин употребе	0,39	0,533	0,002	0,962	0,038	0,846
Старост-ПАС	0,87	0,355	0,055	0,816	0,034	0,854
Старост-хероин	0,00	0,980	0,082	0,775	0,982	0,325
Број прекида	2,20	0,142	2,178	0,144	1,938	0,168
Вер IQ.	0,19	0,662	0,062	0,804	0,116	0,735
Ман IQ.	0,08	0,782	0,016	0,900	0,058	0,810
Укупна IQ	0,00	0,969	0,008	0,928	0,016	0,901
ГРУПА	2,05	0,135	3,150	<b>0,048</b>	4,376	<b>0,016</b>

се иједна од наведених интерферирајућих варијабли показала као значајна.

Иако се целокупан модел није показао значајним, три групе испитаника са различитом дужином злоупотребе хероина статистички се значајно разликују када је у питању време потребно за решавање задатка Б на Trail making тесту (упоредна манипулација са два концептуална низа), као и када је у питању однос времена потребног за решавање другог и првог задатка. Просечна дневна доза хероина показала се као значајна контролишућа варијабла и када су у питању времена ре-

шавања појединих задатака, и њихов однос, у смислу да зависници који дневно уносе већу просечну дневну дозу хероина спорије решавају задатке.

Вишеструка поређења појединих парова група Scheffe-овим тестом показују да се значајност разлике, када је у питању време потребно за решавање задатка Б и однос времена, губи између зависника који хероин злоупотребљавају дуже од једне и дуже од пет година.

Табела 3. - Вишеструка поређења парова група за разлику у времену решавања задатка Б и однос времена.

ГРУПЕ	TMT В (p)	TMT В/А (p)
1-2	0,000	0,000
1-3	0,000	0,000
2-3	0,722	0,495

## ДИСКУСИЈА

Очуваност функције пажње у групи наших испитаника процењивана је помоћу Trail making теста. Клинички најзначајнији подаци које тест нуди су квалитет и скор перформансе на другом делу теста (задатак Б), који се односи на упоредну манипулацију са два концептуална низа (словним и нумеричким). Слабије постигнуће на наведеном задатку доводи се у везу са тешкоћама брзог и адекватног премештања пажње са једне на другу категорију стимулуса. Паралелно са нефлексибилношћу пажње смањује се и контрола интерференције (5), односно контрола утицаја ирелевантних стимулуса, што доводи до повећане дистрактивности пажње. Поређењем добијених резултата са нормативима за одговарајућу животну доб, видимо да једино испитаници који хероин злоупотребљавају краће од једне године на задатку Б остварују скорове у домену очекиваних перформанси. Резултати показују и да се три групе испитаника са различитом дужином злоупотребе хероина значајно разликују у односу на постигнуће на задатку Б Траил макинг теста, при чему се, на нивоу појединачних парова, значајност разлике губи између испитаника који хероин злоупотребљавају дуже од једне и дуже од пет година. Осим тога, зависницима са дужином стажа већом од једне, односно пет година, потребно је више него двоструко време за решавање задатка Б, него за решавање задатка А (просто визуелно концептуално праћење). Сумирајући наведене резултате можемо закључити да злоупотреба хероина, дужа од једне године, за последицу има смањење флексибилности (вигилности), као и смањење селективности пажње и, индиректно, сметње концентрације. Наведени ефекат биће интензивнији код зависника који дневно конзумирају веће дозе хероина.

Добијени резултати у складу су са резултатима других истраживања о дејству хероина на функцију пажње (7, 8). Carpenter, 2006. године, са злоупотребом хероина повезује поремећај селективности пажње, односно снижење отпорности на интерферентне стимулусе (11), док поједини аутори поремећај пажње описују у склопу фронталног синдрома (1). У обимној студији америчких научника, која прати исход злоупотребе раз-

личитих супстанци, утврђено је да код хероинских зависника долази до значајног продужења времена на задатку Б Trail making теста (12).

У ширем контексту, снижена способност испитаника да упоредно манипулишу са два концептуална низа доводи се у везу са слабошћу интегративних функција (у конкретном случају интеграцијом две независне серије), затим са дефицитом функције планирања и модификације плана, као и дефицитом способности учења и организације принципа. Обзиром да су наведене менталне активности део система егзекутивних функција контролисаних од стране фронталног режња, многи аутори слабију перформансу на другом задатку Trail making виде и као један од индикатора фронталних дисфункција. На тај начин се поново долазимо у додир са тезом да су на оштећење под дејством хероина најосетљивији неурони фронталног кортекса (1, 2). Изнети резултати из нашег истраживања могли би сугерисати на евентуално оштећење фронталних структура код зависника који хероин злоупотребљавају дуже од једне године, уз обавезно ограничење да је за потврду такве тврдње неопходна квалитативна анализа тешкоћа при паралелној манипулацији са две серије стимулуса.

## ЛИТЕРАТУРА

- Weistein C., Shaffer H.: Neurocognitive aspects of substance abuse treatment: a psychotherapist's primer, *Psychotherapy*, 1993, 30, 317-333.
- Lyvers M., Yakimoff M.: Neuropsychological correlates of opioid dependence and withdrawal, *Addictive Behaviors*, 2003, 28 (3), 605-611.
- Colb B., Whishaw I.: *Fundamentals of Human Neuropsychology*, New York, W.H. Freeman and company, 1985
- Костић А.: Когнитивна психологија, Београд, Завод за уџбенике и наставна средства, 2006.
- Крстић Н., Гојковић М.: Увод у неуропсихолошку дијагностику, Центар за примењену психологију, Београд, 1994
- Оцић, Г.: Клиничка неуропсихологија, Београд, Завод за уџбенике и наставна средства, 1998.
- Rapeli P., Kivisaari R., Autti T.: Cognitive function during early abstinence from opioid dependence: a comparison to age, gender, and verbal intelligence matched controls, *BMC Psychiatry*, 2006, 6, 9.
- Davis P.E., Liddiard H., McMillan T.M.: Neuropsychological deficits in opiate abuse, *Drug and Alcohol Dependence*, 2002, 67, 1, 105-108.
- Sjogren P., Thomsen A. B., Olsen A. K.: Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term opioid therapy, *Pain Symptom Manage*, 2000, 19, 100-108.
- Carpenter K. M., Schreiber E., Church S., McDowell D.: Drug Stroop performance: relationship with primary substance of use and treatment outcome in a drug-dependent outpatient sample, *Addictive Behaviors*, 2005, 31 (1), 174-181.
- Horton A. M., Roberts C.: Derived Trail Making Test cutoffs and malingering among substance abusers, *International Journal of Neuroscience*, 2005, 115 (7), 1083-1096.
- Hienz R. D., Zarkone T. J., Brady J. V.: Perceptual and motor effects of morphine and buprenorphine on baboons, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2001, 69, 305-313.