

Polymorfismus Val158Met genu pro katechol-*O*-methyltransferázu a psychotické příznaky u závislosti na metamfetaminu

Hosák L.¹, Hanušová A.¹, Beránek M.², Čermáková E.³

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové,
přednosta prof. MUDr. J. Libiger, CSc.¹

Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN, Hradec Králové,
přednosta prof. MUDr. V. Palička, CSc.²

Oddělení výpočetní techniky, Ústav lékařské biofyziky LF UK, Hradec Králové,
přednosta doc. Ing. J. Hanuš, CSc.³

SOUHRN

Východisko: Jedinci závislí na metamfetaminu mají jedenáctinásobně vyšší riziko rozvoje psychotických příznaků oproti běžné populaci. Dopamin, jeden z klíčových neurotransmiterů v etiopatogenezi psychózy, je metabolizován katechol-*O*-methyltransferázou (COMT). Polymorfismus Val158Met genu pro COMT mění aktivitu tohoto enzymu až čtyřnásobně, a tím ovlivňuje hladinu dopaminu v mozku. Cílem studie bylo zjistit, zda jedinci závislí na metamfetaminu s výskytem psychotických příznaků se liší od osob závislých na metamfetaminu bez psychotických příznaků pokud jde o genotyp nebo výskyt jednotlivých alel polymorfismu COMT.

Metody: Do studie byli zavzati pacienti závislí na metamfetaminu, kteří s výzkumem souhlasili. Psychotické příznaky v rámci Dg. F15.50 až F15.53 byly diagnostikovány pomocí klasifikace MKN-10. Genotyp COMT byl určen metodou PCR (polymerase chain reaction).

Výsledky: Do studie vstoupilo celkem 83 osob (ženy N = 25) ve věkovém rozmezí 18 – 38 let (medián 22 let) závislých na metamfetaminu. Psychotické příznaky se vyskytly u 18 pacientů (ženy N = 8). Nebylo prokázáno, že výskyt psychotických příznaků u osob závislých na metamfetaminu by statisticky významně souvisel s genotypem COMT nebo jednotlivými alelami (P = N.S.; Fisherův přesný test).

Závěr: Výsledek studie mohl být ovlivněn hodnocením celého souboru bez rozlišení pohlaví, skrytými etnickými faktory nebo interakcí vyšetřovaného polymorfismu s jinými geny či faktory prostředí.

Klíčová slova: závislost na metamfetaminu, psychóza, dopamin, katechol-*O*-methyltransferáza, polymorfismus Val158Met COMT.

SUMMARY

Hosák L., Hanušová A., Beránek M., Čermáková E.: The Val158Met Polymorphism of the Catechol-*O*-Methyltransferase Gene and Psychotic Symptoms in Methamphetamine Dependence

Background: The risk of psychotic symptoms in methamphetamine dependent individuals is eleven times higher as compared to the general population. Dopamine, which is one of the key neurotransmitters in etiopathogenesis of psychosis, is metabolised by catechol-*O*-methyltransferase (COMT). The COMT gene Val158Met polymorphism changes activity of the COMT enzyme up to fourfold and thus influences the dopamine activity in the brain. The aim of the study was to ascertain whether subjects dependent on methamphetamine with psychotic symptoms significantly differ from methamphetamine dependent individuals without psychosis in the Val158Met COMT genotype or allele frequency.

Methods: Methamphetamine dependent inpatients who had signed the informed consent were enrolled into the study. We assessed psychotic symptoms according to the ICD-10 classification of mental disorders (Dgs F15.50 to F15.53). The COMT genotype was detected by the PCR (polymerase chain reaction).

Results: Eighty-three patients (25 women) at the age of 18–38 years (median 22 years) dependent on methamphetamine entered the study. We found psychotic symptoms in 18 subjects (8 women). No significant association between psychosis in methamphetamine dependence and the Val158Met COMT genotype or allele frequency was proved (P = N.S.; Fisher's Exact Test).

Conclusions: Our results may have been influenced by the joint assessment of males and females in one sample, hidden ethnic stratification or interaction of the Val158Met COMT gene polymorphism with other genes and environmental factors.

ÚVOD

Metamfetamin (N-methyl-amfetamin) je návyková látka ze skupiny amfetaminů. Patří k nejrozšířenějším ilegálním drogám v České republice. Běžně se označuje jako pervitin, slangově také jako „piko, peří, perník nebo péčko“. Pervitin je u nás často pokoutně vyráběn z volně prodejných léků proti nachlazení, obsahujících pseudoefedrin (Nurofen, Stopgrip, Modafen, Disoprol, Rinopront, dříve Solutan aj.). Poté se prodává ve formě bílého prášku, někdy mírně zabarveného dohněda nebo růžova příměsí jódu. Metamfetamin je distribuován zabalený v obdélníkových poskládaného papíru („psaníčko“). Obvyklá dávka je 100 mg. Někteří jedinci pervitin šňupou, při chronickém užívání je běžnější nitrožilní aplikace [13]. Počet problémových uživatelů ilegálních drog v České republice byl v roce 2006 odhadován ve výši 30 200 osob, z toho 19 700 jedinců mělo zneužívat pervitin. Tato situace je od roku 2003 stabilní [20]. Oproti tomu v rámci světové populace zneužívá různé drogy 185 milionů lidí, z toho amfetaminy, včetně metamfetaminu, přibližně 30 milionů osob [27].

Prvotní účinek metamfetaminu je obvykle výrazný a příjemný, i když může dojít ke stavu podráždění, nervozity a úzkosti. Při déletrvajícím užívání dochází k typickým změnám psychiky se vztahovačností, tento účinek je znám mezi uživateli drogy jako „stíha“. U některých jedinců se rozvíjí psychotická porucha (toxická psychóza) s paranoidně perzekucními bludy, sluchovými halucinacemi, psychomotorickým vzrušením a úzkostí. Vědomí je většinou jasné [21]. Prevalence psychózy je u uživatelů pervitinu oproti celkové populaci zvýšena jedenáctinásobně [19].

Katechol-*O*-methyltransferáza (COMT) je enzym, který se podílí na inaktivaci katecholaminových neurotransmiterů dopaminu a noradrenalinu, nikoliv však serotoninu. COMT je kódován jediným genem, který je umístěn na 22. chromozomu v pozici q11.1-q11.2. Přítomnost jedné nebo druhé kodominantní alely (G nebo A) ovlivňuje zařazení příslušné aminokyseliny (valin nebo methionin) na 158. místě bílkovinného řetězce enzymu. Genotyp COMT podmiňuje enzymatickou aktivitu katechol-*O*-methyltransferázy. Ta je nejvyšší u genotypu Val/Val a nejnižší u homozygotů Met/Met. Rozdíl v aktivitě enzymu je až čtyřnásobný [16]. Jelikož katecholaminové neurotransmitéry se považují za významné v etiopatogenezi celé řady duševních poruch, byl polymorfismus Val158Met genu pro COMT v předchozích letech v rámci oboru psychi-

atrie intenzivně studován [12]. Výzkum tohoto polymorfismu u závislostí na návykových látkách je odůvodněn skutečností, že tyto substance, včetně alkoholu, zvyšují dopaminergní neurotransmisi v mozku. Mechanismus biologické odměny po jejich aplikaci je zprostředkován dopaminergní nervovou dráhou projikující se z ventrální tegmentální oblasti do ncl. accumbens a frontální mozkové kůry [14].

Výsledky dosavadních studií polymorfismu Val158Met genu pro COMT u závislosti na návykových látkách nejsou jednoznačné. Hallikainen a spol. [10] výzkumem u 185 osob bílé rasy závislých na alkoholu zjistili, že běžná forma ethylismu rozvíjející se postupně během života a bez násilných projevů nemocného je asociována s alelou Met ($P = 0,026$). Oproti tomu význam alely Val v rozvoji polymorfni toxikomanie je potvrzen výsledky práce Vandenbergha a spol. [29]. Tito autoři vyšetřovali 124 bělochů nezneužívajících návykové látky a 226 jedinců bílé rasy, kteří zneužívali návykových látek více. Homozygotita pro Val alelu byla významně čtenější ve druhé skupině (31 % vs 18 %; $P = 0,013$). Li a spol. [17] zkoumali 416 Číňanů závislých na metamfetaminu a 435 zdravých lidí stejné etnické skupiny. Alela Val se vyskytovala častěji u závislých jedinců (606 vs 534; $P = 0,02$). Výsledky genetických studií polymorfismu Val158Met genu pro COMT však nejsou dobře přenosné mezi různými etniky, jelikož poměr výskytu alely Val a Met se po celém světě liší. Např. podíl heterozygotů (až 48%) je nejvyšší v Evropě oproti všem ostatním kontinentům [22].

V českém písemnictví o uvedeném polymorfismu genu pro COMT publikovali např. Šerý a spol. [26]. Na souboru 399 ethyliků a 400 zdravých dobrovolníků zjistili, že závislost na alkoholu je asociována s výskytem alely Val, avšak pouze u mužů ($P = 0,007$). Polymorfismus COMT ve vztahu k dissociální poruše osobnosti studovali Vevera a spol. [30].

Během let se ukazuje, že polymorfismus Val158Met genu pro COMT pravděpodobně nemá zásadní význam v etiopatogenezi jednotlivých duševních poruch, tak jak jsou koncipovány v současné klasifikaci MKN-10, ale jeho vliv je pleiotropní. To znamená, že spíše než celou nozologickou jednotku ovlivňuje některé vybrané příznaky, například kognitivní funkce nebo agresivitu u schizofrenie [6, 31]. U závislosti na metamfetaminu se jako vhodný dílčí cíl výzkumu nabízí toxická psychotická porucha, jelikož význam dopaminu v etiopatogenezi psychóz je nezpochybnitelný [5].

Cílem studie bylo zjistit, zda jedinci závislí na

metamfetaminu s výskytem psychotických příznaků se statisticky významně liší od osob závislých na metamfetaminu, které psychotickými příznaky netrpí, pokud jde o genotyp nebo výskyt jednotlivých alel v rámci polymorfismu Val158Met genu pro COMT.

METODIKA

Soubor nemocných představovali všichni pacienti závislí na metamfetaminu podle 10. verze Mezinárodní klasifikace nemocí [25] postupně hospitalizovaní v Léčebně návykových nemocí Nechanice v době od 1. ledna 2005 do 31. srpna 2007, kteří byli ochotni při studii spolupracovat a toto stvrdili podpisem „informovaného souhlasu“. Vylučovacím kritériem byla závislost na jiné návykové látce, než je metamfetamin. Uvedené zařízení je součástí Psychiatrické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Střednědobý léčebný program je zde založen na strukturovaném psychoterapeutickém přístupu.

Přítomnost psychotických příznaků v období zneužívání metamfetaminu byla diagnostikována dle 10. verze Mezinárodní klasifikace nemocí [25]. Jednalo se o diagnózy F15.50 až F15.53 (Psychotická porucha schizoforní, převážně bludná, převážně halucinatorní nebo převážně polymorfní).

Genotypizaci COMT u pokusných osob jsme prováděli postupem popsáním v literatuře [15]. DNA byla izolována z leukocytů periferní žilní krve pomocí mikrokolonne metody (QIAamp DNA Mini Kit, Qiagen, Hilden, Německo). Metodou PCR (polymerase chain reaction) byl amplifikován produkt o délce 217 párů bazí v oblasti mezi exonem 1 a intronem 2 genu pro COMT. Pro vlastní hodnocení polymorfismu jsme použili analýzu restrikčních fragmentů (RFLP) s restrikčním enzymem N1a III (Qbiogene, Francie). Detekce fragmentů poté probíhala na 16procentním nedenaturačním akrylamidovém gelu. Část nemocných byla vyšetřena modifikovaným postupem [1] pomocí dvou hybridizačních sond (Roche Light Cycler Proge

Design Software), kdy identifikace alel Val nebo Met byla založena na rozdílné teplotě tání vznikajícího dvojřetězce DNA-sonda (59 stupňů Celsia u methioninu a 64 stupňů Celsia u valinu).

Statistické zhodnocení výsledků bylo provedeno ve spolupráci s Ústavem lékařské biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové při použití softwaru NCSS 2004 (testy Mann-Whitney a Chí-kvadrát u demografických a klinických proměnných, Fisherův přesný test při zkoumání asociace genotypu a jednotlivých alel s psychotickými příznaky).

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Použité postupy byly ve shodě s Helsinskou deklarací z roku 1975 a její revizí v roce 1983.

VÝSLEDKY

Do sledování bylo zahrnuto celkem 83 osob bílé rasy (ženy N = 25), závislých na metamfetaminu. Psychotické příznaky v souvislosti s užíváním metamfetaminu se vyskytly u 18 pacientů (ženy N = 8). Údaje o věku, délce závislosti na metamfetaminu a pohlaví celého souboru a obou podsouborů (nepřítomnost vs přítomnost psychózy) jsou uvedeny v tabulce 1.

Nebylo prokázáno, že výskyt psychotických příznaků u osob závislých na metamfetaminu by statisticky významně souvisel s genotypem COMT (Val/Val; Val/Met; Met/Met) nebo jednotlivými alelami (Val/Val + Val/Met; Val/Met + Met/Met) (tab. 2).

DISKUSE

Pro výsledek studie, která neprokázala statisticky významnou asociaci genotypu nebo jednotlivých alel v rámci polymorfismu Val158Met genu pro COMT s výskytem psychotických příznaků u závislosti na metamfetaminu, je možno najít několik vysvětlení.

Tab. 1. Vybrané demografické a klinické charakteristiky souboru závislých na metamfetaminu (N = 83).

Proměnná	Celý soubor N = 83	Nepřítomnost psychózy N = 65	Přítomnost psychózy N = 18	Statistická významnost rozdílu mezi podsoubory (test)
Věk (roky) Medián Min – Max	22 18 - 38	22 18 - 38	22 18 - 31	P = 1 (Mann-Whitney)
Délka závislosti na metamfetaminu (roky) Medián Min – Max	5 1 - 13	5 1 - 13	6 2 - 12	P = 0,1 (Mann-Whitney)
Počet žen (N)	25	17	8	P = 0,1 (Chí-kvadrát)

Tab. 2. Asociace polymorfismu Val158Met genu pro COMT a výskytu psychotických příznaků u závislých na metamfetaminu (N = 83).

Genotyp	Nepřítomnost psychotických příznaků (N = 65)	Přítomnost psychotických příznaků (N = 18)	Statistická významnost rozdílu (Fisherův přesný test)
Val/Val (N)	18	3	P = 0,2
Val/Met (N)	24	11	
Met/Met (N)	23	4	
Val/Val + Val/Met (N)	42	14	P = 0,4
Val/Met + Met/Met (N)	47	15	P = 0,4

Souvislost byla hledána v celém souboru nemocných a nebyla analyzována u jednotlivých pohlaví zvlášť. Přitom vliv pohlaví při výzkumu genu pro katechol-*O*-methyltransferázu může být významný. Už žen se enzym podílí nejen na odbourávání dopaminu, ale také katecholestrogenů. Nízká aktivita COMT by pak měla za následek nadbytek těchto látek v organismu. Ty mohou být zahrnuty do etiopatogeneze vyšetřované duševní poruchy [23]. Na druhé straně estrogény snižují expresi genu COMT [32]. Pokud by však náš soubor byl rozdělen na podskupinu mužů a žen, snížil by se počet hodnocených subjektů a dále by vzrostla pravděpodobnost chyby druhého typu (falešně negativní výsledek). Chyba druhého typu se mohla projevit i ve výsledku rozboru celého souboru, kde byla zastoupena obě pohlaví. Genetické studie s několika desítkami zkoumaných osob obvykle nemají dostatečnou statistickou sílu, aby asociaci spolehlivě potvrdily či vyvrátily [4]. Náš výzkum genetických podkladů závislosti na metamfetaminu bude pokračovat do roku 2011 a soubor nemocných při závěrečném zpracování bude podstatně větší než v současné době.

Dalším faktorem, který mohl výsledky studie zkreslit, je odlišná etnická příslušnost pacientů závislých na metamfetaminu s výskytem psychózy oproti pervitinistům bez psychotických příznaků. Tento na první pohled překvapivý argument je podepřen např. výsledky práce Bergera a spol. [2], kteří ve zjevně etnicky homogenním souboru 612 diabetiků a 214 zdravých dobrovolníků v Německu odhalili pomocí mikrosatelitních markerů DNA celkem čtyři etnicky odlišné podskupiny. Výsledky této studie zkoumající genetické faktory u diabetu se pak lišily, pokud byl brán v úvahu celkový soubor nebo jeho jednotlivé etnické podskupiny zvlášť. Riziko skryté etnické stratifikace zdánlivě homogenní populace připouštějí také další autoři [7, 11]. Tento problém odpadá u genetických asociačních studií rodin, jako je například transmission disequilibrium test (TDT) [24]. V tomto případě jsou kromě pacientů geneticky vyšetřováni také jejich rodiče. V současné době již v Léčebně návykových nemocí Nechanice tuto metodu používáme.

Jiným možným vysvětlením našeho současného výsledku je interakce polymorfismu Val158Met genu pro COMT s jinými genetickými polymorfis-

my při rozvoji psychotických příznaků u osob, závislých na metamfetaminu. Tento problém může být překonán analýzou haplotypů. Haplotyp je soubor alel nacházejících se na chromozomu tak blízko sebe, že se přenášejí z rodičů na potomky jako jeden celek. Nejsou od sebe oddělovány během procesu „crossing over“, tj. při výměně genetického materiálu mezi homologními chromozomy během meiózy. Ještě komplexnější vyšetřovací metodou je celogenomový scan [8], který však zatím vzhledem k finanční náročnosti není v psychiatrickém genetickém výzkumu standardem.

V psychiatrické genetice se stále více ukazuje, že genetická výbava člověka nemá pro jeho budoucnost osudový význam, neméně podstatné jsou faktory epigenetické (např. metylace DNA vyřazující některé geny z činnosti) nebo vlivy zevního prostředí. Význam činitelů zevního prostředí v podobě nepříznivých životních událostí v etiopatogenezi duševní poruchy názorně odhalili Caspi a spol. [3]. V prospektivní studii 847 obyvatel Nového Zélandu bílé rasy kromě výsledků genetického vyšetření sledovali výskyt stresujících životních událostí a depresivní epizody po dobu 26 let. Ukázalo se, že v rozvoji depresivní epizody a sebevražděného jednání není významná pouze krátká alela v rámci polymorfismu genu pro serotoninový transportér (17q), ale právě její interakce s nepříznivými vlivy opakovaných stresujících životních událostí. Takové případné vlivy zevního prostředí v naší práci zachyceny nebyly. Zevní stres však má v etiopatogenezi psychotické poruchy nepochybně význam [18].

Psychotické příznaky u závislosti na metamfetaminu nemusí být vhodným endofenotypem [9] pro genetický výzkum, pokud prosté klinické posouzení případu není doplněno laboratorním vyšetřením, lépe zachycujícím neurobiologické změny v mozku. Takovou metodou mohou být např. evokované EEG potenciály s hodnocením „mismatch negativity“, elektrofyziologicky zachycujícím poruchu zpracování informací [28]. Uvedené vyšetření již u nemocných závislých na metamfetaminu provádíme a jeho vztah k polymorfismu Val158Met genu pro COMT budeme analyzovat.

Naše studie měla rovněž některé přednosti. Výzkum genetického podkladu dopaminergní neurotransmise u závislosti na metamfetaminu, včetně

ně psychotických příznaků, je logický a dobře hajitelný, ať již jsou pak výsledky těchto studií jakékoliv. Soubor byl diagnosticky homogenní oproti některým jiným studiím, které např. geneticky zkoumají závislost na nealkoholových návykových látkách jako celek. Vrozené dispozice pro zneužívání jednotlivých substancí se však mohou od sebe do určité míry lišit. Určování genotypu COMT se ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové experimentálně provádí již pět let, proto lze jeho výsledky považovat za spolehlivé.

ZÁVĚR

Neprokázali jsme, že by výskyt psychotických příznaků u závislosti na metamfetaminu souvisel s genotypem nebo frekvencí jednotlivých alel v rámci polymorfismu Val158Met genu pro COMT. Budoucí výzkum v uvedené oblasti je zapotřebí provádět u rozsáhlejších souborů, s alespoň trojčíslným počtem zařazených subjektů. Lépe by pak bylo analyzovat zvláště muže a ženy. Pokud z ekonomických důvodů není možno vyšetřovat desítky markerů DNA u všech jedinců k odhalení, případné etnické nehomogenity souboru, nabízí se eventualita alespoň jednoduchého genetického vyšetření jednoho nebo obou rodičů pacienta v rámci strategie TDT. Nepříznivé životní události předcházející psychotickým příznakům, pokud takové byly, lze hodnotit na základě výpovědi pacientů nebo dotazníkovou metodou. U závislosti na metamfetaminu je možno se kromě psychotických příznaků zaměřit také na jiné endofenotypy, které mají hlubší a lépe hodnotitelný neurobiologický podklad.

Práce byla podporována Výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR MZO 00179906.

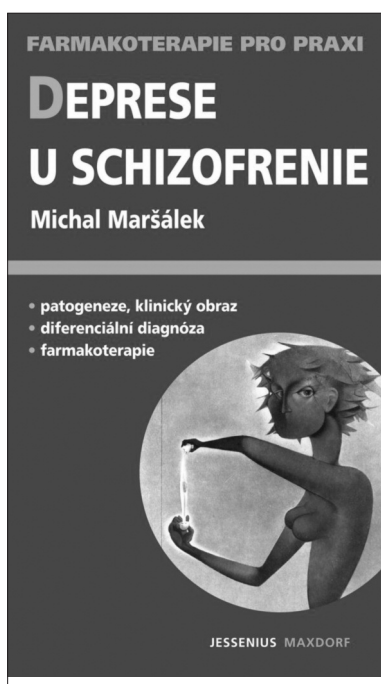
LITERATURA

1. **Beránek, M., Horáček, J., Palička, V.:** Rapid genotyping of catechol-O-methyltransferase polymorphism using real-time PCR with fluorescent hybridization probes. *Klin. Biochem. Metab.*, 12, 2004, pp. 145-146.
2. **Berger, M., Stassen, H. H., Köhler, K., Krane, V., Mönks, D., Wanner, C., Hoffmann, K., Hoffmann, M. M., Zimmer, M., Bickeböller, H., Lindner, T. H.:** Hidden population substructures in an apparently homogenous population bias association studies. *Eur. J. Hum. Genet.*, 14, 2006, pp. 236-244.
3. **Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H.:** Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 2003, pp. 386-389.
4. **DeLisi, L. E., Faraone, S. V.:** When is a „Positive“ Association Truly a „Positive“ in Psychiatric Genetics? *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr Genet)*, 141B, 2006, pp. 319-322.
5. **De Oliveira, I. R., Juruena, M. F.:** Treatment of psycho-

- sis: 30 years of progress. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 31, 2006, pp. 523-534.
6. **Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E.:** Effect of COMT Val^{108/158} Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 2001, pp. 6917-6922.
7. **Freedman, M. L., Reich, D., Penney, K. L., McDonald, K. J., Mignault, A. A., Patterson, N.:** Assessing the impact of population stratification on genetic association studies. *Nat. Genet.*, 36, 2004, pp. 388-393.
8. **Gelernter, J., Panhuysen, C., Wilcox, M., Hesselbrock, V., Rounsaville, B., Poling, J.:** Genomewide linkage scan for opioid dependence and related traits. *Am. J. Hum. Genet.*, 78, 2006, pp. 759-769.
9. **Gottesman, I. I., Gould, T. D.:** The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry*, 160, 2003, pp. 636-645.
10. **Hallikainen, T., Lachman, H., Saito, T., Volavka, J., Kauhanen, J., Salonen, J. T.:** Lack of association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and early-onset alcoholism associated with severe antisocial behavior. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr Genet)*, 96, 2000, pp. 348-352.
11. **Helgason, A., Yngvadottir, B., Hrafnkelsson, B., Gulcher, J., Stefansson, K.:** An Icelandic example of the impact of population structure on association studies. *Nat. Genet.*, 37, 2005, pp. 90-95.
12. **Hosák, L.:** Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: A review. *Eur. Psychiatr.*, 22, 2007, pp. 276-281.
13. **Kalina, K., Dvořák, D., Frouzová, M., Hajný, M., Minařík, J., Miovský, M., Nešpor, K.:** Mezioborový glosář pojmů z oblasti drog a drogových závislostí. 1. vyd., Praha: FILIA NOVA, 2001. 98 s., ISBN 80-238-8014-4.
14. **Kalivas, P. W.:** Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res. Rev.*, 18, 1993, pp. 75-113.
15. **Kunugi, H., Vallada, H. P., Sham, P. C., Hoda, F., Arranz, M. J., Li, T.:** Catechol-O-methyltransferase polymorphisms and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr. Genet.*, 7, 1997, pp. 97-101.
16. **Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y.M., Szumlanski, C. L., Weinshilboum, R. M.:** Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6, 1996, pp. 243-250.
17. **Li, T., Chen, C. K., Hu, X., Ball, D., Lin, S. K., Chen, W.:** Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr Genet)*, 129B, 2004, pp. 120-124.
18. **Lindley, S. E., Carlson, E., Sheikh, J.:** Psychotic symptoms in posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr.*, 5, 2000, pp. 52-57.
19. **McKetin, R., McLaren, J., Luxman, D.I., Hides, L.:** The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*, 101, 2006, pp. 1473-1478.
20. **Mravčík, V., Chomynová, P., Orliková, B., Škrdlantová, E., Trojáčková, A., Petroš, O., Vopravil, J., Vacek, J.:** Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2006. 1. vyd., Praha: Úřad vlády ČR, 2007. 122 s., ISBN 978-80-87041-22-2.
21. **Nešpor, K.:** Návykové nemoci. In Höschl, C. aj.: *Psychiatrie*. Praha: TIGIS, 2002, s. 555-576.
22. **Palmatier, M. A., Kang, A. M., Kidd, K. K.:** Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol. Psychiatry*, 46, 1999, pp. 557-567.

23. **Sazci, A., Ergul, E., Kucukali, I., Kilic, G., Kaya, G., Kara, I.:** Catechol-O-methyltransferase gene Val108/158Met polymorphism, and susceptibility to schizophrenia: association is more significant in women. *Mol. Brain Res.*, 132, 2004, pp. 51-56.
24. **Spielman, R. S., McGinnis, R. E., Ewens, W. J.:** Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am. J. Hum. Genet.*, 52, 1993, pp. 506-516.
25. Světová zdravotnická organizace: Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. 1. vyd., Praha, Psychiatrické centrum Praha, 1992, 282 s., ISBN 80-85121-37-9.
26. **Šerý, O., Hladilová, R., Zvolský, P.:** Gen pro COMT ovlivňuje dispoziční k alkoholismu u mužů České republiky. *Čes. a slov. psychiat.*, 100, 2004, s. 339-342.
27. United Nations. Office on drugs and crime: World Drug Report 2004. 1st Ed. Vienna: United Nations, 2004. 210 p., ISBN 92-1-148185-6.
28. **Urban, A., Kremláček, J., Libiger, J.:** „Mismatch negativity“ u pacientů se schizofrenií. *Psychiatrie*, 9, 2005, s. 291-296.
29. **Vandenbergh, D. J., Rodriguez, L. A., Miller, I. T., Uhl, G. R., Lachman, H. M.:** High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr Genet)*, 74, 1997, pp. 439-442.
30. **Vevera, J., Stopková, R., Bess, M., Albrecht, T., Papežová, H., Žukov, I.:** COMT polymorphism in prisoners with antisocial personality disorder. *Eur. Psychiatr.*, 21, 2006, p. 247.
31. **Volavka, J., Kennedy, J. L., Ni, X., Czobor, P., Nolan, K., Sheitman, B.:** COMT158 polymorphism and hostility. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr Genet)*, 127B, 2004, pp. 28-29.
32. **Xie, T., Ho, S. L., Ramsden, D.:** Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol. Pharmacol.*, 56, 1999, pp. 31-38.

*Doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: hosak@lfhk.cuni.cz*



DEPRESE U SCHIZOFRENIE

Michal Maršálek

Deprese a schizofrenie jsou lékařskou veřejností tradičně vnímány jako dva hlavní zástupci skupiny psychóz, tak jak je vyčlenil začátkem 20. století německý psychiatr Emil Kraepelin. Méně známou skutečností je, že depresí je dříve či později postiženo více než 25 % schizofreniků, a to se všemi riziky, která deprese obnáší. Publikace našeho předního odborníka MUDr. Michala Maršálka, místopředsedy Společnosti pro biologickou psychiatrii, by měla přispět ke změně pohledu na tento velmi závažný stav. Změně o to víc žádoucí, že deprese u schizofrenie je léčitelná. Kniha shrnuje základní teoretické souvislosti, uvádí praktickou diagnostiku, jejím těžištěm pak je podrobný přehled terapeutických možností s praktickými návody k jejich aplikaci.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 80 str., formát: 110 x 190 mm, brožované, ISBN: 978-80-7345-116-5, cena 195 Kč, edice Farmakoterapie pro praxi.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: cls@nts.cz.

Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.