

# EXISTUJE U ADHD GENETICKY PODLOŽENÁ DISPOZICE K ÚZKOSTI?

původní práce

Ivana Drtílková<sup>1</sup>  
Markéta Neumannová<sup>1</sup>  
Pavel Theiner<sup>1</sup>  
Alena Filová<sup>1</sup>  
Jan Lochman<sup>2</sup>  
Omar Šerý<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika FN Brno  
a Lékařské fakulty MU Brno

<sup>2</sup>Laboratoř neurobiologie  
a molekulární psychiatrie,  
Ústav biochemie,  
Přírodovědecká fakulta MU Brno

<sup>3</sup>Oddělení živočišné embryologie,  
buněčné a tkáňové diferenciace,  
Ústav živočišné fyziologie  
a genetiky AV ČR, Brno

## Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Ivana Drtílková, CSc.  
Psychiatrická klinika FN Brno a LF  
MU Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: idrtilkova@fnbrno.cz

Podpořeno projektem MZ ČR  
konceptního rozvoje výzkumné  
organizace 65269705 (FN Brno)

## SOUHRN

**Drtílková I, Neumannová M, Theiner P, Filová A, Lochman J, Šerý O. Existuje u ADHD geneticky podložená dispozice k úzkosti?**

Impulsivní a hyperaktivní chování souvisí s dysfunkcí centrální serotoninové aktivity a výsledky nedávných studií uvádějí možný vztah mezi polymorfismy genu pro serotoninový přenašeč (SLC6A4) a hyperkinetickou poruchou/ADHD.

**Soubor:** Do souboru bylo zařazeno 90 chlapců s hyperkinetickou poruchou v průměrném věku 9,97 roku (SD = 1,66) a kontrolní skupinu tvořilo 82 chlapců ze základních škol.

**Metodika:** Diagnóza byla stanovena dle kritérií ICD 10 a pomocí škál Connersové (Dotazníku pro rodiče CPQ Children Parent Questionnaire a Dotazníku pro učitele CTQ – Conners Teacher Rating Scale). K hodnocení pozornosti byl použit Test diskriminace tvarů, pro impulsivitu test TENAZO a počítačová sestava Neurobehavioral evaluation systém (NES 2). Detekce délkového polymorfismu VNTR genu SLC6A4 byla provedena pomocí fragmentační analýzy na přístroji Genetic Analyzer 3130. Výsledky byly vyhodnoceny v softwaru GeneMapper (Applied Biosystems).

**Výsledky:** Kratší alela S a genotyp SS se signifikantně častěji ( $P < 0,01$ ) vyskytovaly u chlapců s hyperkinetickou poruchou ve srovnání s kontrolní skupinou (Risk Ratio = 1,2673, 95% CI of RR = 1,0684 to 1,5032, Odds Ratio = 1,843; 95% CI of OR = 1,1863 to 2,8631).

**Závěr:** Lze předpokládat, že dysregulace 5-HT systému může ovlivňovat vývoj emoční a behaviorální regulace

## SUMMARY

**Drtílková I, Neumannová M, Theiner P, Filová A, Lochman J, Šerý O. Is there a genetically based disposition for anxiety in ADHD?**

Impulsive and hyperactive behavior is related to a central serotonin dysfunction and the results of recent studies indicate the possible relationship between polymorphisms of the serotonin transporter gene (SLC6A4) and hyperkinetic disorder/ADHD.

**Sample:** The sample included 90 boys with ADHD and the control group consisted of 82 boys.

**Method:** The diagnosis was based on the ICD-10 criteria and the Conners' Parent Rating Scales. Attention was evaluated using the Shape Discrimination Test; TE-NA-ZO (Familiar Figures Finding Test) was used for impulsivity measures and a computerized set of Neurobehavioral Evaluation System (NES-2) was used for evaluation of both. The detection of the VNTR length polymorphism of the SLC6A4 gene was done using the fragment analysis on capillary sequencing instrument. The GeneMapper software was used for results analysis.

**Results:** The short S-allele and the SS-genotype was significantly more frequently ( $P < 0.01$ ) found in boys with hyperkinetic disorder compared to the control group. The results show a relationship between hyperkinetic disorder and the short alleles in contrast to studies published so far.

**Conclusion:** It may be hypothesized that dysregulation in the 5-HT system could mainly influence the development of emotional and behavioral regula-

u dětí s hyperkinetickou poruchou a více odráží symptomatologii pro hyperkinetické poruchy dle kritérií MKN-10 než užší spektrum symptomů pro ADHD dle DSM-IV. V souladu s údaji v literatuře výskyt alely S a genotypu SS hypoteticky může disponovat tyto jedince k výskytu vysoce frekventních komorbidních úzkostných poruch.

**Klíčová slova:** hyperkinetická porucha, ADHD, děti, anxieta, serotoninový transportér, SLC6A4 gen.

tion in children with hyperkinetic disorder and reflects the symptomatology of hyperkinetic disorders as defined in ICD-10 rather than the narrower spectrum of symptoms of ADHD defined in DSM-IV. In compliance with previously published data the presence of the S-allele and the S/S-genotype may hypothetically make these individuals prone to a high prevalence of co-morbid anxiety disorders.

**Key words:** hyperkinetic disorder, ADHD, children, serotonin transporter, anxiety, SLC6A4 gene.

## ÚVOD

V odborné literatuře existuje shoda v údajích o vysoké prevalenci komorbidních úzkostných poruch u ADHD. V dětském věku je komorbidní úzkost přítomna u cca 35 % případů ADHD, u dospělých s přetrvávajícími symptomy ADHD se její výskyt zvyšuje až na 50 %, poněkud více u žen než u mužů. Významnou roli může hrát genetická dispozice, v mnoha případech se různé typy úzkostných poruch vyskytují u rodičů dětí s ADHD i v širší rodině.

Na druhé straně, anxieta u jedinců s ADHD může být také výsledkem snížené schopnosti fungovat v běžném životě, protože sociální a kognitivní limitace spojené s ADHD mohou být spouštěčem strachu a fobických reakcí. V řadě klinických studií bylo pozorováno, že komorbidní anxieta může zhoršovat narušené kognitivní schopnosti u ADHD, zejména zvyšovat míru poruchy pozornosti, schopnost adaptace na nové úkoly (kognitivní flexibilitu) a emoční kontrolu.<sup>1</sup>

Typická symptomatologie ADHD (hyperaktivita, porucha pozornosti a impulsivita) je spojována především s polymorfismy genů podílejících se na dopaminergních transmisích a s geny ovlivňujícími neurovývojový proces mozku.<sup>2,27,28</sup> Novější molekulárněgenetické studie zaměřují pozornost také na serotoninový systém, protože vysoká prevalence anxiety ukazuje na narušenou emoční regulaci u ADHD, která provází v mnoha případech jádrové symptomy poruchy.<sup>3</sup>

Serotoninový přenašeč (SLC6A4), jehož funkcí je aktivní vychytávání serotoninu ze synaptické šterbiny, je často dáván do souvislosti s regulací afektivity.<sup>4</sup> Kromě toho byl zjištěn jeho vztah k výskytu kognitivní impulsivity, která se typicky vyskytuje u jedinců s ADHD.<sup>5</sup>

Gen pro serotoninový přenašeč se nalézá na chromosomu 17q12. Skládá se ze 14 exonů. Délkový polymorfismus genu se nalézá v promotorové oblasti a má dvě základní formy: krátkou variantu „S“ – short (14 repetice) a dlouhou

variantu „L“ – long (16 repetice). Většina dosavadních studií uvádí vztah krátké varianty (zejména homozygotů SS) k vyšší senzitivě na traumata, k anxietě, depresi a strachu, naopak varianta L/L je spojována s nižším výskytem anxiózních a depresivních stavů, vyšším výskytem agresivity a lepší reakcí na SSRI. Neurofyziologické a zobrazovací studie uvádějí také vztah mezi 5-HTTLRP polymorfismem a aktivitou amygdaly.

Hariri<sup>6</sup> našel u jedinců s genotypem S/S zvýšenou reakci amygdaly na strach a úzkost. Souvislost genotypu S/S s úzkostnými stavy u dětí ve věku 13–16 let popsal také Jorm.<sup>7</sup> U dětí s genotypem S/S našli Stein et al. (2008) vyšší míru traumatické reakce na týrání.

Lesch<sup>8</sup> popsal u pacientů s genotypem S/S více impulsivní agresivity, abúzus návykových látek, více chronických alkoholiků, sklon k antisociálnímu chování a častější suicidální tendence. Syssoeva<sup>9</sup> uvádí korelaci mezi genotypem SS a skrytou agresí, zatímco u genotypu L/L je agresivita vyjadřovaná přímo.

Recentní studie naznačují, že gen pro SLC6A4 úzce souvisí s vulnerabilitou nebo plasticitou CNS a může modulovat vliv různých environmentálních faktorů. Pluess et al.<sup>10</sup> zjistili v souboru 1513 žen korelaci mezi přítomností anxiety v průběhu gravidity a negativními emočními projevy u jejich dětí 6 měsíců po narození. Uvedený vztah byl významně přítomen ( $p < 0,01$ ) u dětí s alelou S a genotypem S/S. Brandon et al.<sup>11</sup> publikovali výsledky studie, ve které děti nesoucí jednu nebo dvě kopie krátké alely genu pro SLC6A4 hůře zvládaly hyperkritické postoje svých matek a zvýšeně úzkostně reagovaly na expozice tváří vyjadřujících zlost a vztek ve srovnání s dětmi homozygotními pro dlouhé alely. Burkhouse et al.<sup>12</sup> v podobné studii, ve které participovalo 100 matek s dětmi, zjistili korelaci mezi hladinou behaviorální inhibice u dětí a mírou hyperprotektivního chování u matek. Tento vztah byl významný u dětí, které byly homozygoty S/S nebo heterozygoty L/S, nikoliv však pro homozygoty L/L.

Rovněž Eley et al.<sup>13</sup> považují gen pro SLC6A4 za „gen sensitivity“, který je pravděpodobně odpovědný za vyšší vnímavost k pozitivním i negativním stimulům, prenatálně i postnatálně. V souboru 359 dětí s úzkostnými poruchami jedinci s genotypem S/S o 20 % lépe reagovali na kognitivně-behaviorální terapii.

Z neurofyziologického pohledu tvoří mozkový okruh regulace úzkosti serotoninergní projekce ze středního mozku do limbického systému a také noradrenergní projekce z locus coeruleus do limbického systému, kde významnou roli hraje amygdala. Abnormální aktivace v těchto projekcích, zejména amygdaly v limbickém systému, je považována za spouštěč anxiety. Jednou z příčin zvýšené reaktivity amygdaly u ADHD může být nedostatečný inhibiční mechanismus v prefrontální oblasti, popisovaný u ADHD.

Podle zobrazovacích studií mozku<sup>14</sup> existuje vztah mezi nedostatečně tlumenou aktivitou amygdaly a úzkostným temperamentem. U osob s genotypem S/S byla amygdala o 25 % menší ve srovnání s osobami s genotypem L/L. Signál z amygdaly je vyslán do cingula, které by mělo zpětně tlumit aktivitu amygdaly. U osob s variantou S/S je však dráha dysfunkční, signál není dostatečně silný a aktivita amygdaly není dostatečně tlumena. Schopnost tlumení úzkosti a strachu závisí na stupni konektivity tohoto „emočního“ obvodu, jehož funkce jsou významně modulovány serotoninem již během časného vývoje mozku.

Snížení centrální serotoninové aktivity bylo popsáno v souvislosti s nedostatečnou kontrolou impulsů u zvířat, dětí i dospělých. V preklinických studiích myši s knock-outem genu pro 5-HT1B vykazují hyperaktivitu, agresivitu, zvýšenou vulnerabilitu a zvýšenou administraci alkoholu a kokainu.

Snížená 5-HT aktivita je spojována s impulsivně-agresivním chováním, naopak s kognitivní impulsivitou jsou spojovány vyšší hladiny 5-HT. Oba typy impulsivity mohou být součástí symptomatologie ADHD podmíněné dysregulací 5-HT systému. V preklinických studiích bylo prokázáno, že mikroinjekční aplikace agonistů různých serotoninových receptorů do určitých mozkových struktur měla pozitivní modulační efekt na aktivitu mezotelencefalického dopaminergního systému.<sup>15</sup>

Přestože větší počet studií uvádí souvislost mezi ADHD a vyšší frekvencí výskytu dlouhé alely L,<sup>16, 17, 18</sup> ve studiích cílených na subtypy ADHD jsou výsledky značně inkonzistentní.

Cadoret<sup>19</sup> zkoumal vztah polymorfismu genu pro SLC6A4 k ADHD a objevil vztah mezi tímto polymorfismem a agresivitou, poruchami chování a deficitem pozornosti. Vztah alely S se shora uvedenými symptomy byl nalezen u chlapců, naopak u dívek s genotypy S/S a S/L byly tyto symptomy potlačeny. V další studii<sup>20</sup> byla nalezena asociace alely L pouze k subtypu s převahou hyperaktivity ( $p = 0,019$ ), zatímco úroveň výskytu genotypu S/S byla u všech tří subtypů shodná. Grevet<sup>21</sup> našel vyšší frekvenci genotypu S/S u subtypu ADHD s převládající poruchou pozornosti. Grizenko<sup>22</sup> v kontrolované studii u 371 dětí s ADHD (6–12 let) zjistil významnou vazbu genotypu L/L pouze ke kombinovanému subtypu ADHD, nikoliv k subtypu s převládající poruchou pozornosti. Retz<sup>23</sup> studoval agresivní chování a polymorfismus genu pro serotoninový přenašeč a objevil vztah mezi deleční alelou S tohoto polymorfismu i genotypem S/S a opakovanou fyzickou agresivitou dospělých probandů s ADHD. Někteří autoři soudí, že subtyp s poruchou pozornosti a subtypy s hyperaktivitou a impulsivitou mohou mít rozdílný, etiologický podklad, což naznačuje rozdílná distribuce genotypů L/L a S/S serotoninového přenašeče.<sup>24, 25</sup>

Na dětském a adolescentním oddělení Psychiatrické kliniky FN Brno, ve spolupráci s Přírodovědeckou fakultou MU v Brně, se řadu let zabýváme molekulárněgenetickými nálezy u ADHD.<sup>3, 26, 27, 28</sup> V této práci navazujeme zejména na výsledky naší recentní studie publikované v *Activitas nervosa superior rediviva*<sup>3</sup> a nově se zabýváme možným vztahem variant DNA genů serotoninového systému ke komorbidní anxiétě u ADHD.

## METODIKA

Do souboru dětí s hyperkinetickou poruchou bylo zařazeno 90 chlapců hospitalizovaných nebo ambulantně léčených na dětském oddělení Psychiatrické kliniky Fakultní nemocnice Brno a chlapci z Dětské psychiatrické léčebny ve Velké Bíteši. Vylučujícími kritérii pro obě skupiny byly vrozené genetické vady, epilepsie, mentální retardace, schizofrenie, pervazivní vývojové poruchy a závažná somatická onemocnění.

Průměrný věk sledovaného souboru byl 9,97 roku ( $SD = 1,66$ ). Výzkum byl prováděn pouze u chlapců vzhledem k tomu, že se předpokládá vliv estrogenů na patogenезi onemocnění (především vliv estrogenů na neurogenезi a expresi např. dopaminových receptorů). Selektive dle věku a pohlaví umožnila získat relativně homogenní skupiny pro genetickou analýzu.

Před začleněním každého chlapce do studie předcházelo podepsání informovaného souhlasu jeho zákonným zástupcem. Kontrolní skupinu 82 chlapců tvořili žáci odpovídajícího věku ze základních škol brněnského regionu.

Ve skupině s hyperkinetickou poruchou bylo provedeno podrobné pedopsychiatrické klinické vyšetření se stanovením diagnózy podle kritérií desáté revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10). U každého dítěte byl určen subtyp hyperkinetické poruchy: F 90.0 – porucha pozornosti s hyperaktivitou a F 90.1 – hyperkinetická porucha chování. Byla provedena detailní objektivní psychiatrická anamnéza s rodiči dětí, cílená na průběh a klinické projevy hyperaktivity v jednotlivých vývojových fázích dítěte. Pro detekci a kvantifikaci hyperkinetických poruch byly použity dotazníkové metody: Dotazník pro rodiče CPQ (Children Parent Questionnaire)<sup>29</sup> a Dotazník pro učitele CTQ (Conners Teacher Rating Scale),<sup>30</sup> které umožnily jednoduchým způsobem detekovat a kvantifikovat behaviorální psychopatologii. Dotazník pro rodiče má 90 položek a zkoumá poruchy chování, anxiétu, impulsivitu, hyperaktivitu, problémy v učení, psychosomatické problémy, perfekcionismus, antisociální projevy a svalové napětí. Dotazník pro učitele má 39 položek v oblastech „chování ve třídě“, „chování ve skupině“ a „postoj k autoritám“ a zkoumá poruchy chování, nepozornost, tenzi a anxiétu a hyperaktivitu. K hodnocení pozornosti jsme zvolili Test diskriminace tvarů<sup>31</sup> a pro impulsivitu

test TENAZO (vydaly Psychodiagnostické a didaktické testy, 1984) a počítačovou sestavu Neurobehavioral evaluation systém (NES 2; Letz, 1998).<sup>32</sup> Jeho sestava se ukázala jako citlivá metoda pro zkoumání jemných dysfunkcí nervového systému. Z obsáhlé testové baterie NES 2 jsme pro naše účely použili jen 5 dílčích úkolů: Finger Tapping, test koordinace ruka–oko, vizuální řady čísel (Digit Span), porovnávání vzorů (Pattern Comparison) a test selektivní pozornosti (Switching Attention).

V souboru 90 chlapců s hyperkinetickou poruchou splňovalo kritéria pro subtyp poruchy pozornosti s hyperaktivitou (F90.0) 38 chlapců a pro hyperkinetickou poruchu chování (F90.1) 52 chlapců.

## GENETICKÉ VYŠETŘENÍ

Detekce délkového polymorfismu VNTR (5HTTLPR) genu pro SLC6A4 byla provedena pomocí fragmentační analýzy na přístroji Genetic Analyzer 3130. Pro PCR reakci byly použity primery Fprimer – FAM ATA CTG GTA GGG TGC AAG GAG A a Rprimer CTC TGA ATG CCA GCA CCT AAC. Reakční směs o celkovém objemu 10  $\mu$ l obsahovala 100 nM koncentrace každého primeru, 1krát reakční pufr pro DynaZyme polymerázu (Finnzymes), 0,5 mM dNTP a 1U DynaZyme polymerázy. Amplifikační reakce byla prováděna v termálním cyklu Veriti (Applied Biosystems). Po počáteční denaturaci trvající 2,5 minuty při 94 °C byla DNA amplifikována v tříkrokových cyklech: denaturace 30 s při 94 °C, annealing 30 s při 57 °C a extenze 60 s při 72 °C. Po 35 cyklech byla použita finální extenze 30 minut při 72 °C.

Analýza PCR produktů byla provedena na genetickém analyzátoru 3130 následovně: 0,5  $\mu$ l PCR produktu bylo smícháno s 9,3  $\mu$ l HiDi Formamidu a 0,2  $\mu$ l délkového standardu LIZ500. Analýza byla provedena dle standardního protokolu pro fragmentační analýzu s kalibrací DS33. Výsledky byly vyhodnoceny v softwaru GeneMapper (Applied Biosystems).

## STATISTICKÁ ANALÝZA

Z tabelovaných dat byla vytvořena kontingenční tabulka s počty osob pro jednotlivé genotypy. Z této tabulky se dále vycházelo při výpočtu genotypových a alelických frekvencí. Statistické srovnání genotypových frekvencí bylo provedeno pomocí  $\chi^2$  testu, srovnání alelických frekvencí bylo provedeno pomocí Fisher-exact testu. Za signifikantní výsledek sledovaných genotypových a alelických frekvencí obou polymorfismů byla pokládána hladina pravděpodobnosti  $p < 0,05$ . Statistické vyhodnocení výsledků bylo provedeno pomocí softwaru CSS Statistica verze 7 (StatSoft, USA).

## VÝSLEDKY

V rámci asociační studie byl nalezen statisticky významný vztah mezi VNTR polymorfismem (5HTTLPR) genu pro serotoninový přenašeč a hyperkinetickou poruchou. Krat-

ší alela S a genotyp SS se signifikantně častěji ( $p < 0,01$ ) vyskytovaly u chlapců s hyperkinetickou poruchou ve srovnání s kontrolní skupinou (Risk Ratio = 1,2673, 95 % CI of RR = 1,0684 to 1,5032, Odds Ratio = 1,843; 95 % CI of OR = 1,1863 to 2,8631). Z výsledků vyplývá souvislost hyperkinetické poruchy (dle MKN-10) s kratšími alelami na rozdíl od většiny dosud publikovaných prací, v nichž byla použita diagnostická kritéria pro ADHD (dle DSM-IV).

Tab. 1. Vztah mezi VNTR polymorfismem (5HTTLPR) genu pro serotoninový přenašeč a hyperkinetickou poruchou ve srovnání s kontrolami

Skupina	Počet osob s daným genotypem			Celkem	F. exact
	L/L	L/S	S/S		
Kontrolní soubor	38	36	8	82	$p = 0,008$
Hyperkinetická porucha	33	31	26	90	

Legenda.

L/L – homozygoti s dlouhými alelami L

L/S – heterozygoti s alelami L a S

S/S – homozygoti s krátkými alelami S

p – hladina významnosti

## DISKUSE

Ve sledovaném souboru dětí s hyperkinetickou poruchou (dle ICD 10) byla významně zastoupena skupina jedinců s VNTR polymorfismem genu pro serotoninový přenašeč, u kterých je přítomna kratší alela S a genotyp S/S. Na rozdíl od naší studie většina publikovaných studií zkoumala jedince s ADHD diagnostikované podle kritérií DSM-IV, dle kterých nemusí být u jednotlivých subtypů všechny klíčové symptomy poruchy přítomny. Kritéria ICD 10 jsou přísnější, vyžadují pro diagnózu hyperkinetické poruchy kompletní výskyt symptomů, což teoreticky může odrážet širší rozsah neurovývojového postižení. Mimo to, dle kritérií ICD 10 je součástí této diagnostické kategorie i hyperkinetická porucha chování, spojená s různými projevy agresivity. V našem souboru se jednalo převážně o hospitalizované jedince, u kterých nebyla dostačující ambulantní léčba, tedy o děti se závažnější formou poruchy, která je obvykle spojena s častějším výskytem komorbidit.

Naše výsledky převážně korelují s nálezy genotypu S/S ve studiích popisujících zvýšenou fyzickou agresivitu u dospělých probandů s ADHD<sup>23</sup> a ve studiích uvádějících vztah k impulsivní agresivitě, abúzu drog, alkoholu, antisociálnímu chování a suicidálním tendencím.<sup>33</sup> Korelaci mezi genotypem S/S a skrytou agresí popsala rovněž Syssoeva.<sup>9</sup> Grevet<sup>21</sup> našel vztah genotypu S/S k subtypu ADHD s převažující poruchou pozornosti. Výskyt genotypu S/S byl opakovaně popsán řadou autorů v dětské i dospělé populaci u úzkostných poruch, ve vztahu k vyšší senzitivě na traumata, depresi a strachu. Nikolas<sup>34</sup> upozorňuje, že jak snížená, tak zvýšená aktivita 5-HT funkcí u dětí a adolescentů souvisí s výskytem impulsivity a agresivity – na rozdíl od dospělých, u kterých je uváděna snížená 5-HT aktivita. Podle autorky mohou hypoteticky obě ale-



ly 5HTTLPR (L i S) znamenat rizikový terén pro ADHD a vznik příbuzných komorbidních poruch.

Z přehledu recentních studií vyplývá, že přítomnost alely S může znamenat u ADHD zvýšenou vulnerabilitu a senzitivitu k různým environmentálním vlivům a pravděpodobně také představuje rizikový terén pro výskyt dalších komorbidních poruch v behaviorální a afektivní oblasti. Relativně konzistentně je uváděn vztah k výskytu anxiety a impulsivity. Hypoteticky lze soudit, že kratší alela S a genotyp S/S u dětí s hyperkinetickou poruchou mohou souviset s emoční dysregulací a s nedostatečně účinnými coping mechanismy při zvládání stresu, spojeným s jejich chronickým selháváním v běžných životních situacích, v důsledku kognitivně-behaviorální dysfunkce.

## ZÁVĚR

Výsledky naznačují, že vedle polymorfismů některých genů zúčastněných v dopaminergních neurotransmisích, které u ADHD relativně konzistentně potvrzuje řada dosavadních studií (DRD4, DRD2, DAT1), u části jedinců s hyperkinetickou poruchou / ADHD může souviset klinická psychopatologie také s variantami DNA genů serotoninového systému. V souladu s údaji v literatuře může výskyt alely S a genotypu S/S přispívat k vývoji emoční

a behaviorální dysregulace, případně disponovat tyto jedince k výskytu vysoce frekventních, komorbidních úzkostných poruch.

## Limitace

Výsledky studie ukazují na možný vztah VNTR polymorfismu genu pro serotoninový přenašeč k hyperkinetické poruše. Pro potvrzení hypotézy o vztahu alely S s komorbidní úzkostí v této specifické populaci by měla být v další, navazující studii rozšířena metoda s použitím škál pro kvantifikaci anxiety, na rozšířeném souboru pacientů.

## Zkratky

5-HT	serotonin
5-HTTLPR	serotonin-transporter-linked promoter region
ADHD	attention deficit / hyperactivity disorder
DRD2	dopamine receptor D2
DSM	Diagnostic and Statistic Manual
ICD	International Classification of Diseases
L	long
NES	Neurobehavioral evaluation system
S	short
SD	standard deviation
SLC6A4	serotonin transporter (solute carrier family 6)
VNTR	variable number tandem repeat

## LITERATURA

- Sørensen I, Kerstin J, Plessen I. Behavioral regulation in children with ADHD aggravated by comorbid anxiety disorder? *Journal of Attention Disorders* 2011; 15 (1): 56–66.
- Paclt I, Drtílková I, Kopečková M, Theiner P, Šerý O, Čermáková N. The association between TaqI A polymorphism of ANKK1 (DRD2) gene and ADHD in the Czech boys aged between 6 and 13 years. *Neuroendocrinol Lett* 2010; 31 (1): 101–106.
- Drtílková I, Neumannová M, Theiner P et al. The VNTR Polymorphism of serotonin transporter gene predisposes Czech boys to hyperkinetic disorders. *Activitas Nervosa Superior Rediviva* 2010; 52: 157–162.
- Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2007; 6: 3–19.
- Haberstick BC, Smolen A, Hewitt JK. Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children. *Biol. Psychiatry* 2006; 59 (9): 836–843.
- Hariri AR et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdale. *Science* 2002; 297: 400–403.
- Jorm AF, Prior M, Sanson A et al. Association of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with anxiety-related temperament and behavior problems in children: a longitudinal study from infancy to the mid-teens. *Mol Psychiatry* 2000; 5 (5): 542–7.
- Lesch KP. Alcohol dependence and gene x environment interaction in emotion regulation: Is serotonin the link? *Eur J Pharmacol* 2005; 526 (1–3): 113–124.
- Sysoeva OV, Maluchenko NV, Timofeeva MA et al. Aggression and 5HTT polymorphism in females: Study of synchronized swimming and control groups. *Int J Psychophysiol* 2009; 72: 173–178.
- Pluess M, Velders F, Belsky J et al. Serotonin transporter polymorphism moderates effects of prenatal maternal anxiety on infant negative emotionality. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 520–525.
- Brandon E, Gibb J, Ashley L. et al. Children's 5-HTTLPR genotype moderates the link between maternal criticism and attentional biases specifically for facial displays of anger. *Cogn Emot* 2011; 25 (6): 1104–1120.
- Burkhouse KL, Gibb BE, Coles ME et al. Serotonin transporter genotype moderates the link between children's reports of overprotective parenting and their behavioral inhibition. *J Abnorm Child Psychol* 2011; 39 (6): 783–790.
- Eley TC, Hudson JL, Creswell C et al. Therapygenetics: the 5HTTLPR and response to psychological therapy. *Molecular Psychiatry* 2012; 17, 236–237.
- Hariri AR, Holme A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *TRENDS in Cognitive Sciences* 2006; 10 (4): 182–192.
- Hawi Z, Dring M, Kirley A et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a

- potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (7): 718–725.
16. Zoroglu SS, Erdal ME, Alasehirli B et al. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45 (4): 176–181.
  17. Fowler T, Langley K, Rice F et al. Psychopathy trait scores in adolescents with childhood ADHD: the contribution of genotypes affecting MAOA, 5HTT and COMT aktivitu. *Psychiatric Genetics* 2009; 19 (6): 312–319.
  18. Manor I, Eisenberg J, Tyano S et al. Family-based association study of the serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) in attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 91–95.
  19. Cadoret RJ, Langbehn D, Caspers K et al. Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Comprhen. Psychiatr* 2003; 44: 88–101.
  20. Curran S, Purcell S, Craig I et al. The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *American Journal of Medical Genetics* 2005; 134: 42–47.
  21. Grevet, EH, Marques EZ, Salgado CA et al. Serotonin Transporter Gene Polymorphism and the Phenotypic Heterogeneity of Adult ADHD. *Journal of Neural Transmission* 2007; 114, 1631–1636.
  22. Grizenko N, Paci M, Ridha J. Is the Inattentive Subtype of ADHD Different From the Combined/Hyperactive Subtype? *Journal of Attention Disorders* 2009; 18: 1–9.
  23. Retz W, Freitag CM, Retz-Junginger P et al. A functional serotonin transporter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: Interaction with adverse child environment. *Psychiatry Res* 2008; 158: 123–131.
  24. Thapar A, Langley K, O'Donovan M, Owen M. Refining the ADHD phenotype for molecular genetic studies. *Mol Psychiatry* 2006; 11 (8): 714–720.
  25. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J. Genetic support for the dual nature of ADHD: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *J Abnorm Child Psychol* 2007; 35 (6): 999–1008.
  26. Theiner P, Drtílková I, Šerý O et al. Polymorfismy genů pro dopaminové receptory D2 a D4 a pro dopaminový transportér (DAT) u českých hyperkinetických chlapců nesouvisejí s kognitivní poruchou. *Čes a slov Psychiat* 2006; 102 (6): 307–318.
  27. Šerý O, Drtílková I, Theiner P, Pitelová R, Staif R, Znojil V, Lochman J, Didden W. Polymorphism of DRD2 gene and ADHD. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27 (1–2): 236–240.
  28. Drtílková I, Šerý O, Theiner P, Uhrová A, Žáčková M, Balaščíková B, Znojil V. Clinical and molecular-genetic markers of ADHD in children. *Neuroendocrinology Letters* 2008; 29 (3): 320–327.
  29. Conners, Ck., Sitarenios, G., Parker J et al. The revised Conners' parent rating scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1998; 26, 257–268.
  30. Conners, CK., Sitarenios, G., Parker, Jet al. Revision and restandardization of the Conners' teacher rating scale (CTRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1998; 26, 279–291.
  31. Švancara J. Test diskriminace tvarů. In: *Psychodiagnostické a didaktické testy*. Bratislava 1976.
  32. Letz R. NES 2 User's Manual (version 4.7) In: *Atlanta Neurobehavioral Systems, Inc.* 2002.
  33. Lesch KP. Alcohol dependence and gene x environment interaction in emotion regulation: Is serotonin the link? *Eur J Pharmacol* 2005; 526 (1–3): 113–124.
  34. Nikolas M, Burt SA. Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: A meta-analysis. *J Abnorm Psychology* 2010; 119: 1–17.

## Philip Barker

### RODINNÁ TERAPIE



Od prvního vydání knihy *Rodinná terapie* uplynulo už více než třicet let. Za tu dobu prošla oblast rodinné terapie nezanedbatelným vývojem, cíl knihy však zůstává stejný. Autorovým záměrem je poskytnout jasný, přístupný a srozumitelný úvod do rodinné terapie a díky obsáhlému seznamu odkazů dovést čtenáře k dalším zdrojům informací. Barker nepředpokládá znalost rodinné terapie,

a proto lze doufat, že publikace bude užitečná nejen pro úplné začátečníky, ale i pro čtenáře, kteří právě procházejí úvodními fázemi výcviku v rodinné terapii.

Páté vydání tohoto již etablovaného textu poskytuje nezaujatý, čtivý a aktualizovaný úvod do oboru rodinné terapie. Popisuje a rozebírá různé formy dysfunkcí, které se mohou v konkrétních rodinách vyskytovat, často s ohledem na kulturu společnosti, do níž rodina patří. Na tomto složitém pozadí a s ohledem na různost myšlenkových proudů v rodinné terapii syntetizuje kniha základní principy, které se obecně v rodinné terapii používají.

329 Kč, Triton, páté vydání – první české, 324 s., černobíle, 148 × 210 mm, brožované