
Polymorfismy genů pro dopaminové receptory D2 a D4 a pro dopaminový transportér (DAT) u českých hyperkinetických chlapců nesouvisejí s kognitivní poruchou

Theiner P.¹, Drtílková I.¹, Šerý O.², Uhrová A.¹, Balaštíková B.¹, Štaif R.²

Psychiatrická klinika MU a FN, Brno,

přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.¹

Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie, katedra biochemie, PřF. MU, Brno,

vedoucí katedry prof. RNDr. V. Mikeš, CSc.²

Souhrn

Předpokládá se, že kognitivní funkce mohou být v genetických studiích u psychiatrických poruch vhodnějším fenotypem než samotný klinický obraz, který je více ovlivněn faktory prostředí (Gottesman, 2003). U ADHD je přítomna porucha kognitivních funkcí z definice této poruchy. Od nehyperkinetické populace se skupina pacientů s ADHD odlišuje poruchou pozornosti a zvýšenou impulzivitou. Další poruchy existují v inhibici motoriky. Bylo zjištěno, že chybná inhibice odpovědi (která souvisí s impulzivitou) je vhodným endofenotypem ADHD a vyskytuje se i u příbuzných pacientů, kteří nevykazují klinické známky ADHD (Slaats-Willemsse, 2003, Aron 2005). Vhodným endofenotypem je rovněž pozornost (Fan, 2001).

Metodika: V naší práci jsme zkoumali korelace mezi genotypem a výsledky neuropsychologických testů (TDT, TE-NA-ZO a baterie NES2) u homogenní kavkazské populace 119 chlapců ve věku 7-13 let s dg. hyperkinetická porucha (F90.x dle MKN-10) – dále HKP. Byl stanoven genotyp pro „dopaminové“ geny (DRD2, DRD4, DAT).

Výsledky: V souboru jsme hledali korelaci mezi výsledky psychologických testů a genotypy jednotlivých genů. Korelační koeficienty pro žádnou kombinaci nebyly statisticky signifikantně odlišné od náhodného rozdělení.

Závěr: V našem souboru jsme neprokázali korelace mezi polymorfismy „dopaminových“ genů a výsledky neuropsychologických testů. Polymorfismus těchto genů v populaci českých hyperkinetických chlapců neovlivňuje výkony v psychologických testech.

Klíčová slova: ADHD, hyperkinetická porucha, endofenotyp, kognitivní funkce, geny.

Summary

Theiner P., Drtílková I., Šerý O., Uhrová A., Balaštíková B., Štaif R.: Polymorphisms of the Genes for Dopamine Receptors D2 and D4 and for the Dopamine Transporter (DAT) are not Associated with Cognitive Deficit in Czech Hyperkinetic Boys

It is assumed that cognitive functions may be a better phenotype in genetic studies of psychiatric disorders than clinical picture itself as it is more influenced by the external factors (Gottesman, 2003). A cognitive deficit is present in ADHD patients as a matter of definition. The ADHD group differs from the non-ADHD population in terms of attention deficit and increased impulsivity. Other deficits exist in motor function inhibition. It has been found that incorrect response inhibition (which relates to impulsivity) is a suitable endophenotype of ADHD and is present as well in relatives of patients who themselves do not express clinical signs of ADHD (Slaats-Willemsse, 2003, Aron, 2005). Attention is a suitable endophenotype as well (Fan, 2001).

Method: In the present study the correlations between genotype and results of neuropsychological tests (TDT, TE-NA-ZO and NES2 battery) were studied in a homogenous Caucasian population of 119 boys in the age range 7-13 diagnosed with Hyperkinetic disorder (HKP - F90.x according to the ICD-10). The genotype for “dopaminergic” genes (DRD2, DRD4, DAT) was assessed.

Results: Correlations between the results of psychological tests and genotypes of each gene were examined. The correlation coefficients for any combination were not significantly different from a random distribution.

Conclusion: We did not prove any correlations between the “dopaminergic” genes polymorphisms and the results of neuropsychological tests in our sample. Polymorphisms of these genes do not influence the performance in psychological tests in the population of Czech hyperkinetic boys.

Key words: ADHD, hyperkinetic disorder, endophenotype, cognitive functions, genes.

Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 6, pp. 307–318.

ÚVOD

Předkládaná práce se věnuje zkoumání vztahu mezi kognitivními funkcemi a polymorfismy některých kandidátních genů u jedinců s hyperkinetickou poruchou.

Většina současných psychiatrických poruch je definována deskriptivně a teoreticky, podle popisného hlediska existujících příznaků, které jsou arbitrárně považovány za patologické. Jde o behaviorální příznaky (u některých jednotek příznaky kognitivní, emoční a somatické), které jsou ve své definitivní podobě většinou silně ovlivněny prostředím. Je proto velmi obtížné hledat kandidátní geny k jednotlivým behaviorálním syndromům. Rovněž hledání jednoduchých „markerů“ (např. biochemických, hematologických či strukturálních) pro jednotlivé duševní poruchy dosud nepřineslo jednoznačné a uspokojivé výsledky. V této situaci se jeví vhodné hledat psychické (psychologické) markery jednotlivých duševních poruch, které lze do jisté míry objektivně měřit a porovnávat.

Genetické studie v psychiatrii také narážejí na zásadní problém velikosti souborů a jeho sestavení. Jednotlivé psychiatrické diagnózy jsou relativně vzácné a možnost chyby při diagnostice je, při chybění objektivních a zcela specifických příznaků, poměrně vysoká. Genetické studie věnující se zkoumání polymorfismů jednotlivých kandidátních genů vyžadují tisícíhlavé soubory. Tyto by ale zároveň měly pocházet z geneticky co nejvíce homogenní populace. Takové izolované populace na světě existují, ale počet jedinců v takové populaci je nízký. Problémem malých vzorků v genetických studiích je pak správná interpretace výsledků. Statistické metody sice mohou najít signifikantní vztahy, ale korelace mezi skutečně existujícím vztahem a statisticky existujícím vztahem je nejistá.

ADHD

U některých psychiatrických diagnóz se genetický základ jeví v současné době nesporný. Jednou z těchto diagnóz je hyperkinetická porucha (či v americkém pojetí ADHD), kde lze v posledním desetiletí zaznamenat obrovský počet studií zkoumajících poruchu z nejrůznějších aspektů. Existuje-li genetický základ hyperkinetické poruchy („hyperkinetický genotyp“), existuje i jeho pozorovatelné vyjádření – hyperkinetický fenotyp. Tím je v současnosti popis behaviorálních příznaků poruchy, tak, jak je uvádějí současné psychiatrické klasifikace. Tato definice hyperkinetického fenotypu ale nemusí být zcela v souladu s biologickým základem poruchy, případně stejný fenotyp může vyjadřovat rozdílný biologický podklad. Je to dáno

tím, že hyperkinetický fenotyp je značně ovlivněn faktory prostředí. Proto se zdá vhodnější zjišťovat „vnitřní“ funkce, které jsou při této poruše nesporně narušeny, a to metodou, která je do značné míry standardizovaná a objektivní. To může být měření deficitů kognitivních funkcí pomocí psychologických testových metod. Tak se kognitivní funkce stávají „vnitřními“ fenotypy (endofenotypy), u nichž předpokládáme bližší vztah ke genetickému podkladu poruchy, zjednodušeně řečeno, na poruše jedné psychologické kvality se bude podílet menší počet genů než na celém klinickém obraze poruchy.

Attention deficit hyperactivity disorder, (ADHD) patří mezi nejčastější příčiny psychiatrické léčby v dětském věku. Jejimi základními příznaky jsou porucha pozornosti, hyperaktivita a impulzivita. Americká diagnostická kritéria [2] pro tuto poruchu jsou „měkkí“, protože pro diagnózu postačuje, aby byly přítomny symptomy z jednoho symptomatického okruhu. MKN-10 [60] vyžaduje přítomnost příznaků ve všech 3 okruzích. V důsledku této nehomogenosti není snadné provést zpětnou analýzu různých údajů z literatury, vzájemně srovnat epidemiologické údaje nebo terapeutické postupy podle MKN-10 a DSM-IV. I když v běžné praxi většinou nebývají tyto jemné klasifikační rozdíly rozlišovány, v oblasti vědeckovýzkumné tato dvě ne zcela identická schémata působí určité komplikace. Velká část citací a studií o ADHD v současné literatuře vychází z amerického manuálu DSM-IV.

ETIOLOGIE

V roce 1970 vyslovil C. Kortensky „katecholaminovou hypotézu hyperaktivity“, podle které je hyperkinetická porucha důsledkem „snížené produkce nebo snížené utilizace“ katecholaminů (dopaminu a noradrenalinu) v mozku. Hypotéza se na jedné straně opírala o dlouholeté údaje, dokumentující příznivý účinek stimulancií v léčbě hyperkinetických dětí, a na druhé straně o schopnost stimulancií zvyšovat hladiny dopaminu a noradrenalinu v mozku. Pro poruchu v dopaminové oblasti svědčí korelace mezi hladinou kyseliny homovanilové (HVA), která je metabolitem dopaminu, a mírou hyperaktivity, impulzivity a nálezy zvýšené denzity dopaminového transportéru (DAT) ve striátu. Katecholaminovou hypotézu zpětně potvrzuje účinek psychostimulancií a nálezy zvýšené koncentrace dopaminového transportéru (DAT) u neléčených případů ADHD a její normalizace po léčbě [14].

Poruchy dopaminové a noradrenalinové transmise souvisejí s dysfunkcí fronto-subkortikálního okruhu, kterou potvrzuje i charakter neuropsychologického, kognitivního deficitu u hyperkinetické poruchy/ADHD. Pro kortikální dysfunkci svědčí

nedostatky v oblasti kontroly inhibice, arousalu, aktivity a výkonu. V subkortikální oblasti je v patofyziologii ADHD významné především striatum, což je struktura bohatá na dopaminové synapse a současně citlivá na perinatální hypoxické inzulty. V animálních modelech způsobuje poškození striata hyperaktivitu a poruchy inhibiční kontroly u zvířat. Moderní zobrazovací techniky mozku ukazují, že efekt metylfenidátu u ADHD, který je zprostředkováván vazbou na dopaminový přenašeč (DAT), vyvolává nejvýraznější změny právě v oblasti striata – což je oblast mozku, ve které je DAT nejvíce zastoupen [14].

GENETICKÉ FAKTORY

Genetický podklad poruchy je podrobně studován. Ve Faraonově studii z roku 2005 je proveden celkový odhad heritability poruchy na základě rodinných, adopčních a dvojčecích studií na 0,76 [17]. Přesný typ dědičnosti není dosud znám a pravděpodobně jde o polygenní poruchu. Není podrobně známa ani role jednotlivých zainteresovaných genů.

Při hledání genů, které se podílejí na jejím vzniku, se objevují problémy podobně jako u jiných psychiatrických poruch - zda totiž klinický obraz není jen společnou manifestací různých etiopatologických procesů. Předpokládá se, že kognitivní funkce a jejich deficity jsou vhodnějším fenotypem „hyperkinetického genotypu“ než samotný klinický obraz poruchy. Znamená to, že tyto kognitivní fenotypy jsou těsněji spojeny s neurobiologickým substrátem poruchy. Kognitivní funkce jako odraz fungování neuronálních okruhů v mozku tedy můžeme považovat za endofenotypy a teoreticky lze předpokládat, že jejich ovlivnění prostředím bude menší než u klinického obrazu poruchy. Dalšími možnými endofenotypy u ADHD jsou výsledky mozek zobrazujících metod a elektrofyziologická měření [13].

Deficity v neuropsychologických testech u pacientů s ADHD jsou koreláty ADHD a v pilotních studiích existuje vztah mezi těmito deficity a kandidátními geny [12].

KANDIDÁTNÍ GENY

Vzhledem ke stále uznávané katecholaminové teorii ADHD a neurochemickým nálezům, které odhalují především dopaminovou dysregulaci v CNS, byly první studie zaměřené na „dopaminové“ geny. Z nich mezi nejvíce studované patří geny pro dopaminový transportér a dopaminové receptory D2 a D4.

Dopaminový transportér (DAT)

Gen pro DAT je u člověka umístěn na 5. chromo-

zomu, přesněji 5p15.3, je preferenčně exprimován v bazálních gangliích a ovlivňuje především objem striata [15]. Přitom u pacientů s ADHD je ve striatu větší denzita DAT (bez stranové preference) v porovnání s lidmi bez ADHD [28]. Vandenberg a spol. [58] klonoval cDNA celé kódující sekvence, včetně nepřekládaného 3'-konce genu pro DAT, a na 3'-konci našel repetitivní sekvenci o délce 40 bp (40 párů bází). Analýzou této repetitivní sekvence bylo zjištěno, že se v genu vyskytuje v rozmezí tři až jedenáct kopií. Tato repetitivní sekvence se stala nejčastěji studovaným polymorfismem genu pro DAT. Jde o polymorfismus typu *variable number of tandem repetitions* (VNTR). Studium 10 geograficky odlehklých světových populací (kavkazských, oceánských, sibiřských a původních obyvatel Severní i Jižní Ameriky) bylo zjištěno 5 různých alel, z nichž 2 jsou velmi vzácné. Nejčastěji zastoupeným polymorfismem je alela, kde se zmíněná sekvence 40 párů bází opakuje 10x (10-repeat alela). Rozložení této alely je ve světové populaci značně rozdílné. V řecké populaci bylo zjištěno zastoupení 10-repetitivní alely 52 %, u asijského etnika až kolem 90 % [36]. V jihoamerické populaci byla tato alela zjištěna u 74 % obyvatel [59], ale u původních obyvatel Jižní Ameriky až ve 100 % [36]. U zdravých ománských dětí je zastoupení této alely 61%, u dětí s ADHD je ve stejné populaci téměř shodné (65 %) [46]. Přestože je polymorfismus lokalizován v oblasti nepřekládané do RNA, vede 10-repeat alela tohoto genu ke zvýšené expresi DAT [33], což neplatí pro 9-repeat alelu [31]. Homozygoti pro 10-repeat alelu tohoto genu mají větší průtok krve v mediální frontální oblasti a v oblasti levých bazálních ganglií ve srovnání s heterozygoty [40].

Výsledky metaanalýzy 13 publikovaných rodinných studií ale ukazují, že 10-repeat polymorfismus genu pro DAT má jen malou úlohu v dědičnosti ADHD [39].

Variety genu pro dopaminový transportér se u ADHD studují též v souvislosti s odpovědí na léčbu stimulanty. Výsledky jsou ale nekonzistentní [32]. Stejnou nekonzistentnost výsledků konstatuje souhrn z roku 2004, který se zaměřil specificky na 10-repeat alelu tohoto genu. [41].

Dopaminový receptor D2 (DRD2)

Gen pro tento receptor leží na chromozomu 11, přesně 11q22-q23 [24]. Z genu pro DRD2 mohou být vytvořeny alternativním sestřihem dvě RNA izoformy: D2L (dlouhá) a D2S (krátká), které se odlišují přítomností nebo absencí 29-aminokyselinové sekvence na cytoplazmatické konci receptorového proteinu [11, 23, 37]. Obě izoformy DRD2 se vyskytují především v bazálních gangliích (caudatum, putamen) a v nucleus accumbens. Nejčastěji zkoumaným polymorfismem tohoto genu je TaqI polymorfismus. Jde o polymorfismus typu *restriction fragments' length polymorphism*

(RFLP). Alely tohoto polymorfismu (A1 a A2) jsou rozděleny v silné závislosti na etnickém původu – v 16 různých populacích kolísala frekvence alely A1 od 9 % až do 75 % [6]. Alela A1 tohoto polymorfismu u zdravých dobrovolníků vedla k nižší expresi tohoto genu, a tím nižší denzitě D2 receptoru ve striátu, kde slouží jako autoreceptor, proto byla celková syntéza dopaminu ve striátu zvýšena [29]. To by odpovídalo současné uznávané katecholaminové hypotéze ADHD, která předpokládá zvýšené hladiny dopaminu v bazálních gangliích.

Pozitivní vztah TaqI A polymorfismu genu pro DRD2 byl ojediněle nalezen ve spojitosti s ADHD [9, 55]. Comings [9] zjistil dvakrát vyšší výskyt alely A1 u pacientů s ADHD oproti kontrolní skupině osob. Ostatní studie tuto asociaci ale vyvracejí.

Protože je především D2 receptor zapojen do systému odměny v mesolimbickém okruhu, vedou genetické varianty tohoto receptoru ke změnám v kompulzivních vzorcích chování a některé jeho varianty predikují kompulzivní návykové poruchy [8]. Alela A1 byla dále asociována se snížením zrakoprostorové orientace se syndromem Gilles de la Tourette, dispozicí k alkoholismu, patologickým hráčstvím, kuřáctvím, obezitou a sníženým metabolismem glukózy v některých částech mozku.

Dopaminový receptor D4 (DRD4)

Gen pro DRD4 se nachází na chromozomu 11p15.5 [22]. Byla popsána polymorfní repetitivní sekvence o délce 48 párů bází v kódující oblasti genu. 48-bp repetitivní sekvence se v genu pro DRD4 vyskytuje nejčastěji v jedné, čtyřech nebo sedmi kopiích. Jde, stejně jako u DAT, o polymorfismus typu *variable number of tandem repetitions* (VNTR).

Gen pro DRD4 je preferenčně exprimován v prefrontálním kortexu a ovlivňuje zde objem šedé hmoty [15]. Podíl polymorfismů tohoto genu na etiologii ADHD se intenzivně zkoumá, samotný polymorfismus tohoto genu ale nevysvětluje etiologii ADHD [5, 18, 20, 34, 57]. 7-repeat alela tohoto genu je častější u dětí s ADHD, které mají ADHD v rodinné anamnéze [27]. Pokud je přítomna 7-repeat alela tohoto genu a zároveň 10-repeat alela genu pro DAT, byla u chlapců s ADHD zjištěna vyšší perfúze v pravém středním temporálním gyru. To je oblast související s pracovní pamětí a selektivní pozorností [54]. Kombinace 7-repeat alely tohoto genu společně s 10-repeat alelou genu pro DAT se již významně spojuje s příznaky ADHD [42]. Dlouhé alely genu pro DRD4 se vyskytují u dětí, které vykazují horší výsledky v testování pozornosti, a to jak ve zdravé, tak v hyperkinetické skupině [43]. Horší pozornost byla patrná již u jednoročních dětí se 7-repeat alelou [3]. Další studie zjistila, že u dětí s alespoň jednou 7-repeat alelou je nepřesný, impulzivní styl odpovědí [30]. V jiné studii ale přítomnost 7-repeat alely zname-

nala normální reakční čas a její nepřítomnost pomalejší a variabilnější odpovědi [52]. Bellgrove [7] naproti tomu zjistil, že různé polymorfismy genu pro DRD4 souvisejí u pacientů s ADHD se schopností udržet pozornost a přítomnost 7-repeat alely vede k lepším výsledkům v testu setrvalé pozornosti.

Mill a spol. [35] nezjistili souvislost VNTR polymorfismu genu pro D4 a ADHD. Stejně Frank a spol. [21] nezjistil významnou souvislost mezi různými alelami tohoto genu a diagnózou ADHD. Ani v nizozemské populaci (soubor 236 dětí s ADHD) nebyla nalezena souvislost mezi polymorfismy tohoto genu a ADHD [4]; stejně negativní byly výsledky v irské populaci [26].

Geny a kognitivní funkce u ADHD

Zdá se, že základem poruchy jsou primární kognitivní deficity, zároveň s poruchou exekutivních funkcí a narušenou kapacitou schopnosti inhibovat impulzy [19]. Seidman a spol. [44] neuropsychologicky vyšetřili neléčené sourozence dětí s ADHD a srovnali je s kontrolní skupinou. Zjistili, že sourozenci pacientů s ADHD mají významně větší deficity ve Stroopově testu, verbálním učení a paměti než sourozenci dětí v kontrolní skupině. Také Stins a spol. [49] hledali, zda výkon ve Stroopově barevném testu je hereditárně ovlivněn. Na velkém vzorku 12letých mono- i dizygotních dvojčat zjistili, že výkon v tomto testu je silně geneticky podmíněn.

Ve studiích se hledaly vztahy různých genových polymorfismů a deficitů v kognitivních funkcích. Cornish a spol. [10] vyšetřili neuropsychologicky 872 chlapců ve věku 6-11 let z všeobecné populace. Z nich 58 mělo skóre nad 90. percentilem v dotazníku ADHD pro učitele (*SWAN ADHD scale*). U všech chlapců byl stanoven genotyp genu pro DAT (přítomnost/nepřítomnost 10-r alely). Autor zjistil signifikantně vyšší výskyt homozygotního genotypu 10-r/10-r u chlapců, kteří skórovali vysoko v uvedeném dotazníku. Po korekci na věk, IQ a příznaky ADHD zůstal zachován vztah mezi genotypem 10-r/10-r a výsledky v testech selektivní pozornosti a inhibice impulzů. Naproti tomu nenašel souvislost mezi polymorfismem genu pro DAT a pracovní pamětí. Schopnost inhibovat impulzy je familiární podmíněná a její deficit je přítomen i u sourozenců dětí s ADHD, kteří nemají plně vyjádřený klinický obraz této poruchy [48].

Taerk a spol. [56] hledali na základě dřívějších studií, které poukázaly na vztah mezi výsledky neuropsychologických testů na exekutivní funkce a polymorfismem genu pro COMT u zdravé populace i u pacientů se schizofrenií, stejnou souvislost u ADHD. Výsledek byl ale negativní. Další studie testovala na zdravých dobrovolnících, zda osobnostní rys „vytrvalost“ souvisí s polymorfismem genu pro dopaminový receptor D4. Výsledek byl kladný, nositelé 7-r alely tohoto genu se hodnotili jako méně vytrvalí. Zároveň v testu reakčního

času vykazovali delší reakční čas a jeho větší variabilitu [53].

METODIKA

Charakteristika souboru

Výzkumný soubor tvořilo 119 chlapců ve věku 7 – 13 roků (průměrný věk byl 9,97 roků, SD=1,66). Podmínkou zařazení byla kavkazská rasa, česká národnost, klinicky diagnostikovaná Hyperkinetická porucha (F90.0 nebo F90.1 dle MKN-10). Vylučujícími kritérii byla známá genetická onemocnění, chromozomální aberace, mentální retardace, epilepsie a závažné psychiatrické poruchy (tab 1).

Tab. 1. Rozložení výběrového souboru podle věku.

Věk	N	%	Kumul. %
7	9	7,6	7,6
8	17	14,3	21,9
9	22	18,4	40,3
10	23	19,3	59,6
11	24	20,2	79,8
12	17	14,3	94,1
13	7	5,9	100,0
Celkem	119	100,0	100,00

Věk uveden v letech, N - absolutní četnost ZO, % - procentuální zastoupení ZO v souboru, Kumul. % - kumulativní procenta.

Výzkumný projekt byl schválen etickou komisí a zákonní zástupci subjektů podepsali informovaný souhlas. Nábor do souboru probíhal především na území Jihomoravského kraje, částečně též na území kraje Vysočina a přilehlých regionů ČR. Téměř ve všech případech užívali jedinci ve výzkumném souboru medikaci, indikovanou právě na hyperkinetickou poruchu. Před psychologickým vyšetřením byla tato medikace vysazena tak, že poslední dávka byla podána ve dni předcházejícímu vyšetření. U nemedikovaných jedinců byla psychologická vyšetření provedena před zavedením plánované medikace.

Psychologické vyšetření

Cílem psychologického vyšetření bylo měření vybraných kognitivních funkcí vhodnými neuropsychologickými metodami. Vhodnost metody znamenala její snadnou administraci ve zkoumaném souboru, možnost použití ve zkoumané věkové skupině a možnost standardizovaného vyhodnocení výsledků.

Testové metody byly vybírány se záměrem přesněji postihnout míru poruch těch psychických funkcí, které patří k jádrovým příznakům hyperkinetické poruchy, tedy zjistit úroveň pozornosti a impulzivity.

K hodnocení pozornosti byl zvolen Test diskriminace tvarů (autor J. Švancara – dále TDT). Test je založen na zjišťování úrovně přesnosti a rychlos-

ti diferencování tvarových odlišností dané předlohy. Jde o monotónní činnost, která zatěžuje pozornost, a proto je test považován za vhodnou metodu pro její diagnostiku [50]. Uvedenou zkouškou lze zachytit dvě kritéria výkonu, a to rychlost a přesnost. Přesnost je odvozována z počtu opomenutí (chyby typu omission), kterými se rozumí chybění reakce na cílový nebo kritický podnět. Chyby typu omissions jsou považovány za ukazatele schopnosti udržet pozornost. V naší studii je považujeme za přesnější ukazatel poruch pozornosti než druhou proměnnou získanou testem, kterou je rychlost provedení.

Výsledkem tohoto testu byly u každého vyšetřovaného jedince dvě hodnoty:

- hodnota rychlost (TDT-R) a
- hodnota přesnost (TDT-P).

Tyto hodnoty byly převedeny dle standardního přepočtu na steny (sten 1 – 10). Steny jsou odvozeny od hrubých skóre plošnou transformací. Za normu se považují steny 5 a 6. Jedinci, kteří dosáhli v hodnocení rychlosti stenů 1, 2, 3 nebo 4 byli zahrnuti do společné skupiny „podprůměrná hodnota“. Jedinci, kteří dosáhli stenů 5 nebo 6 byli zařazeni do skupiny „průměrná hodnota“ a jedinci se stenů 7, 8, 9 a 10 pak do skupiny „nadprůměrná hodnota“. Stejně bylo postupováno u hodnoty přesnosti. Tím se možných 10 skupin u každého subtestu redukovalo na 3, což později umožnilo statistické zpracování.

Další příznak, impulzivita, byl měřen testem TE-NA-ZO (vydaly Psychodiagnostické a didaktické testy, 1984). Vychází z teoretického modelu kognitivního stylu, který představují dvě složky, impulzivita a efektivita. Míra impulzivity dítěte je dána jeho umístěním na dimenzi impulzivita – uvážlivost. Jako impulzivní je hodnocen rychlý a nepřesný výkon v testu. Jedná se o chyby typu commissions, které představují chybné označení jiného podnětu, než který je cílový nebo kritický.

Výsledkem tohoto testu byly u každého vyšetřovaného jedince dvě hodnoty:

- hodnota impulzivita a
- hodnota neefektivita.

Tyto hodnoty byly převedeny dle standardního přepočtu na steny (sten 1 – 10). Steny jsou odvozeny od hrubých skóre plošnou transformací. Za normu se považují steny 5 a 6. Jedinci, kteří dosáhli v hodnocení impulzivity stenů 1, 2, 3 nebo 4 byli zahrnuti do společné skupiny „podprůměrná hodnota“. Jedinci, kteří dosáhli stenů 5 nebo 6, byli zařazeni do skupiny „průměrná hodnota“ a jedinci se stenů 7, 8, 9 a 10 pak do skupiny „nadprůměrná hodnota“. U hodnoty neefektivita znamenaly steny 1, 2, 3 a 4 podprůměr, tzn. efektivní kognitivní styl. Nadprůměr (steny 7, 8, 9 a 10) znamená neefektivní kognitivní styl. Tak se možných 10 skupin u každého subtestu redukovalo na 3, což později umožnilo statistické zpracování.

Neurobehavioral evaluation system (NES2)

Jde o počítačový testovací systém, který vyvinul E. Baker v roce 1985. Jeho sestava se ukázala jako citlivá metoda pro zkoumání jemných dysfunkcí nervového systému [38]. U nás informuje o této metodě Skalík [47]. I když zatím není tato metoda dostatečně propracována z hlediska klinického použití, dosavadní výsledky potvrzují její validitu. Počítačová diagnostika má svá omezení, pokud jde o její použití v klinické diagnostice, pro použití ve výzkumu má naopak přednosti - standardní podmínky provádění a zejména vyhodnocování výsledků.

Z obsáhlé testové baterie NES 2 byly použity 4 subtesty: Finger Tapping, Test koordinace ruka-oko (Hand-Eye), vizuální řady čísel (Digit Span) a test selektivní pozornosti (Switching Attention).

Popis použitých subtestů:

Finger Tapping – hodnotí motorickou rychlost během 30s, provádí se dominantní a pak i nedominantní rukou a střídavě oběma rukama. Využita byla varianta za použití dominantní ruky. Výsledkem testu je počet stisků za 30s.

Koordinace oko-ruka (Hand-Eye) – měří vizuomotorickou koordinaci. Na obrazovce počítače se objevuje sinusoida, úkolem dítěte je pomocí joysticku udržet bod, který se pohybuje stálou rychlostí doprava na zobrazené křivce. Výsledkem testu je logaritmus průměrné odchylky od počítačem generované sinusoidy.

Vizuální řady (Digit Span) – jde o test krátkodobé paměti (vštipivosti, retence a reprodukce) na principu reprodukování řady vizuálně exponovaných čísel. Využita byla varianta, kdy se čísla opakují pozpátku. Výsledkem testu je počet chyb.

Selektivní pozornost (Switching Attention) - podstatou testu je co nejrychlejší reagování na obrazec, který se v první části úkolu objevuje nepravidelně na pravé nebo levé straně obrazovky, v náročnější druhé části úkolu má dítě reagovat podle směru, který ukazuje exponovaná šipka. Využity byly obě varianty, test poskytuje vždy dvě sady hodnot: počet chyb a reakční čas.

Vzhledem k tomu, že vylučujícím kritériem pro zařazení do studie byla mentální retardace, byl do vyšetření zařazen i test inteligence. Byla jím Ravenova zkouška, používaná buď v barevné formě pro mladší děti, nebo v náročnější verzi, která byla předkládána starším dětem.

MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ VYŠETŘENÍ

Izolace DNA

Každému chlapci z výzkumného souboru byly odebrány 3 ml žilní krve do protisrážlivého rozto-

ku 0,5M EDTA, vzorek byl poté zamražen na -20 °C a v termoboxu dopraven do laboratoře. Genomická DNA byla vyizolována pomocí komerčně dostupného kitu BloodSpin kit (MoBio, USA).

Detekce polymorfismů jednotlivých genů

V dalším kroku byla v laboratoři prováděna detekce polymorfismů u následujících genů:

Gen pro dopaminový receptor D2 (DRD2), TaqI A polymorfismus:

Izolovaná DNA byla použita jako templát pro polymerázovou řetězovou reakci s následnou restriční analýzou podle metodiky, kterou navrhli Grandy a spol. [25]. Výsledek detekce TaqI polymorfismu genu pro DRD2 rozdělil soubor na 3 skupiny: A1/A1 homozygoty, A1/A2 heterozygoty a A2/A2 homozygoty.

Gen pro dopaminový receptor D4 (DRD4), 48bp VNTR polymorfismus:

Detekce tohoto polymorfismu byla provedena podle metodiky, kterou navrhli Adamson a spol. [1]. Výsledek detekce 48-bp VNTR polymorfismu genu pro DRD4 rozdělil soubor na 9 skupin: skupina 1 byla bez repetice 48-bp segmentu, skupina 2 měla tento segment 2x, skupina 3 3x atd. Dále bylo zjišťováno, zda jedinec nesl alelu 7-r (7x daný segment), která byla jako klinicky relevantní popsána v předchozích studiích. Tak se soubor rozdělil na 3 skupiny, homozygoty se dvěma 7-r alelami, heterozygoty a homozygoty bez 7-r alely genu pro DRD4.

Gen pro dopaminový transportér (DAT), 40bp VNTR polymorfismus:

Detekce tohoto polymorfismu byla provedena podle metodiky Shinohara a spol. [45]. Výsledek detekce 40-bp VNTR polymorfismu genu pro DAT rozdělil soubor na 5 skupin: podle počtu repetici zkoumaného 40-bp segmentu. Pro jednoduchost pak byl soubor rozdělen do 3 skupin, podle toho, zda jedinec nese či nenese „dlouhou“ (long) alelu. Tak byli identifikováni homozygoti pro dlouhé alely (L/L), heterozygoti (L/S) a homozygoti bez dlouhé alely tohoto genu (S/S).

VÝSLEDKY

Výsledky testů TDT a TE-NA-ZO

Test diskriminace tvarů – rychlost (TDT-R)

Rozložení výkonů v souboru bylo spíše normální až nadprůměrné. U hyperkinetické poruchy není tedy rychlost provedení tohoto úkolu nijak narušena. Spíše lze očekávat, že hyperaktivita se odrazí v rychlém tempu zpracování úkolu. Podnormální výkon bude spíše souviset s distraktibilitou pozornosti při plnění úkolu (tab. 2).

Tab. 2. Rozložení výsledků v testu TDT, rychlost.

	Podprům.	Průměr	Nadprům.	Nezjištěno	Celkem
N	34	41	41	3	119

V tabulce jsou počty jednotlivých výzkumných subjektů v každé kategorii – podprůměrná rychlost splnění testu, průměrná a nadprůměrná.

Tab. 3. Rozložení výsledků v testu TDT, přesnost.

	Podprům.	Průměr	Nadprům.	Nezjištěno	Celkem
N	56	32	28	3	119

V tabulce jsou počty jednotlivých výzkumných subjektů v každé kategorii – podprůměrná přesnost splnění testu, průměrná a nadprůměrná.

Tab. 4. Rozložení výsledků v testu TE-NA-ZO, impulzivita.

	Podprům.	Průměr	Nadprům.	Nezjištěno	Celkem
N	14	58	45	2	119

V tabulce jsou počty jednotlivých výzkumných subjektů v každé kategorii – podprůměrná impulzivita, průměrná a nadprůměrná.

Tab. 5 - Rozložení výsledků v testu TE-NA-ZO, neefektivita.

	Podprům.	Průměr	Nadprům.	Nezjištěno	Celkem
N	13	44	60	2	119

V tabulce jsou počty jednotlivých výzkumných subjektů v každé kategorii – podprůměrná neefektivita (která ukazuje na efektivní styl plnění úkolu), průměrná a nadprůměrná.

Tab. 6. Rozložení výsledků v testu Finger tapping.

N	Min.	Max.	Průměr	SD	Medián
116	63	203	130,3	29,35	130

Čísla v tabulce udávají průměrný počet stisků klávesy počítače za dobu 30 s.

Tab. 7. Rozložení výsledků v testu Hand-eye.

N	Průměr	SD	Medián	95 % C.I.
116	2,455	0,3461	2,46	1,805-3,141

Čísla v tabulce udávají výsledky v testu vizuomotorické koordinace. Numericky jde o logaritmy průměrné odchylky od sledovaného bodu na obrazovce.

Tab. 8. Rozložení výsledků v testu Digit span.

N	Nejnižší hodnota	Nejvyšší hodnota	Modus	Průměr
117	3	7	5	4,53

Čísla v tabulce udávají počet chyb v testu opakování čísel.

Tab. 9. Rozložení výsledků v testu Switching attention-side, počet chyb.

N	Nejnižší hodnota	Nejvyšší hodnota	Modus	Průměr
115	0	8	1,16	0

Čísla v tabulce udávají počet chyb při rozhodnutí, na které straně klávesnice stisknout klávesu podle toho, na které straně obrazovky se objeví podnět.

Tab. 10. Rozložení výsledků v testu Switching attention-side, reakční čas.

N	Průměr	SD	Medián	95 % C.I.
114	437,219	134,5687	420	241,275-729,45

Čísla v tabulce udávají průměrný reakční čas v ms.

Test diskriminace tvarů - přesnost (TDT-P)

Téměř polovina souboru (48,3 %) spadá do podprůměrných hodnot přesnosti provedení úkolu. Přesnost v tomto testu více odráží poruchu pozornosti, která je jádrovým příznakem hyperkinetické poruchy. Normální a nadprůměrné hodnoty dosažené v tomto testu lze vysvětlit tím, že provedení testu není příliš časově náročné. Při delším trvání testového úkolu by se dalo předpokládat, že se deficit

projeví u větší části souboru (tab. 3).

TE-NA-ZO, impulzivita

Většina souboru zde spadala do kategorie průměrné nebo nadprůměrné impulzivity. Spíše uvážlivých bylo jen 12 %. To zřetelně ukazuje na přítomnost zvýšené impulzivity u značné části jedinců v souboru (tab. 4).

TE-NA-ZO, neefektivita

Většina jedinců spadala do průměrné až nadprůměrné neefektivity. Spíše efektivních bylo jen 11 %. To ukazuje na značně neefektivní kognitivní styl u velké části souboru, ve kterém se odráží nepozornost a impulzivita (tab. 5).

Výsledky v neuropsychologické baterii NES2 – test Finger tapping

Tento motorický test přinesl velký rozptyl hodnot s relativně normálním rozložením. Odráží motorickou schopnost jedince (tab. 6).

Hand-eye (tab. 7)

Digit Span

Počet chyb osciloval mezi 3 až 7, přičemž nejčastější hodnotou bylo 5 chyb (N=40) (tab. 8).

Switching attention – side, počet chyb

Počet chyb v této snazší variantě testu Switching attention kolísal od 0 (N=48) do 8 (N=1). Nejčastější hodnotou byl počet chyb 0. Chyby jsou dány jednak nepozorností a jednak impulzivitou (tab.9)

Switching attention – side, reakční čas

Délka reakčního času odráží poruchu pozornosti v tomto úkolu, kdy je třeba zaměřit pozornost na vizuální pole a reagovat adekvátně (tab. 10).

Switching attention – direction, počet chyb

V této obtížnější variantě testu Switching attention kolísal počet nesprávných odpovědí od 0 (N=16)

Tab. 11. Rozložení výsledků v testu Switching attention-direction, počet chyb.

N	Nejnižší hodnota	Nejvyšší hodnota	Průměr	Modus
117	0	11	2,79	1

Čísla v tabulce udávají počet chyb při rozhodnutí, na které straně klávesnice stisknout klávesu podle směru šipky ve středu obrazovky.

Tab. 12. Rozložení výsledků v testu Switching attention-direction, reakční čas.

N	Průměr	SD	Medián	95 % C.I.
116	589,06	152,909	579	292,375-968,875

Čísla v tabulce udávají průměrný reakční čas v ms.

Tab. 13. Rozložení genotypu genu pro DRD2.

Celkem	A1/A1	A1/A2	A2/A2	Nezjištěno
119	7	45	65	2

Tabulka ukazuje počty jedinců rozdělené podle polymorfismu genu pro DRD2.

Tab. 14. Rozložení genotypu genu pro DRD4, 7repeat alela.

N	Bez 7 r	1x 7 r	2x 7 r	Nezjištěno
119	88	5	2	24

Tabulka ukazuje počty jedinců rozdělené podle polymorfismu genu pro DRD4.

Tab. 15. Rozložení genotypu genu pro DAT, dlouhé (L) a krátké (S) alely.

Celkem	L/L	L/S	S/S	Nezjištěno
119	68	45	4	2

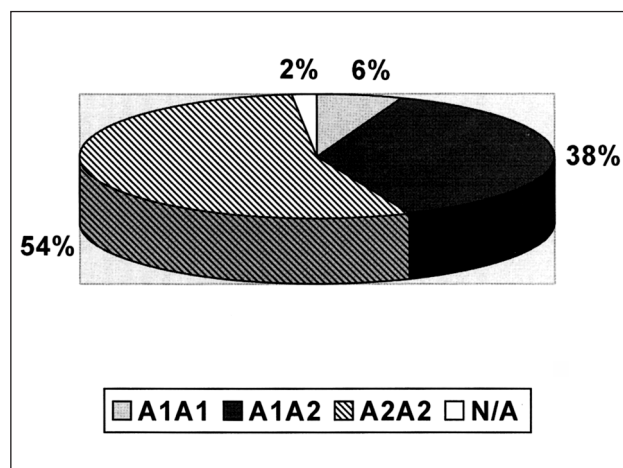
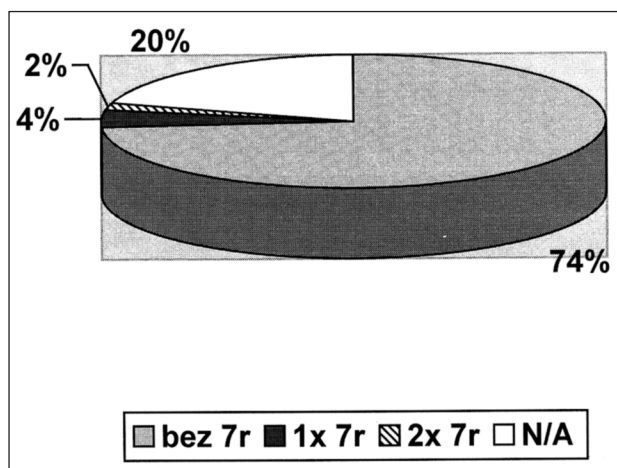
Tabulka uvádí počty probandů podle genotypu pro DAT. Přítomnost dlouhé alely se značí L, krátké S.

k 11 (N=1). Nejčastější hodnotou byla 1 chyba (N=31). Počet chyb odráží poruchu pozornosti a impulzivitu (tab. 11).

Tab. 16. Rozložení genotypu genu pro DAT, VNTR polymorfismus.

Celkem	9*/9*	10*/10*	9*/10*	10*/11*	Jiné	Nezjištěno
119	4	65	42	3	3	2

V tabulce jsou uvedeny počty probandů s některými vybranými genotypy VNTR polymorfismu genu pro DAT. Čísla před hvězdičkou udávají počty opakovaní zkoumané 40-bp sekvence.

**Graf 1.** Rozložení genotypu genu pro DRD2, TaqI A polymorfismus, alely A1, A2.**Graf 2.** Rozložení genotypu genu pro DRD4, přítomnost/nepřítomnost 7-repeat alely.

Switching attention – direction, reakční čas

Délka reakčního času odráží poruchu pozornosti v tomto úkolu, kdy je třeba zaměřit pozornost na vizuální pole a reagovat adekvátně (tab. 12).

Genetické nálezy v souboru Gen pro dopaminový receptor

D2 (DRD2)

Procentuální zastoupení genotypů probandů je uvedeno v grafu 1. Výskyt alely A1 v souboru byl 25%, alely A2 75% (tab. 13, graf 1).

Gen pro dopaminový receptor D4 (DRD4)

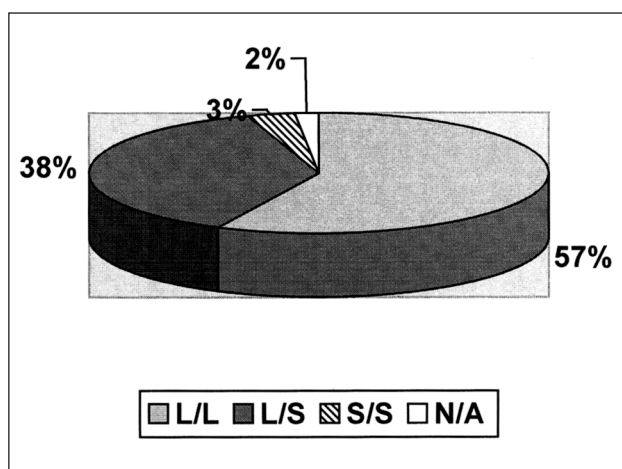
Výskyt alely 7-repeat genu pro DRD4 byl v našem souboru menší než 5 % (tab. 14). Podrobné procentuální zastoupení genotypů ukazuje graf 2.

Gen pro dopaminový transportér (DAT L/S)

Frekvence dlouhých alel v souboru byla 22,6% (tab. 15). Podrobné procentuální rozložení ukazuje graf 3.

Gen pro dopaminový transportér (DAT)

Zastoupení nejzajímavější 10-repeat alely v souboru bylo 75% (tab. 16).



Graf. 3. Rozložení genotypu genu pro DAT, VNTR polymorfismus, dlouhé (L) a krátké (S) alely.

VÝSLEDKY VYHLEDÁVÁNÍ KORELACÍ V SOUBORU

Výše uvedené výsledky psychologických testů a genotypové nálezy byly podrobeny statistickému zkoumání. Cílem bylo najít korelaci mezi genotypem pro zkoumané „dopaminové“ geny a výsledky v psychologických testech. Byly použity standardní statistické postupy za využití programu CSS Statistica (StatSoft Tulsa, USA, verze 3.0). K popisu výsledků psychologických testů byly využity deskriptivní statistické postupy (průměr, medián, modus, SD, C.I.). K vyhledávání korelací byl použit Spearmanův koeficient pořadové korelace pro neparametricky rozložené veličiny. Tímto způsobem byl korelován genotyp pro každý zkoumaný gen s výsledky psychologických testů.

Genotyp pro DRD2 nekoreloval s výsledkem žádného z psychologických testů. Rozdělení výsledků ve všech psychologických testech bylo rovnoměrné u jednotlivých genotypů genu pro DRD2. Stejná situace byla u genu pro DRD4. U genu pro DAT nebyla zjištěna korelace ani s jednotlivými alelami VNTR polymorfismu, ani s přítomností či nepřítomností dlouhých alely tohoto genu.

DISKUSE

Naše práce nezjistila u hyperkinetických chlapců očekávanou korelaci mezi polymorfismy „dopaminových“ genů DRD2, DRD4 a DAT s výsledky

zvolených psychologických testů. Lze říci, že u českých hyperkinetických chlapců nesouvisí polymorfismus těchto 3 genů s deficitem v kognitivních funkcích měřených námi zvolenými testy.

Základní limitací práce je jistě velikost souboru. Pro jednoznačné hodnocení souvislosti genových polymorfismů a kognitivních funkcí by bylo potřeba soubor o velikosti v řádu tisíců jedinců. To je v časově limitované práci prakticky nemožné. Náš soubor měl velikost 119 jedinců, což ale není v pedopsychiatrických studiích malé číslo. Vzhledem k velikosti souboru jsme ale nemohli studovat souvislost kombinace genů a kognitivních funkcí. Studujeme-li totiž polymorfismus jednoho genu, celý soubor se rozpadá na 3 skupiny – 2x homozygoti a 1x heterozygoti. Pokud bychom chtěli studovat kombinaci 2 genů, pak se soubor rozpadá do 9 skupin, při kombinaci 3 genů je již možných skupin 27 atd.

Limitací práce je nemožnost získat údaje o kognitivních funkcích u kontrolního souboru. Podobně chybí údaje o korelaci námi zvolených genových polymorfismů a kognitivních funkcí u dalších psychiatrických diagnóz, což by umožnilo říci, zda nalezené korelace jsou specifické pro hyperkinetickou poruchu nebo se vyskytují jako obecný podklad kognitivních deficitů.

Zkreslující faktor může představovat i psychiatrická medikace, kterou probandi dostávali. V souboru byla většina chlapců medikována pro základní psychiatrickou poruchu. Léky byly vysazeny nejpozději den před vyšetřením kognitivních funkcí. I tak mohou ale jejich účinky na kognitivní funkce přetrvávat delší dobu. Bylo by ale neetické vysazovat na delší dobu medikaci, při níž byl stav pacienta stabilizovaný.

Konečně, získané výsledky lze zobecnit jen na skupinu hyperkinetických chlapců z české populace, vztahy v jiných populacích a též u ženského pohlaví by bylo nutno ověřit experimentálně.

ZÁVĚR

V naší práci jsme nenalezli korelaci mezi výsledky vybraných psychologických testů a polymorfismů tří genů – DRD2, DRD4 a DAT. Polymorfismus každého jednotlivého genu neovlivňuje u hyperkinetických chlapců jejich výsledky v psychologických testech měřících pozornost, impulzivitě, reakční čas, vizuomotorickou koordinaci ani motorickou rychlost.

Studie představuje sondu do oblasti polymorfismů genů a jejich souvislosti s kognitivními funkcemi u hyperkinetické poruchy.

1. Adamson, M. D., Kennedy, J., Petronis, A., Dean, M., Virkkunen, M., Linnoila, M., Goldman, D.: DRD4 dopamine receptor genotype and CSF monoamine metabolites in Finnish alcoholics and controls. *Am. J. Med. Genet.*, 60, 1995, pp. 199-205.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA, 1994). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*, 4rd Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
3. Auerbach, J. G., Benjamin, J., Faroy, M., Geller, V., Ebstein, R.: DRD4 related to infant attention and information processing: a developmental link to ADHD? *Psychiatr. Genet.*, 11, 2001, pp. 31-35.
4. Bakker, S. C., van der Meulen, E. M., Oteman, N., Schelleman, H., Pearson, P. et al.: DAT1, DRD4, and DRD5 polymorphisms are not associated with ADHD in Dutch families. *Am J Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 132, 2005, pp. 50-52.
5. Barr, C. L., Feng, Y., Wigg, K. G., Schachar, R., Tan-nock, R., Roberts, W., Malone, M., Kennedy, J. L.: 5'-untranslated region of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet.*, 105, 2001, pp. 84-90.
6. Barr, C. L., Kidd, K. K.: Population frequencies of the A1 allele at the dopamine D2 receptor locus. *Biol. Psychiatry*, 34, 1993, pp. 204-209.
7. Bellgrove, M. A., Hawi, Z., Lowe, N., Kirley, A., Robertson, I. H., Gill, M.: DRD4 gene variants and sustained attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of associated alleles at the VNTR and -521 SNP. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 136, 2005, pp. 81-86.
8. Blum, K., Wood, R. C., Braverman, E. R., Chen, T. J., Sheridan, P. J.: The D2 dopamine receptor gene as a predictor of compulsive disease: Bayes' theorem. *Funct Neurol.*, 10, 1995, pp. 37-44.
9. Comings, D. E., Comings, B. G., Muhleman, D., Dietz, G., Shahbahrami, B. et al.: The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*, 266, 1991, pp. 1793-1800.
10. Cornish, K. M., Manly, T., Savage, R., Swanson, J., Morisano, D. et al.: Association of the dopamine transporter (DAT1) 10/10-repeat genotype with ADHD symptoms and response inhibition in a general population sample. *Mol Psychiatry*, 10, 2005, pp. 686-698.
11. Dal Toso, R., Sommer, B., Ewert, M., Herb, A., Pritchett, D. B. et al.: The dopamine D2 receptor: two molecular forms generated by alternative splicing. *EMBO J.*, 8, 1989, pp. 4025-4034.
12. Doyle, A. E., Faraone, S. V., Seidman, L. J., Willcutt, E. G., Nigg, J. T. et al.: Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, 46, 2005, pp. 774-803.
13. Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V. A., Silva, J., Faraone, S. V.: Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry*, 57, 2005, pp. 1324-1335.
14. Drtílková, I., Balaščíková, B., Theiner, P., Šerý, O., Uhrová, A. a spol.: Hyperkinetická porucha ve vědě i v praxi. Praha, Galén, 2006, in print.
15. Durston, S., Fossella, J. A., Casey, B. J., Hulshof Pol, H. E., Galvan, A., Schnack, H. G., Steenhuis, M. P., Minderaa, R. B., Buitelaar, J. K., Kahn, R. S., van Engeland, H.: Differential effects of DRD4 and DAT genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Mol Psychiatry*, 10, 2005, pp. 678-685.
16. Eubanks, J. H., Djabali, M., Selleri, L., Grandy, D. K., Civello, O. et al.: Structure and linkage of the D2 dopamine receptor and neural cell adhesion molecule genes on human chromosome 11q23. *Genomics*, 14, 1992, pp. 1010-1018.
17. Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., Sklar, P.: Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57, 2005, pp. 1313-1323.
18. Faraone, S. V., Doyle, A. E., Mick, E., Biederman, J.: Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 159, 2001, pp. 496-497.
19. Ferrando-Lucas, M. T.: Attention deficit hyperactivity disorder: its aetiological factors and endophenotypes. *Rev Neurol.*, 42, 2006, Suppl 2, pp. S9-S11.
20. Fisher, S. E., Francks, C., McCracken, J. T., McGough, J. J., Marlow, A. J., MacPhie, I. L., Newbury, D. F., Crawford, L. R., Palmer, C. G., Woodward, J. A., Del'Homme, M., Cantwell, D. P., Nelson, S. F., Monaco, A. P., Smalley, S. L.: A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet.*, 70, 2002, pp. 1183-1196.
21. Frank, Y., Pergolizzi, R. G., Perilla, M. J.: Dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol.*, 31, 2004, pp. 345-348.
22. Gelerntner, J., Kennedy, J. L., van Tol, H. H., Civelli, O., Kidd, K. K.: The D4 dopamine receptor (DRD4) maps to distal 11p close to HRAS. *Genomics*, 13, 1992, pp. 208-210.
23. Giros, B., Sokoloff, P., Martres, M. P., Riou, J. F., Emorine, L. J. et al.: Alternative splicing directs the expression of two D2 dopamine receptor isoforms. *Nature*, 242, 1989, pp. 923-926.
24. Grandy, D. K., Litt, M., Allen, L., Bunzow, J. R., Marchionni, M., Makam, H., Reed, L., Magenis, R. E., Civelli, O.: The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet.*, 45, 1989, pp. 778-785.
25. Grandy, D. K., Zhang, Y., Civelli, O.: PCR detection on the TaqA RFLP at the DRD2 locus. *Hum. Mol. Genet.*, 2, 1993, p. 2197.
26. Hawi, Z., McCarron, M., Kirley, A., Daly, G., Fitzgerald, M. et al.: No association of the dopamine receptor (DRD4) gene polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. *Am J Med Genet.*, 96, 2000, pp. 268-272.
27. Kirley, A., Lowe, N., Mullins, C., McCarron, M., Daly, G., Waldman, I., Fitzgerald, M., Gill, M., Hawi, Z.: Phenotype studies of the DRD4 gene polymorphism in ADHD: association with oppositional defiant disorder and positive family history. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 131, 2004, pp. 38-42.
28. Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., la Fougere, C., Ackenheil, M.: The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev.*, 27, 2003, pp. 605-613.
29. Laakso, A., Pohjalainen, T., Bergman, J., Kajander, J., Haaparanta, M., Solin, O., Syvalahti, E., Hietala, J.: The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino

- acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet Genomics*, 15, 2005, pp. 387-391.
30. **Langey, K., Marshall, L., van den Bree, M., Thomas, H., Owen, M., O'Donovan, M., Thapar, A.:** Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am J Psychiatry*, 161, 2004, pp. 133-138.
 31. **Martinez, D., Gelernter, J., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., Kegeles, L., Innis, R. B., Laruelle, M.:** The variable number of tandem repeats polymorphism of the dopamine transporter gene is not associated with significant change in dopamine transporter phenotype in humans. *Neuropsychopharmacology*, 24, 2001, pp. 553-560.
 32. **McGough, J. J.:** Attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacogenomics. *Biol Psychiatry*, 57, 2005, pp. 1367-1373.
 33. **Mill, J., Asherson, P., Browes, C. D., Souza, U., Craig, I.:** Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3'UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet.*, 114, 2002, pp. 975-979.
 34. **Mill, J., Caspi, A., McClay, J., Sugden, K., Purcell, S., Asherson, P., Craig, I., McGuffin, P., Braithwaite, A., Poulton, R., Moffitt, T. E.:** The dopamine D4 receptor and the hyperactivity phenotype: a developmental-epidemiological study. *Mol Psychiatry*, 7, 2002, pp. 383-391.
 35. **Mill, J., Xu, X., Ronald, A., Curran, S., Price, T. et al.:** Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 133, 2005, pp. 68-73.
 36. **Mitchell, R. J., Howlett, S., Earl, L., White, N. G., McComb, J., Schanfield, M. S., Briceno, I., Papiha, S. S., Osipova, L., Livshits, G., Leonard, W. R., Crawford, M. H.:** Distribution of the 3'VNTR polymorphism in the human dopamine transporter gene in world populations. *Hum Biol.*, 72, 2000, pp. 295-304.
 37. **Monsma, F. J., McVittie, L. D., Gerfen, C. R., Mahan, L. C., Sibley, D. R.:** Multiple D2 dopamine receptors produced by alternative RNA splicing. *Nature*, 342, 1989, pp. 926-929.
 38. **Otto, D. A., Skalik, I., House, D. E., Hudnell, H. K.:** Neurobehavioral evaluations System (NES): comparative performance of 2nd-, 4th-, and 8th-grade Czech children. *Neurotoxicology and Teratology*, 4, 1996, pp. 421-428.
 39. **Purper-Ouakil, D., Wohl, M., Mouren, M. C., Verpillat, P., Ades, J., Gorwood, P.:** Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet.*, 15, 2005, pp. 53-59.
 40. **Rohde, L. A., Roman, T., Szobot, C., Cunha, R. D., Hutz, M. H., Biederman, J.:** Dopamine transporter gene, response to methylphenidate and cerebral blood flow in attention deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *Synapse*, 48, 2003, pp. 87-89.
 41. **Roman, T., Rohde, L. A., Hutz, M. H.:** Polymorphism of the dopamine transporter gene: influence on response to methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Am J Pharmacogenomics*, 4, 2004, pp. 83-92.
 42. **Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G., Eizirik, M., Rohde, L. A., Hutz, M. H.:** Attention-deficit/hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet.*, 105, 2001, pp. 471-478.
 43. **Schmidt, L. A., Fox, N. A., Perez-Edgar, K., Hu, S., Hamer, D. H.:** Association of DRD4 with attention problems in normal childhood development. *Psychiatr Genet.*, 11, 2001, pp. 25-29.
 44. **Seidman, L. J., Biederman, J., Monuteaux, M. C., Weber, W., Faraone, S. V.:** Neuropsychological functioning in nonreferred siblings of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol.*, 109, 2000, pp. 252-265.
 45. **Shinohara, M., Mizushima, H., Hirano, M., Shioe, K., Nakazawa, M., Hiejima, Y., Ono, Y., Kanba, S.:** Eating disorders with binge-eating behaviour are associated with the s allele of the 3'-UTR VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene. *J Psychiatry Neurosci.*, 29, 2004, pp. 134-137.
 46. **Simsek, M., Al-Sharbaty, M., Al-Adawi, S., Ganguly, S. S., Lawatia, K.:** Association of the risk allele of dopamine transporter gene (DAT1*10) in Omani male children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Biochem.* 2005, epub ahead of print.
 47. **Skalik, I. a kol.:** Metody aplikované neuropsychologie – počítačové testovací baterie. In Preiss, M. a kol.: *Klinická neuropsychologie*, Praha, Grada Publishing, 1998, s. 320-345.
 48. **Slaats-Willemse, D., Swaab-Barneveld, H., de Sonnevile, L., van der Meulen, E., Buitelaar, J.:** Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42, 2003, pp. 1242-1248.
 49. **Stins, J. F., van Baal, G. C., Polderman, T. J., Verhulst, F. C., Boomsma, D. I.:** Heritability of stroop and flanker performance in 12-year old children. *BMC Neurosci.*, 5, 2004, p. 49.
 50. **Svoboda, M. (Ed.):** Psychodiagnostika dětí a dospívajících. Praha, Portál, 2001.
 51. **Swanson, J., Flodman, P., Kennedy, J., Spence, M. A., Moyzis, R. et al.:** Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev.*, 24, 2000, pp. 21-25.
 52. **Swanson, J., Oosterlaan, J., Murias, M., Schuck, S., Flodman, P. et al.:** Attention deficit/hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 97, 2000, pp. 4754-4759.
 53. **Szekely, A., Ronai, Z., Sasvari-Szekely, M.:** "Persistence" as possible psychogenetic endophenotype. *Neuropsychopharmacol Hung.*, 7, 2005, pp. 55-60.
 54. **Szobot, C., Roman, T., Cunha, R., Acton, P., Hutz, M., Rohde, L. A.:** Brain perfusion and dopaminergic genes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 132, 2005, pp. 53-58.
 55. **Šerý, O., Drtilková, I., Theiner, P., Pitelová, R., Štaif, R., Znojil, V. et al.:** New evidence about the association between TaqI A polymorphism of DRD2 gene and ADHD. *Neuroendocrinology Letters*, 27, 2006, pp.101-105.
 56. **Taerk, E., Grizenko, N., Ben Amor, L., Lageix, P., Mbekou, V. et al.:** Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158 Met polymorphism does not modulate executive function in children with ADHD. *BMC Med Genet.*, 5, 2004.
 57. **Todd, R. D., Neuman, R. J., Lobos, E. A., Jong, Y. J., Reich, W., Heath, A. C.:** Lack of association of dopamine D4 receptor gene polymorphisms with ADHD subtypes in a population sample of twins. *Am J Med Genet.*, 105, 2001, pp. 432-438.
 58. **Vandenberg, D. J., Persico, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A., Li, X., Jabs, E. W., Uhl, G. R.:** Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 14, 1992, pp. 1104-1106.
 59. **Vieyra, G., Moraga, M., Henriquez, H., Aboitiz, F.,**

Rothamer, F.: Distribution of DRD4 and DAT1 alleles from dopaminergic system in a mixed Chilean population. *Rev Med Chil.*, 131, 2003, pp. 135-143.

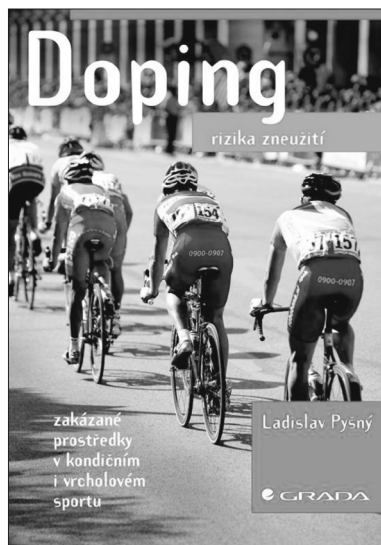
60. World Health Organization. (1992). Mezinárodní klasifika-

ce nemocí. Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů ve znění desáté decennální revize MKN-10 (kapesní formát). Praha, Ústav zdravotnických informací a statistiky.

Dodáno redakci: 2. 5. 2006

Po skončení recenzního řízení: 7. 6. 2006

*MUDr. Pavel Theiner
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: ptheiner@fnbrno.cz*



DOPING – RIZIKA A ZNEUŽITÍ

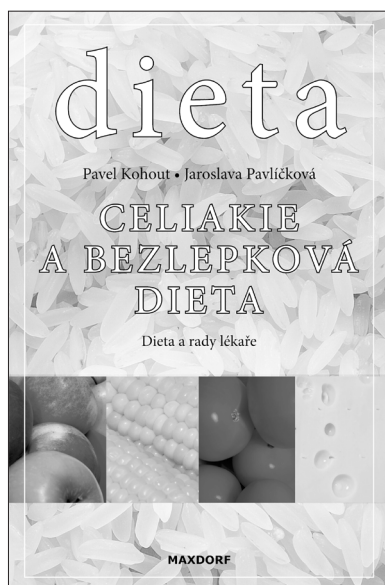
Ladislav Pyšný

Doping je definován jako jev, při němž dochází k porušení jednoho nebo více antidopingových pravidel, a stále častěji bývá prezentován jako základní problém sportu. Všem kondičním, výkonnostním a vrcholovým sportovcům i dalším zájemcům, kteří se chtějí blíže seznámit s tímto novodobým „strašákem“ sportu, přináší autor, zkušený sportovní lékař a dopingový komisař, srozumitelně a účelně zpracovaného průvodce zakázanými látkami.

Jednotlivé kapitoly knihy se věnují charakteristice dopingů, způsobu testování a postihu sportovců za porušení antidopingových pravidel, výčtu i popisu jednotlivých skupin dopingových látek a metod s jejich působením na organismus, možnostmi zneužití a riziky pro zdraví sportovců.

Vydalo nakladatelství Grada Publishing a.s., A5, brožovaná vazba, 96 stran, cena 119, Kč, ISBN 80-247-1702-6, kat. číslo 6284

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



CELIAKIE A BEZLEPKOVÁ DIETA (3. vyd.)

Pavel Kohout, Jaroslava Pavlíčková

Druhý titul z edice Dieta a rady lékaře přináší pacientům informace o celiakii, jejím výskytu, diagnostice a léčbě, dále o potravinách vhodných a nevhodných při tomto onemocnění.

Knihy obsahuje okolo 100 receptů, doplněné o energetickou hodnotu a obsah hlavních živin v jednotlivých potravinách a připravovaných jídlech.

Vydal Maxdorf v roce 2006, edice Dieta a rady lékaře. ISBN 80-7345-070-4, formát A5, brož., 176 str., cena 147 Kč.

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