



**VÝZKUM ZÁVISLOSTI NA METAMFETAMINU  
NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE  
V HRADCI KRÁLOVÉ – SOUHRN  
NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT,  
A. TIBENSKÁ, R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ

Psychiatrická klinika, Univerzita Karlova v Praze,  
Lékařská fakulta v Hradci Králové  
a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Česká republika  
Přednosta: Prof. MUDr. J. Libiger, CSc.

**S o u h r n**

V České republice pravidelně zneužívá metamfetamin přibližně 25 000 osob. Práce uvádí nejvýznamnější výsledky sedmiletého sledování pacientů závislých na metamfetaminu na Psychiatrické klinice v Hradci Králové po stránce genetické, psychologické a kognitivní. Do studie postupně vstoupilo 123 nemocných (z toho 44 žen) průměrného věku  $24,0 \pm 4,4$  let, kdy průměrná délka zneužívání metamfetaminu činila  $7,0 \pm 3,1$  roku. Ve srovnání se 400 zdravými dobrovolníky jsme neprokázali asociaci závislosti na metamfetaminu s polymorfismem Val158Met genu pro katechol-O-methyltransferázu. Osobnost závislých dle dotazníku TCI se významně lišila od kontrolních jedinců, kdy novelty seeking, harm avoidance a self-transcendence byly významně zvýšeny u pacientů, oproti tomu reward dependence, self-directedness, cooperativeness a persistence (trend k významnosti) byly významně více vyjádřeny u duševně zdravých osob. Na základě testu WCST jsme prokázali oslabení kognitivních funkcí u nemocných závislých na metamfetaminu, zejména ve schopnosti flexibilně reagovat na novou situaci, formulovat logickou

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

koncepti a učít se. Výsledky testu CPT svědčí pro „kognitivní impulzivitu“ pacientů. Výsledky naší studie mohou být potenciálně využity v profylaxi, léčbě i rehabilitaci závislých na metamfetaminu.

**Klíčová slova:** závislost na metamfetaminu – polymorfismus Val158Met genu COMT – osobnost závislých na metamfetaminu – kognitivní postižení

L. Hosák, J. Hrnčiarová, J. Bažant, A. Tibenská,  
R. Maixnerová, D. Valešová: FOLLOW-UP OF  
METHAMPHETAMINE DEPENDENT PATIENTS  
AT THE DPT. OF PSYCHIATRY IN HRADEC KRÁLOVÉ –  
SUMMARY OF INTERESANT RESULTS

**S u m m a r y**

About 25 000 people regularly abuse methamphetamine in the Czech Republic. This paper presents the most important results of the seven-years follow-up of methamphetamine dependent patients at the Dpt. of Psychiatry in Hradec Králové from the genetic, psychological, and cognitive perspective. One hundred and twenty-three patients (women N = 44) at the average age of 24.0±4.4 years consequently entered the study. The average duration of their methamphetamine abuse was 7.0±3.1 years. As compared to 400 healthy volunteers, we did not prove the association between methamphetamine dependence and the Val158Met catechol-O-methyltransferase gene polymorphism. The personality of methamphetamine dependent patients was significantly different from control subjects according to the TCI questionnaire. Novelty seeking, harm avoidance and self-transcendence were significantly more prominent in the patients, whilst reward dependence, self-directedness, cooperativeness and persistence (a trend to significance) were significantly more expressed in healthy volunteers. Based on the WCST examination, we proved a cognitive weakening in the methamphetamine dependent patients especially related to the ability to flexibly react to a new situation, form a logical conception, and learn. The CPT results suggest a „cognitive impulsiveness“ in the patients. Our results can be potentially useful in the prophylaxis, treatment and rehabilitation of persons dependent on methamphetamine.

**Key words:** dependence on methamphetamine – Val158Met polymorphism of the COMT gene – personality in methamphetamine dependence – cognitive impairment

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

*Úvod*

Metamfetamin (MA) je stimulant centrálního nervového systému, který přináší výrazné riziko vzniku závislosti. MA zvyšuje uvolňování a blokuje zpětné vychytávání dopaminu, což vede ke zvýšení dopaminergní neurotransmise v mozku. Dopamin je zahrnut do systému biologické odměny. Schopnost metamfetaminu rychle uvolňovat dopamin v centrech odměny mozku, jako například ventrální striatum, navozuje intenzivní euforii (Drevets et al., 2001). Chronické zneužívání metamfetaminu významně mění mozkovou strukturu i funkci. Hlavním následkem je degenerace dopaminergních a serotoninergních neuronálních zakončení a apoptóza. Neurotoxická metamfetaminu je zprostředkována oxidativním stresem, hypertermií a excytotoxicitou (Schep et al., 2010).

Dle odhadu Úřadu pro návykové látky při Organizaci spojených národů v roce 2009 13,7 až 52,9 miliónů lidí po celém světě alespoň jednou zneužilo některou návykovou látku ze skupiny amfetaminů (United Nations Office, 2010).

V České republice je počet jedinců, kteří závažným způsobem zneužívají nelegální návykové látky, odhadován ve výši 37 000 při celkovém počtu 10 miliónů obyvatel. Zneužívání metamfetaminu je přítomno u 25 000 těchto osob (The Government Office, 2010).

Genetický podklad závislosti na návykových látkách je neoddiskutovatelný. Heritabilita závislosti na návykových látkách je uváděna v rozmezí 0,4 až 0,6 (Nurnberger et al., 1998). Jedním z enzymů, které se mohou na rozvoji závislosti na metamfetaminu podílet, je katechol-*O*-methyltransferáza (COMT). Ta v lidském mozku inaktivuje dopamin a noradrenalin (Lachman et al., 1996). Role COMT je nejvýznamnější v prefrontální mozkové kůře. COMT je kódována genem, lokalizovaném na chromozomu 22q11.1-11.2. Dvě kodominantní alely (G a A) na čtvrtém exonu genu COMT ovlivňují strukturu aminokyselin v molekule COMT (Valin, Val nebo Methionin, Met) na 158. pozici. Aktivita enzymu COMT je geneticky polymorfní (vysoká aktivita u homozygotů Val/Val, střední aktivita u heterozygotů Val/Met a nízká aktivita u genotypu Met/Met). Rozdíl v aktivitě COMT je takto až čtyřnásobný (Val/Val vs Met/Met). Tento bodový polymorfismus genu COMT se označuje jako Val158Met (Malhotra et al., 2002).

Osobnost pacienta závislého na metamfetaminu je významná v etiopatogenezi, klinických projevech, léčbě a profylaxi této duševní poruchy. Znalost osobnosti nemocného může napomoci při vytváření specifických preventivních, léčebných a rehabilitačních programů. Neurobiologické koreláty osob-

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

nosti jsou významné, jelikož v případě potřeby mohou být ovlivněny farmakologicky. To se týká například povahové vlastnosti vyhledávání nového (novelty seeking, NS), která k vyhledávání návykové látky vede (Hosák et al., 2004) a je typicky spojena s dopaminergní transmisí (Benjamin et al., 2000). Mezinárodně uznávaným nástrojem k posuzování lidské osobnosti je dotazník Temperament and Character Inventory (TCI), který sestavil Cloninger (1994). TCI zahrnuje čtyři dimenze temperamentu (novelty seeking, NS; harm avoidance, HA; reward dependence, RD; persistence, PS) a tři dimenze charakteru (self-directedness, SD; cooperativeness, CO; self-transcendence, ST). Jak originální dotazník TCI tak jeho revidovaná verze TCI-R byly přeloženy do českého jazyka (Kožený et al., 1989; Preiss et al., 2007).

Vzhledem k výše uvedené neurotoxicitě metamfetaminu jsou při jeho chronickém zneužívání poškozeny neurokognitivní funkce, například myšlení či pozornost. Wisconsin Card Sorting Test (WCST) může odhalit perseverativní chyby v myšlení pacientů závislých na návykových látkách (Henry et al., 2010). V rámci WCST má vyšetřovaná osoba správně přiřazovat karty ke kartám předloženým, pravidla pro toto přiřazování se však průběžně mění aniž by byl testovaný jedinec předem upozorněn. Hodnocení perseverativních chyb v rámci WCST je klinicky vysoce relevantní, jelikož tento typ neurokognitivní dysfunkce je indikátorem poškození čelního mozkového laloku (Heaton et al., 1993). Continuous Performance Test (CPT) měří schopnost trvalé a selektivní pozornosti a impulzivitu (Conners, 2000). Pomocí testu CPT lze měřit abnormality mozkové činnosti vlivem neurotoxických účinků metamfetaminu (Piper et al., 2011). Jak Wisconsin Card Sorting Test tak Continuous Performance Test byly validizovány a opakovaně používány v České republice (Preiss et al., 2006).

Cílem tohoto článku je stručně shrnout základní poznatky, získané při genetickém, psychologickém a neurokognitivním výzkumu skupiny závislých na metamfetaminu na Psychiatrické klinice v Hradci Králové.

*Soubor a metodika*

Pacienti závislí na metamfetaminu, léčení v Léčebně návykových nemocí Nechanice (detašované pracoviště Psychiatrické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové) v letech 2005 – 2011 byli zahrnuti do výzkumu. Vylučovacím kritériem byla závislost na jiných návykových látkách s výjimkou nikotinu.

Zdraví dobrovolníci pro genetická, psychologická a kognitivní vyšetření byli vybíráni prostřednictvím Psychiatrického centra Praha a Laboratoře neurobiologie a molekulární psychiatrie v Brně.

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

Genetické vyšetření COMT bylo prováděno v Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice Hradec Králové metodou polymerase chain reaction (PCR).

Osobnost pacientů a zdravých dobrovolníků byla hodnocena dotazníkem TCI se 238 dichotomickými otázkami.

Pacienti i zdraví dobrovolníci byli vyšetřováni počítačovými verzemi testů WCST a CPT.

Při statistickém zpracování výsledků jsme využili software NCSS 2007 ve spolupráci s Lékařskou fakultou UK v Hradci Králové.

Studie byla schválena Etickými komisemi Fakultní nemocnice Hradec Králové a Psychiatrického centra Praha. Pacienti i zdraví dobrovolníci v případě svého vstupu do studie podepisovali „informovaný souhlas“.

### *Výsledky*

Skupina závislých na metamfetaminu měla 123 členů (ženy  $N = 44$ ) průměrného věku  $24,0 \pm 4,4$  let (rozmezí 18-38 let). Jejich vzdělání bylo základní ( $N = 47$ ), středoškolské bez maturity ( $N = 53$ ) nebo středoškolské s maturitou ( $N = 23$ ). Třicet sedm pacientů mělo placené zaměstnání, zbytek byli nezaměstnaní. Sto sedm pacientů bylo svobodných, třináct rozvedených, pouze tři nemocní byli ženatí či vdané. Devadesát osm osob žilo se svými rodiči či prarodiči, dvacet pacientů žilo samostatně, pět osob byli bezdomovci. Padesát dva pacientů již bylo odsouzeno v minulosti za trestnou činnost, obvykle spojenou s výrobou či distribucí metamfetaminu. Většina pacientů si aplikovala MA nitrožilně ( $N = 104$ ), ostatní jej čichali. Průměrná délka zneužívání metamfetaminu dosáhla  $7,0 \pm 3,1$  roku (rozmezí 1-15 let). Nejčastější dávka MA používaná při jedné aplikaci byla 0,5 gramu ( $N = 61$ ), následovaná dávkou 1 gram ( $N = 29$ ). Typická frekvence zneužívání metamfetaminu byla jednou denně ( $N = 63$ ), několikrát denně ( $N = 18$ ) nebo méně často ( $N = 42$ ). Třicet pět pacientů v minulosti prodělalo psychotickou epizodu navozenou metamfetaminem. Všech těchto 123 pacientů mělo genetické vyšetření COMT, pouze část z nich však byla vyšetřena testy TCI, WCST a CPT.

Čtyři sta jedinců (ženy  $N = 250$ ) bez závislosti na jakékoliv návykové látce, tělesně a duševně zdravých, průměrného věku  $32,0 \pm 11,1$  let (rozmezí 18-66 let) byli zdraví dobrovolníci v rámci genetického vyšetřování COMT.

V rámci vyšetřování osobnosti dotazníkem TCI představovalo skupinu zdravých dobrovolníků 45 mužů bez závislosti na drogách či alkoholu a bez jakékoliv duševní poruchy, průměrného věku  $25,8 \pm 4,8$  let (rozmezí 20-37 let).

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

Zdraví dobrovolníci pro test WCST byli získáni v počtu 52 (muži N = 28) průměrného věku 38,7±12,1 let (rozmezí 20-59 let). Nebyli závislí na drogách či alkoholu, neměli vážnou duševní poruchu.

Zdravých dobrovolníků v případě testu CPT bylo 118 (muži N = 50) průměrného věku 28,1±7,2 let (rozmezí 18-50 let). Nebyli závislí na drogách ani alkoholu, neměli vážnou duševní poruchu.

Ani genotypové (P = 0,41), ani alelické (P = 0,51) frekvence polymorfismu Val158Met genu COMT se významně neodlišovaly u nemocných závislých na metamfetaminu oproti zdravým dobrovolníkům (Odds Ratio = 1,0062; CI95 OR = 0,756-1,3392; Risk Ratio = 1,003; CI95 RR = 0,8726-1,153) (tab. 1).

Tabulka 1. Genotypy Val158Met genu COMT u pacientů závislých na metamfetaminu a zdravých jedinců

| Soubor          | Met/Met (N) | Val/Met (N) | Val/Val (N) | Celkem (N) |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Závislost na MA | 36          | 54          | 33          | 123        |
| Kontroly        | 104         | 203         | 93          | 400        |

Genotypové frekvence u pacientů oproti kontrolám: P = 0,41 (test Chí-kvadrát)

Alelické frekvence u pacientů oproti kontrolám: P = 0,51 (Fisherův přesný test)

Pokud jde o celkové skóry temperamentových a charakterových dimenzí dotazníku TCI, novelty seeking, harm avoidance a self-transcendence byly významně zvýšeny u pacientů závislých na metamfetaminu, oproti tomu reward dependence, self-directedness, cooperativeness a persistence (trend ke statistické významnosti u persistence) byly významně více vyjádřeny u duševně zdravých osob (tab. 2).

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

Tabulka 2. Rozdíly celkových skóre dotazníku Temperament and Character Inventory u mužů závislých na metamfetaminu oproti zdravým dobrovolníkům v České republice

| Proměnná | Průměr±S.D.<br>Kontroly<br>(N = 45) | Průměr±S.D.<br>Pacienti<br>(N = 45) | Medián<br>Min-Max<br>Kontroly<br>(N = 45) | Medián<br>Min-Max<br>Pacienti<br>(N = 45) | P<br>(test)    |
|----------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|---|----------------|
| NS       | 17.7±4.6                            | 25.4±4.6                            | 18 (9-31)                                 | 26 (16-32)                                | 0.000000 (MWU) |
| HA       | 10.1±6                              | 17±6.3                              | 9 (1-24)                                  | 17 (2-31)                                 | 0.000001 (TST) |
| RD       | 16±3.4                              | 14±4.5                              | 17 (6-21)                                 | 14 (4-23)                                 | 0.02 (MWU)     |
| SD       | 33.4±7.1                            | 20.8±7                              | 35 (9-43)                                 | 20 (9-37)                                 | 0.000000 (MWU) |
| CO       | 33.7±5                              | 26.4±7.7                            | 35 (19-41)                                | 28 (9-39)                                 | 0.0002 (KS)    |
| ST       | 12.5±6                              | 16.6±5.8                            | 12 (1-23)                                 | 16 (5-30)                                 | 0.002 (TST)    |
| PS       | 5.4±2                               | 4.6±1.9                             | 6 (2-8)                                   | 5 (0-8)                                   | 0.069 (MWU)    |

KS – test Kolmogorov-Smirnov; MWU – test Mann-Whitney U; S.D. – směrodatná odchylka; TST – dvouvýběrový T-Test

NS – novelty seeking; HA – harm avoidance; RD – reward dependence; SD – self-directedness; CO – cooperativeness; ST – self-transcendence; PS – persistence

Všechny hodnocené parametry testu WCST se významně odlišovaly u pacientů závislých na metamfetaminu oproti zdravým dobrovolníkům ( $P = 0,04-0,006$ ; test Mann-Whitney U, dvouvýběrový T Test) (tab. 3). Výsledky poukazují na vyšší podíl chyb a nižší kvalitu dosaženého výkonu u pacientů oproti zdravým dobrovolníkům. Celková průměrná výkonnost pacientů byla ještě v pásmu normy dle normativních hodnot (průměrné T skóre přibližně 50 a směrodatné odchylky kolem hodnoty 10). Kognitivní postižení u nemocných oproti kontrolním jedincům se významně projevvalo v nižší schopnosti flexibilně reagovat na novou situaci, využít novou informaci, formulovat logickou koncepci a učit se.

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

Tabulka 3. Rozdíly v testu WCST u osob závislých na metamfetaminu oproti zdravým dobrovolníkům (T skóry)

| Proměnná         | Průměr±S.D.<br>Kontroly<br>(N = 52) | Průměr±S.D.<br>Pacienti<br>(N = 43) | Medián<br>Min-Max<br>Kontroly<br>(N = 52) | Medián<br>Min-Max<br>Pacienti<br>(N = 43) | P<br>(test) |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|---|-------------|
| Errors           | 45.1±11.3                           | 51.5±11.2                           | 45 (20-66)                                | 53 (21-77)                                | 0.007 (TST) |
| Errors-p         | 45.2±11.1                           | 51.2±10.4                           | 45 (21-67)                                | 53 (23-71)                                | 0.008 (TST) |
| Pers-Resp        | 49.1±14.2                           | 57.7±16.1                           | 48.5 (20-80)                              | 54 (21-80)                                | 0.01 (MWU)  |
| Pers-Resp-p      | 48.8±13.3                           | 56.9±15.9                           | 47 (20-80)                                | 53 (21-80)                                | 0.02 (MWU)  |
| Pers-Errors      | 47.9±13.6                           | 56.3±15.5                           | 47.5 (20-80)                              | 54 (24-80)                                | 0.006 (TST) |
| Pers-Errors-p    | 48±13.6                             | 55.1±14.8                           | 45 (20-95)                                | 52 (23-80)                                | 0.02 (MWU)  |
| Nonpers-Errors   | 44.5±11.2                           | 49.9±9.8                            | 46 (21-63)                                | 52 (20-66)                                | 0.01 (MWU)  |
| Nonpers-Errors-p | 45.4±10.4                           | 49.7±9.2                            | 48.5 (23-66)                              | 52 (20-63)                                | 0.04 (MWU)  |

MWU – test Mann-Whitney U; S.D. – směrodatná odchylka; TST – dvouvýběrový T Test; WCST – Wisconsin Card Sorting Test

Errors – celkový počet všech chyb;

Errors-p – procento chyb („denzita“ neboli koncentrace perseverativních chyb ve vztahu k celkovému výkonu v testu);

Pers-Resp – perseverativní odpovědi (persistence na nesprávných charakteristikách podnětů);

Pers-Resp-p – procento perseverativních odpovědí;

Pers-Errors – perseverativní chyby;

Pers-Errors-p – procento perseverativních chyb;

Nonpers-Errors – nonperseverativní chyby (odpovědi, které neodpovídají principu perseverace);

Nonpers-Errors-p – procento nonperseverativních chyb



**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

Co se týče testu CPT, celkové T skóry v oblasti commissions byly významně vyšší (medián 56 vs 52;  $P = 0,02$ ; test Mann-Whitney U) a celkové T skóry hit reaction time (medián 36 vs 46;  $P = 0,001$ ; test Mann-Whitney U), speed/accuracy (medián 46 vs 47;  $P = 0,04$ ; test Kolmogorov-Smirnov) a erratic reaction time (medián 45 vs 47;  $P = 0,04$ ; test Mann-Whitney U) byly nalezeny významně nižší u pacientů oproti zdravým dobrovolníkům. Zbytek proměnných CPT se u těchto dvou podskupin nelišil. V testu CPT byli pacienti oproti kontrolám rychlejší, avšak častěji odpovídali bezcílně a měli méně obezřetný způsob odpovědí. Pacienti závislí na metamfetaminu spíše usilovali o odpověď na všechny podněty a méně se zajímali o to, zda jejich odpověď je správná. Toto lze označit za „kognitivní impulzivitu“. U pacientů se zvyšoval reakční čas, pokud narůstala doba mezi prezentací podnětů. Průměrná výkonnost pacientů byla povětšinou normální dle testových norem (průměrné T skóry přibližně 50, směrodatné odchylky blížící se hodnotě 10). Výjimkou je nižší hodnota hit reaction time u pacientů, což souvisí s jejich impulzivitou. Je evidentní, že při přímém srovnání se zdravými dobrovolníky je u nemocných závislých na metamfetaminu patrná kognitivní deteriorace.

### *Diskuze*

Jedna z klíčových prací, která podnítila zájem výzkumníků o polymorfismus Val158Met genu COMT u závislosti na návykových látkách, byla publikována Tiihonenem et al. (1999). Ukázalo se, že přítomnost alely Met je významně spojena s rozvojem alkoholismu ve středním věku ( $P = 0,009$ ). I když byla Tiihonenova práce publikována již před 12 lety, pouze několik následných studií bylo zaměřeno na polymorfismus genu COMT u závislosti na metamfetaminu.

Li a spolupracovníci (2004) vyšetřovali Val158Met polymorfismus genu COMT a polymorfismus typu variable number of tandem repeats (VNTR) promotoru genu dopaminového receptoru D4 pokud jde o asociaci se zneužíváním metamfetaminu u 416 pacientů a 435 zdravých kontrolních jedinců na Taiwanu. Ve skupině zneužívající metamfetamin byl přítomen nadbytek alely Val. Rovněž byly zjištěny významné ( $P = 0,0003-0,01$ ) interakce mezi polymorfismem genu COMT a receptoru D4. Autoři uzavřeli tvrzením, že genetické variace dopaminergního systému mohou přinášet aditivní riziko rozvoje závislosti na metamfetaminu.

Bousman a spoluautoři (2010) geneticky vyšetřovali 117 mužů závislých na MA a 76 zdravých dobrovolníků bílé rasy pokud jde o polymorfismy šesti genů (AKT1, ARRB2, BDNF, COMT, GSTP1 a OPRM1) dříve nalezené

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

v asociaci s metamfetaminovou závislostí v Asii. Žádná z těchto asociací nebyla prokázána u mužů bílé rasy. Autoři podtrhují roli etnických faktorů při genetických studiích u závislosti na návykových látkách.

Bousman a spolupracovníci (2009) prostudovali 38 genetických asocičních studií, týkajících se zneužívání metamfetaminu. Zjistili, že gen COMT je asociován se zneužíváním metamfetaminu, nikoliv však se závislostí na něm. Obdobně jiným duševním poruchám, závislost na metamfetaminu je komplexně a multifaktoriálně podmíněna.

Lohoff a spoluautoři (2008) geneticky vyšetřovali 330 osob závislých na kokainu a 255 zdravých dobrovolníků afrického původu v USA. Jednalo se o tři bodové polymorfismy genu COMT. Byla zjištěna významná asociace haplotypu rs737865-Val158Met se závislostí na kokainu ( $P = 0,005$ ).

Kweon a kolektiv (2005) vyšetřovali 97 mužů alkoholiků a 94 duševně zdravých mužů v Korei. Asociace polymorfismu Val158Met genu COMT nebyla nalezena. Byly však nalezeny významné genetické rozdíly pokud jde o COMT mezi násilně se projevujícími závislými osobami oproti nenásilným ethylikům ( $P = 0,012$ ). Polymorfismus Val158Met genu COMT tedy může přispívat k variabilitě klinických projevů závislosti na alkoholu. Co se týče závislosti na metamfetaminu, její podtypy mohou mít vztah k výskytu psychotických příznaků nebo fyzické agresivitě pacientů.

Pacienti se závislostí na návykové látce mohou mít prospěch z podávání medikace, ovlivňující neurotransmitery spojené s temperamentovými či charakterovými osobnostními dimenzemi. Například léky modulující dopaminergní systém mohou být účinné při řešení problematiky, vyplývající z vysoké potřeby vyhledávat nové podněty. Oproti tomu serotoninergní medikace by byla vhodná u osob se zvýšenou potřebou vyhýbání se nebezpečí (Farmer et al., 2008).

Simon et al. (2002) vyšetřovali kognitivní funkce 40 abuzérů MA, 40 jedinců zneužívajících kokain a 80 duševně zdravých osob v USA. Kognitivní poruchy byly nalezeny u zneužívání metamfetaminu i kokainu, navzájem se však lišily. Při použití testu WCST byly celkové chyby, perseverativní odpovědi a perseverativní chyby výraznější při zneužívání metamfetaminu ve srovnání s kokainem ( $P = 0,04-0,02$ ). Perseverativní chyby v testu WCST odrážejí poškození frontálního mozku. Je možné, že MA na rozdíl od kokainu toto poškození navozuje. Ukazuje se, že každá z návykových látek se může ve vztahu ke kognitivním funkcím projevovat odlišně. Výsledky naznačují, že lidé zneužívající metamfetamin mohou mít potíže se zpracováváním informací z více různých zdrojů a s modifikací svých postojů při změně životní situace.

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

Údaje pozitronové emisní tomografie (PET) ze studie Kima et al. (2009) u 24 abstinujících pacientů závislých na MA a 21 kontrolních osob vedou k závěru, že metamfetamin cíleně poškozuje metabolismus čelního mozku.

Literární přehled (Meredith et al., 2005) poukazuje na skutečnost, že MA oproti kokainu či heroinu navozuje poškození exekutivních funkcí dle testu WCST, což souvisí s frontální dysfunkcí. Ta přetrvává i při následné abstinenci od metamfetaminu. Pacienti zneužívající MA chronicky vykazují poškození paměti a učení, psychomotorické rychlosti a zpracování informací. To snižuje schopnost nemocných efektivně se účastnit psychosociálních léčebných programů. Pomoci by mohly neuropsychologické rehabilitační postupy či kognitivní medikace.

Alosterická modulace metabotropních glutamátových receptorů mGlu5 může zlepšit kognitivní funkce u drogově závislých (Olive, 2010). Inhibitory acetylcholinesterázy jako galantamin mohou zlepšit kognici u abstinujících osob závislých na psychostimulanciích (Sofuoglu et al., 2011). Atypická antipsychotika také mohou pozitivně působit na některé kognitivní domény svou afinitou k serotoninovým receptorům 5-HT1A, 5-HT2A a 5-HT7, což již bylo prokázáno u schizofrenie (Meltzer et al., 2011).

### *Závěr*

Přes zájem vědců o genetický podklad závislosti na návykových látkách, studií týkajících se metamfetaminu včetně polymorfismu Val158Met genu COMT je doposud velmi málo. Další výzkum v této oblasti by měl zahrnovat rozbor haplotypů a dalších možných genetických variant dopaminergního systému. Studovaná populace by měla být etnicky homogenní s účastí alespoň několika stovek jedinců. Větší pozornost je třeba věnovat jednotlivým klinickým podtypům závislosti na metamfetaminu.

Genetický výzkum osobnosti toxikomanů by měl být komplexnější (celogenomové studie) s hodnocením rovněž významných vlivů prostředí a širším spektrem vyšetřovacích postupů, například zobrazovacími metodami mozku. Přínosem bude také větší zájem o jednotlivé facetu temperamentových a charakterových proměnných, jelikož jejich genetický podklad se může vzájemně lišit.

Pokud jde o kognitivní funkce pacientů, závislých na metamfetaminu, jejich podrobnější studium může pomoci vytvářet moderní léčebné postupy k zamezení negativních důsledků toxikomanie.

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

L i t e r a t u r a

- Benjamin, J. – Osher, Y. – Kotler, M. et al.*: Association between treidimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT). *Mol Psychiat*, 5, 2000, s. 96 – 100
- Bousman, C. A. – Glatt, S. J. – Cherner, M. et al.*: Preliminary evidence of ethnic divergence in associations of putative genetic variants for methamphetamine dependence. *Psychiatry Res*, 178, 2010, s. 295 – 298
- Bousman, C. A. – Glatt, S. J. – Everall, I. P. et al.*: Genetic association studies of methamphetamine use disorders: A systematic review and synthesis. *Am J Med Genet Part B*, 150B, 2009, s. 1025 – 1049
- Cloninger, C. R.*: The temperament and character inventory (TCI): A guide to its development and use. Center for Psychobiology of Personality, Washington University, St. Louis, 1994
- Connors, C.*: *Conner s Continuous Performance Test II*. Multi-Health Systems, Toronto, 2000
- Drevets, W. – Gautier, C. – Price, J. et al.*: Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry*, 49, 2001, s. 81 – 96
- Farmer, R. F. – Goldberg, L. R.*: A Psychometric Evaluation of the Revised Temperament and Character Inventory (TCI-R) and the TCI-140. *Psychol Assess*, 20, 2008, s. 281 – 291
- Heaton, R. K. – Chelune, G. J. – Talley, J. L. et al.*: *Wisconsin Card Sorting Test manual: Revised and expanded*. Psychological Assessment Resources, Odessa, 1993
- Henry, B. L. – Minassian, A. – Perry, W.*: Effect of methamphetamine dependence on everyday functional ability. *Addict Behav*, 35, 2010, s. 593 – 598
- Hosák, L. – Preiss, M. – Halíř, M. et al.*: Temperament and character inventory (TCI) personality profile in metamphetamine abusers: a controlled study. *Eur Psychiatry*, 19, 2004, s. 193 – 195
- Kim, Y. T. – Lee, S. W. – Kwon, D. H. et al.*: Dose-dependent frontal hypometabolism on FDG-PET in methamphetamine abusers. *J Psychiatr Res*, 43, 2009, s. 1166 – 1170
- Kožený, J. – Kubička, L. – Procházková, Z.*: Psychometric properties of the Czech version of Cloninger s threedimensional personality questionnaire. *Pers Individ Diff*, 10, 1989, s. 1253 – 1259
- Kweon, Y. S. – Lee, H. K. – Lee, C. T. et al.*: Association study of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Korean male alcoholics. *Psychiatr Genet*, 15, 2005, s. 151 – 154

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

- Lachman, H. M. – Papolos, D. F. – Saito, T. et al.:* Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenet*, 6, 1996, s. 243 – 250
- Li, T. – Chen, C. K. – Hu, X. et al.:* Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse. *Am J Med Genet Part B*, 129B, 2004, s. 120 – 124
- Lohoff, F. W. – Weller, A. E. – Bloch, P. J. et al.:* Association between the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2008, s. 3078 – 3084
- Malhotra, A. K. – Kestler, L. J. – Mazzanti, C. et al.:* A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*, 159, 2002, s. 652 – 654
- Meltzer, H. – Massey, B.:* The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol*, 11, 2011, s. 59 – 67
- Meredith, C. W. – Jaffe, C. – Anq-Lee, K. et al.:* Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harv Rev Psychiatry*, 13, 2005, s. 141 – 154
- Nurnberger, J. I. – Berrettini, W.:* *Psychiatric Genetics*. Chapman & Hall Medical, London, 1998
- Olive, M. F.:* Cognitive effects of Group I metabotropic glutamate receptor ligands in the context of drug addiction. *Eur J Pharmacol*, 639, 2010, s. 47 – 58
- Piper, B. J. – Acevedo, S. F. – Kolchugina, G. K. et al.:* Abnormalities in parentally rated executive function in methamphetamine/polysubstance exposed children. *Pharmacol Biochem Behav*, 98, 2011, s. 432 – 439
- Preiss, M. – Kučerová, H.:* *Neuropsychologie v psychiatrii*. Grada, Praha, 2006
- Preiss, M. – Kuchařová, J. – Novák, T. et al.:* The temperament and character inventory-revised (TCI-R): a psychometric characteristics of the Czech version. *Psychiat Danub*, 19, 2007, s. 27 – 34
- Schep, L. J. – Slaughter, R. J. – Beasley, D. M. G.:* The clinical toxicology of methamphetamine. *Clin Toxicology*, 48, 2010, s. 675 – 694
- Simon, S. L. – Domier, C. P. – Sim, T. et al.:* Cognitive Performance of Current Methamphetamine and Cocaine Abusers. *J Addict Dis*, 21, 2002, s. 61 – 74
- Sofuoglu, M. – Waters, A. J. – Poling, J. et al.:* Galantamine improves sustained attention in chronic cocaine users. *Exp Clin Psychopharmacol*, 19, 2011, s. 11 – 19
- The government office of the Czech Republic: The state of illegal drug abuse in the Czech Republic in 2009. The government office of the Czech Republic, Prague, 2010
- Tiihonen, J. – Hallikainen, T. – Lachman, H. et al.:* Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry*, 4, 1999, s. 286 – 289

**L. HOSÁK, J. HRNČIAROVÁ, J. BAŽANT, A. TIBENSKÁ,  
R. MAIXNEROVÁ, D. VALEŠOVÁ / VÝZKUM ZÁVISLOSTI  
NA METAMFETAMINU NA PSYCHIATRICKÉ KLINICE V HRADCI  
KRÁLOVÉ – SOUHRN NEJZAJÍMAVĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ**

*United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC): World Drug Report 2010. United Nations Publications, New York, 2010*

Práce byla podporována Výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví České republiky MZO 00179906.

Do redakcie prišlo: 28. 6. 2011

Prijaté na publikáciu: 27. 6. 2011

Adresa autora: Prof. MUDr. L. Hosák, PhD., Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, ČR  
Tel.: ++420 49 583 2228  
Fax: ++420 49 583 3041  
e-mail: hosak@lfhk.cuni.cz