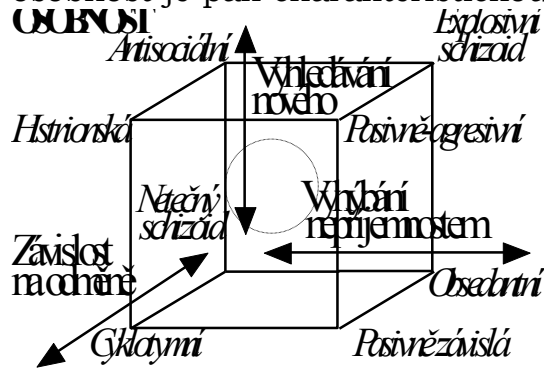


Syndrom narušené závislosti na odměně

Zpráva o nových poznatcích ve vědě o chování

Cyril Höschl

I v našem odborném tisku se opakovaně (Kožený, Klaschka a Höschl: *Čs. psychol.*, 38,1994, 5: 385-391) objevila zpráva o Cloningerově trojrozměrném osobnostním dotazníku a o teorii, která je na jeho pozadí. C.R.Cloninger¹ v její původní verzi předpokládá, že typologii lidské osobnosti (temperamentu) lze hodnotit na 3 dimenzích. První dimenzi nazývá „Reward dependence“ (závislost na odměně), druhou nazývá „Novelty seeking“ (lačnění po novostech, po podnětech) a třetí „Harm avoidance“ (vyhýbání se újmě, poškození, nepříjemnostem). O několik let později přidal Cloninger ještě čtvrtou dimenzi, „Persistence“ (vytrvalost, houževnatost). Extrémy na první dimenzi jsou osobnosti na jedné straně naprosto závislé na povzbuzující podpoře okolí, na odměně, na pochvale a vše, co dělají, činí proto, aby se jim této odměny dostalo. Opakem jsou osobnosti vůči mínění ostatních zcela netečné. V druhé dimenzi je jedním z extrémů ten, kdo se bezhlavě vrhá do stále nových situací a dobrodružství; opačným extrémem je zápecník, který se bojí každé změny a usiluje o zachování status quo. Ve třetí dimenzi je extrémem nebojácná povaha necitlivá vůči hrozícímu nebezpečí, ochotná nést kůži na trh, na druhé straně je to „pan opatrný“, který vše třicetkrát prozkoumá, než se do něčeho pustí. První dimenze souvisí biologicky se systémem noradrenergním, druhá se systémem dopaminergním a třetí se systémem serotoninergním. Uvedené systémy jsou neuronální okruhy v mozku, pro něž je typický přenos vzruchu na centrálních mezinervových spojích (synapsích) prostřednictvím toho kterého neuropřenašeče (noradrenalinu, dopaminu, serotoninu). Cloninger předpokládá spojitý přesah jeho osobnostní typologie až do patologie (tj. k duševním nemocem), právě v souvislosti s hypotézami o nerovnováze v jednotlivých neuropřenašečových systémech. Tato nerovnováha je totiž také spekulativně považována za patogenetický článek při rozvoji duševních chorob (přehled viz např. Höschl C: *Neuroendokrinologie v psychiatrii*, Avicenum, Praha 1989). Testováním osob pomocí Cloningerova třidimenzionálního dotazníku (TPQ) můžeme odhadnout charakteristické postavení na každé z těchto dimenzí, které si lze představit jako rozměry trojdimenzionálního prostoru. Každá osobnost je pak charakteristickou kuličkou v tomto prostoru (viz obr.1), kde



určité „hvězdokupy“ mohou znamenat povahové extrémy (hysterii, asociální chování, úzkostnost), galaxie někde uprostřed tohoto prostoru mohla by se nadneseně označit jako „norma“ (v obrázku jako tečkovaná koule). Kdyby se potvrdila souvislost určitých osobnostních rysů (nebo vzorců chování) s biologickými mechanismy zastoupenými dynamikou neuropřenašečových systémů, naznačilo by to i souvislost

¹ C. Robert Cloninger je profesorem na katedře psychiatrie a genetiky Lékařské fakulty Washingtonovy university v St. Louis, Missouri, USA

chování s genetickou² variabilitou (proměnlivostí), která je na pozadí kódování nejenom tvorby a výdeje neuropřenašečů, ale zejména receptorů³, t.j.struktur, na které se přenašeče váží a uvádějí jejich prostřednictvím v činnost výkonné buněčné struktury.

Kenneth Blum, John G. Cull, Eric R. Braverman a David E. Comings (*American Scientist*, 84, 1996: 132-145) našli souvislost mezi výskytem určité genetické varianty a takovými poruchami chování, jakými je abúzus⁴ alkoholu, drogová závislost, kouření, kompulzivní (nutkavé) přejídání se a obezita, poruchy pozornosti a patologické hráčství. Autoři jsou přesvědčeni, že tyto poruchy mají společného biologického jmenovatele: „hardwarový“ systém v mozku, který je původně určen k tvorbě potěšení z odměny, již se dostává při určitém chování.

Živočich pozitivně reaguje na bezpečí, teplo a plný žaludek. Jestliže tyto potřeby jsou ohroženy anebo se jich nedostává, pocituje nepohodu a úzkost. To lze vystopovat prakticky od narození. Vrozená chemická nerovnováha, která naruší mezibuněčné předávání signálů v mozku právě při tomto „procesu odměny“, může vyústit v pocity úzkosti, hněvu či lačnění po něčem, co může tyto negativní emoce zmírnit. Tato chemická nerovnováha je na pozadí jedné nebo několika poruch chování, kterým Blum říká „reward deficiency syndrome“ - RDS (česky „Syndrom narušené závislosti na odměně“). Tento syndrom zahrnuje určitou formu senzorické deprivace⁵ libostních mozkových mechanismů. Může se vyskytovat v různém vyjádření od mírných až po těžké formy a může být důsledkem biochemicky dané neschopnosti jednotlivce prožít uspokojení z běžných každodenních činností. Blum a spol. jsou přesvědčeni, že objevili alespoň jednu genetickou odchylku, která vede ke změně těchto libostních okruhů v mozku. Je to variantní podoba genu pro receptor D₂ (pro neuropřenašeč dopamin), která se označuje jako alela A₁. Autoři původně zjistili vysoký výskyt této alely u jedinců, kteří měli problémy s alkoholem. Později zjistili, že tato alela A₁ je spojena s celou škálou impulzivního, kompulzivního a adiktivního chování (impulzivní můžeme chápat jako nevypočitatelné, kompulzivní jako vtíravě rituální a adiktivní jako závislostní na látkách, cigaretách, hracích automatech atd.). Koncept RDS sjednocuje tyto poruchy a poskytuje vysvětlení, jak jednoduchá genetická⁶ anomálie může dát vznik poměrně komplexnímu aberantnímu⁷ chování.

Centra libosti byla objevena vlastně náhodou americkým psychologem Jamesem Oldsem v roce 1954, když studoval v krysím mozku proces bdělosti. Tehdy umístil elektrody chybně do určité oblasti limbického systému (LS)⁸. Když byl pokus uspořádán tak, že zvíře mohlo tuto oblast elektricky stimulovat zmáčknutím páčky, Olds zjistil, že krysy by mačkaly

² Genetický znamená týkající se původu, vzniku, dědičnosti nebo genetiky.

³ Receptor je struktura, například bílkovinná, nacházející se zejména na povrchu buněk, která má schopnost vázat látku přenášející informaci (signál), a propagovat signál dál k výkonným buněčným útvarům.

⁴ Abúzus = zneužití

⁵ Zbavení smyslových vjemů

⁶ Gen (fec.) je vložka - část molekuly DNK (kyseliny deoxyribonukleové) řídící určitou biochemickou funkci a ovlivňující určitou vlastnost nebo znak organismu; je to strukturní a funkční jednotka genetické informace. Konkrétní formou genu (u savců např. přinesenou od jednoho z rodičů) je alela. Termín gen zavedl 1919 Johannsen.

⁷ Aberantní znamená odchylný, úchylný.

⁸ Limbický systém je skupina struktur hluboko v mozku, u kterých se obecně předpokládá, že hrají roli v emocích.

páčku prakticky bez přestání asi tak 5000x za hodinu. Zvířata by se bez ustání stimulovala a vyloučila by tak veškeré ostatní aktivity s výjimkou spánku. Dokonce byla ochotna podstoupit neuvěřitelnou bolest a trápení, jenom aby dosáhla příležitosti páčku zmáčknout. Tak byla nalezena oblast v mozgovém systému, která je zodpovědná za pocit libosti. Výzkum na lidských jedincích později ukázal, že elektrická stimulace některých oblastí v mozku (tzv. *mediálního hypotalamu*) vedla k pocitům ne nepodobným orgasmickému sexuálnímu vzrušení. Byly objeveny ještě „podoblasti“, jejichž dráždění přinášelo různé kvality libosti. Celkově se ukázalo, že libost je samostatná neurologická funkce a je svázána se systémem posilování a odměny⁹.

V posledních několika desetiletích výzkum pomohl určit oblasti a neuropřenašeče, které jsou ve hře právě při „odměňování“. Zdá se, že závislost na alkoholu, opiátech a kokainu je vázána na společnou soustavu biochemických mechanismů. U lidí, kteří užívají tyto drogy, jsou pro vyjádření odměny rozhodující zřejmě hluboké mozkové okruhy zahrnující *limbický systém*, *nucleus accumbens* a *globus pallidus*¹⁰. Bez ohledu na to, že každá droga působí zřejmě na jinou část těchto okruhů, výsledek je shodný: dopamin je uvolněn v *nucleus accumbens* a *hipokampu*. Na rozdíl od Cloningera, který spojoval systém odměny s noradrenalinem, má se dnes za to, že je to právě dopamin, který se zdá být primárním neuropřenašečem odměny a posilování. Nicméně mechanismy odměny nepochybně souvisejí s lačněním po uspokojivých podnětech, a tedy i s Cloningerovým systémem vyhledávání nového. Navíc systém neuropřenašečů, které se podílejí na biologii odměny, je komplexní. Přinejmenším ještě tři jiné neuropřenašeče hrají důležitou roli v různých místech mozku: serotonin v *hypotalamu*, enkefaliny ve *ventrální tegmentální oblasti* a *nucleus accumbens* a inhibiční neuropřenašeč GABA ve *ventrální tegmentální oblasti* a v *nucleus accumbens*. Mimochodem je zajímavé, že důležitým přemostěním mezi serotoninergním a opiátovým systémem v hypotalamu je glukózový receptor. Jiný odměňovací okruh zahrnuje také noradrenalin v *hipokampu* z neuronálních vláken, které pocházejí z *locus ceruleus*. U normálních lidí tyto neuropřenašeče pracují dohromady v kaskádě vzrušení a útlumu (mezi komplexními podněty a komplexními odpověďmi), což vede k pocitu pohody z té konečné „odměny“. Porucha v těchto mezibuněčných interakcích vyústí v úzkost, hněv a dysforii (rozladu), popř. v lačnění po látce, která tyto negativní emoce odstraní. **Alkohol** např. aktivuje noradrenergní systém v limbickém okruhu prostřednictvím mezibuněčné kaskády, která zahrnuje serotonin, opiátové peptidy a dopamin. Alkohol také může působit přímo zvýšením produkce neuroaminů, které jsou účinné na opiátových receptorech nebo v dopaminergním systému. Podle této kaskádové teorie odměny se mohou jak genetické anomálie, tak protrahovaný stres anebo dlouhodobý abúzus alkoholu podílet na rozvoji sebeudržujícího se vzorce abnormálního lačnění jak u zvířat, tak u lidí. Podporu pro tuto kaskádovou teorii poskytla série pokusů na krysích kmenech, které dávají přednost alkoholu před vodou. V porovnání s normálními krysami má tento kmen méně serotoninergních

⁹ Posilování a odměna jsou termíny z oblasti teorie učení. Chování, které je posilováno odměnou, se upevňuje, chování, které je trestáno, vyhasíná.

¹⁰ Nucleus accumbens a globus pallidus jsou jedny z mnoha mozkových jader. Mozkové jádro je shluk těl neuronů. Neuron je nervová buňka, z jejíhož těla vybíhají někdy i dost dlouhá vlákna (axony).

neuronů v *hypothalamu*, vyšší hladiny enkefalinu¹¹ v *hypothalamu* (poněvadž se méně uvolňuje), více GABA¹² neuronů v *nucleus accumbens* (které potlačují uvolnění dopaminu), sníženou dodávku dopaminu v *nucleus accumbens* a nižší denzitu (hustotu) dopaminových D₂ receptorů v určitých oblastech *limbického systému*. Tyto studie naznačují čtyřsložkovou kaskádu, která zahrnuje snížení množství dopaminu uvolněného v klíčových odměňovacích oblastech u krys preferujících¹³ alkohol. Podání látek, které zvyšují dodávku serotoninu na synapsích nebo které přímo stimulují dopaminové D₂ receptory, výrazně sníží lačnění po alkoholu. Např. D₂ agonisté¹⁴ snižují příjem alkoholu u těchto krys, zatímco D₂ antagonisté zvyšují pití alkoholu u těchto zvířat. Podporu pro kaskádovou teorii alkoholismu u lidí přinesla také řada klinických pokusů. Když se osobám závislým na alkoholu podaly aminokyseliny - prekursor¹⁵ neuropřenašečů serotoninu a dopaminu a látky, které zvyšují enkefalinovou aktivitu, došlo ke snížení touhy po alkoholu, k nižšímu výskytu stresu a zvýšení pravděpodobnosti úpravy a poklesu počtu relapsů (relaps = návrat onemocnění). Zdá se také, že některé studie potvrzují, že poslední společnou cestou závislosti na takových drogách jako kokain, morfin a alkohol je skutečně dopamin.

Jedinec by mohl být k alkoholismu disponován m.j. změnou kteréhokoli z genů, které hrají roli v celé té „odměňovací“ kaskádě. Dnes se nepochybuje o tom, že alkoholismus (nebo alespoň jeho podmnožina) má nepochybně genetickou složku. Už proto, že se podařilo (americkým psychologům L. Mironovi a Geraldovi McLearnovi, 1952) vnitřním křížením vychovat krysy, které preferují alkohol před vodou. Tento krysí kmen má pracovní název C57. Je-li možno tedy preferenci pro alkohol přenášet křížením do dalších generací, je to důkaz pro genetickou složku alkoholismu. Navíc proto svědčí epidemiologické studie lidské populace. Pracovníci Washington University School of Medicine v Saint Louis v roce 1972 shledali, že adoptivní děti, jejichž biologičtí rodiče byli alkoholiky, měly daleko pravděpodobněji problémy s pitím než děti nealkoholických rodičů (Schuckit, Goodwin and Winokur, 1972). Podobná závislost se také zjistila později na 5483 mužích v Dánsku. Skupina kolem Bluma pátrala v posledních 20 letech v oblasti markerů¹⁶ spojených s různými neuropřenašeči (včetně serotoninu, endogenních opiátů, GABA, acetylcholinu, alkoholdehydrogenázy, aldehyddehydrogenázy atd.), aby zjistili, zda není nějaká spojitost mezi odchylkou v těchto markerech a výskytem alkoholismu. V žádném z uvedených případů se taková spojitost nenašla. Až teprve když Olivier Civeli z oregonské univerzity klonoval a sekvenoval¹⁷ gen pro D₂ receptor (D₂ je jedním ze 4 či 5 podtypů dopaminovaného receptoru). D₂ receptory se nacházejí v neuronech *mozkové kůry*, *limbického systému*

¹¹ Enkefaliny jsou tělu vlastní peptidické látky s opiátovými účinky.

¹² GABA = kyselina gama-aminomáselná

¹³ Preferovat = upřednostňovat.

¹⁴ Agonisté jsou látky, které se váží na receptor a jsou aktivní podobně jako původní přenašeč. Naproti tomu antagonisté se na receptor také váží, ale nejsou na něm aktivní, receptor blokuje a znemožňuje tak činnost agonistů.

¹⁵ Prekursorem látky X je její předstupeň, ze kterého metabolickou cestou vzniká.

¹⁶ Marker je „znamení, značka“, která provází určitý jev (chorobu), je pro ni typická a může sloužit k jejímu sledování či záchytu.

¹⁷ Klonovat znamená replikovat, namnožovat, vyrábět čisté linie identických jedinců (jednotek, genů, biol. látek); sekvenovat znamená určit pořadí (sekvenci) např. nukleotidů v genu apod.

včetně *nucleus acumbens*, v *amygdale* a *hipocampu*. Vzhledem k tomu, že jde o tytéž oblasti mozku (s výjimkou kůry), které se podílejí na odměňování, stálo za to prozkoumat blíže tohoto důležitého kandidáta na genetickou odchylku u alkoholiků. Restriční endonukleáza (*Taq1*) stříhá nukleotidovou sekvenci na místě těsně vedle oblasti kódující D_2 receptor. Dává tak vznik *Taq1A* polymorfismu (**RFLP**¹⁸, **PCR**¹⁹). Do dnešního dne jsou známy 4 *Taq1A* alely: A_1 , A_2 , A_3 , a A_4 . Alely A_3 a A_4 jsou vzácné, zatímco A_2 alela se nachází téměř u 3/4 obecné populace. A_1 alela se vyskytuje u 25 % populace. Blum a spol. v roce 1990 použili polymorfismu *Taq1A* ke studiu DNA získané z mozků zemřelých alkoholiků a porovnali výsledky s kontrolní populací nealkoholiků. Nález byl ohromující: Mezi alkoholiky mělo alelu A_1 69% osob, zatímco alelu A_2 31 %. U nealkoholiků byla alela A_1 pouze ve 20 %, kdežto alela A_2 v 80 %. Problém je v tom, že ne vše, co se skrývá pod diagnózou alkoholismu, je alkoholismus „biologický“, na geny vázaný. Tím je dána také přibližnost těchto studií. Přes počáteční neúspěchy nález replikovat se k dnešnímu dni k tomuto nálezu přihlásilo až 14 nezávislých laboratoří a podpořilo zjištění, že alela A_1 je možná příčinným faktorem u těžké formy alkoholismu, i když možná ne u forem mírnějších. Tím se neříká, že by výskyt alely A_1 dopaminového D_2 receptoru byl *jedinou* příčinou těžkého alkoholismu. Nicméně se zdá, že alela A_1 je s alkoholismem významně spojená.

Další zajímavou oblastí biologie alkoholismu je sledování elektrofyziologických markerů, které mohou ukazovat na určitou vlnu k adiktivnímu chování. Jedním takovým markerem je latence a amplituda tzv. vlny **P300**. To je vlna, která se objeví v elektroencefalografickém záznamu 300 msec. po zvukovém podnětu. U mladých synů alkoholických otců se zjišťuje snížená amplituda vlny P300 v porovnání se syny otců nealkoholických. Tento nález dává vznik otázce, zda se tento rys přenáší z otce na syna a zda bude souviset s predispozicí syna k abuzu alkoholu v budoucnosti. Experimenty, které se od té doby podařilo uskutečnit, zodpověděly obě tyto otázky. Alkoholičtí otcové mají tutéž poruchu vlny P300 jako jejich syni a syni alkoholických otců skutečně později vykázali zvýšený výskyt zneužívání drog včetně alkoholu a nikotinu ve srovnání se syny otců nealkoholických. Zdá se tedy, že děti s abnormalitami vlny P300 se v budoucnu stanou mnohem pravděpodobněji závislými na drogách a tabáku než děti bez této abnormality. Pozoruhodné je, že se našla souvislost mezi výskytem alely A_1 a prodlouženou latencí (tedy vyšší dobou, za kterou se vlna objeví) u vlny P300 u dětí alkoholiků (Noble a spol. 1994). Každá alela v genetickém kódu má svůj protipól od druhého z rodičů, který může být buď shodný (např. A_1/A_1 tzv. homozygotní konfigurace) nebo rozličný (např. A_1/A_2 -tzv. heterozygotní konfigurace). Ukazuje se, že homozygoti s

¹⁸ **Polymorfismus délky restričních fragmentů.** Technika spočívá v tom, že deoxyribonukleová kyselina (DNA) se „naštípí“ enzymy, kterým se říká restriční endonukleázy. Určité restriční endonukleázy štípou DNA na specifických místech. Tím vznikají kratší kousky DNA. Jestliže se určitá oblast u dvou jedinců mezi sebou liší, pak je příslušný kousek mezi dvěma stříhy odlišně dlouhý (u totožných genů by byl stejný). Tyto rozdílné fragmenty (polymorfismus) se zjistí s využitím radioaktivně značených DNA sond. Zkoumaná DNA se totiž nejprve „rozšroubuje“ tak, že vzniklá vlákna jsou jednoduchá (nikoli dvojitá) a příslušná radioaktivní sonda (v tomto případě krátká sekvence D_2 receptorového genu) se váže na komplementární¹⁸ strukturu, takže ona hledaná část „svítí“. Jestliže se potom takto připravený vzorek pustí v elektrickém poli (elektroforéza), odliší se od sebe různé délky takto na sondu navázaných fragmentů a díky radioaktivitě sondy se výsledek může obtisknout na fotografickou desku a zobrazit.

¹⁹ Polymerázová řetězová reakce

alelou A₁ vykazují významně delší latenci vlny P300 v porovnání s heterozygoty a s homozygoty A₂/A₂.

Některé epidemiologické studie ukazují, že v rodinách, kde se vyskytuje závislost na jedné droze, vyskytují se také závislosti na drogách jiných. Takže děti alkoholiků jsou častěji kokainisty a obráceně. Podobně je tomu s kouřením. Navíc se ukazuje, že s alkoholem a s drogami jsou spojené takové poruchy chování jako je dětská asocialita a antisociální psychopatie (což je obdoba v dospělosti). Říká se, že **sociopatické chování** u dětí predikuje tendenci k antisociálnímu chování v dospělosti, k abuzu alkoholu a k závislosti na drogách (Schubert a spol. 1988). V souvislosti s naším výkladem je pozoruhodné, že **kokain** působí mj. přímo na místě genu pro D₂ receptor na chromozomu 11. Zdá se, že to je primární místo působení kokainu. Jeho mechanismus však není dosud zcela objasněn. Dlouhodobé užívání kokainu vede k úbytku D₂ receptorů, který je spojen s výraznou touhou po kokainu a s kokainovými sny. Nedávno se zjistilo (Noble a spol. 1993), že 52 % kokainistů má také A₁ alelu genu pro dopaminový D₂ receptor. Mezi těmi, kdož nebyli na kokainu závislí, se alela vyskytla pouze v 21%. Výskyt alely A₁ se zvyšuje významně se 3 rizikovými faktory: s alkoholismem a drogovou závislostí rodičů, s účinností kokainu užívaného narkomanem (nosní podání versus „crack“); a s deviantním chováním v raném dětství. Jestliže kokainoví narkomani mají všechny 3 tyto rizikové faktory, výskyt alely A₁ stoupá na 87 %. To ukazuje, že poruchy chování v dětství mohou být signálem genetické predispozice k drogové nebo alkoholové závislosti (Noble et al 1993). Comings et al. (1994) také ukazují, že výskyt alely A₁ je spojen se zvýšeným výdejem peněz za drogy u polymorfně závislých lidí.

Ačkoliv **kouření** může být dáno mnoha faktory (zvyk, kultura, prostředí), čím dál tím víc se ukazuje, že vytvoření kuřáckého návyku a jeho přetrvávání je silně ovlivněno hereditárními činiteli. Jestliže jedno z dvojčat kouří, druhé má velký sklon kouřit také. Tato konkordance²⁰ je u dvojvaječných dvojčat nižší. Při studiu dvojčat - veteránů z II. světové války, kteří byli vyšetřováni jednak v letech 1967-1968 a potom o 16 let později, se ukázalo, že všechny okolnosti kouření (začátek, průběh a zanechání) probíhaly u jednovaječných dvojčat zcela shodně bez ohledu na to, že dvojčata spolu nežila. Naopak u nepříbuzných jedinců k takové shodě nedocházelo. To je další podpora pro to, že kouření patří k chování se silnou genetickou složkou. Na zvířatech se ukázalo, že podání nikotinu interferuje rovněž s metabolismem dopaminu. To vedlo některé výzkumníky ke studiu výskytu alely A₁ u kuřáků. Zjistilo se, že i mezi kuřáky, kteří nemají návyk na alkohol, se alela A₁ vyskytuje v 48 %. Její prevalence koreluje velice těsně s věkem nástupu kouření (čím vyšší prevalence alely A₁, tím časnější nástup kouření, tím větší množství tabáku a tím větší obtíže při pokusech přestat kouřit).

Obezita je poruchou, která má mnoho forem. Má nepochybně složku vrozenou a získanou. V jedné švédské studii adoptivních dětí se ukázalo, že hmotnost dospělých adoptovaných velmi těsně koreluje s tloušťkou (BMI - Body Mass Index) jejich biologických rodičů, ale i s BMI adoptivních rodičů. Vazba jak na genetické, tak na získané faktory byla velmi významná. Studium obezity vedlo k podezření na 3 okruhy genů, které jsou zřejmě ve hře. Jeden je spojen s tvorbou cholesterolu, jeden s transportem tuku a jeden

²⁰ Konkordance = shoda, souhlas

s tvorbou inzulínu. Navíc se objevily 2 geny související s regulací potravního chování. Také se ukazuje, že je určitá vazba mezi kompulzivním přejídáním se a závislostí na drogách a alkoholu. Sám jsem vyslovil hypotézu, že závislost na drogách je jenom chybně koptovaným mechanismem primární závislosti, kterou je závislost na jídle (Höschl 1989). Můžeme si představit, že hlad je vlastně abstinenčním příznakem. Neurochemické studie ukazují, že chování, které vede k vyhledávání libosti, je společným jmenovatelem závislosti na alkoholu, drogách a uhlovodanech. Alkohol, drogy i uhlovodany způsobují výdej dopaminu v primární odměňovací oblasti mozku, *nucleus accumbens*. Ať již je mechanismus psychotropního působení alkoholu, drog a jídla jakkoli různý, dopaminergní dráhy v něm vždy hrají nějakou roli. Jsou ovšem také studie zaměřené na serotonin, GABA a opiátové peptidy. Pozoruhodné z výše uvedeného hlediska je, že varianty genu pro D₂ receptor jsou také rizikovými faktory obezity. A₁ alela byla přítomna u 45 % obézních jedinců oproti 19 % u neobézních (Nobble a Ritchie 1994). A₁ alela přitom nebyla spojena s jinými metabolickými a kardiovaskulárními riziky včetně zvýšených hladin cholesterolu a hypertenze. U jedinců, kteří vykazovali ještě takové faktory jako obezitu rodičů, pozdější nástup obezity a preferenci uhlovodanů se alela A₁ vyskytovala až 85 %. Vysoký výskyt alely A₁ je samozřejmě u obézních jedinců, kteří jsou závislí na alkoholu a drogách. Mezi osobami, které nejsou obézní, neměli v rodině narkomany a sami neužívají žádné drogy ani alkohol, se alela A₁ prakticky vůbec nevyskytuje.

Další takovou závislostí je **závislost na hracích automatech**. Ačkoliv jde o sociálně jaksí přijatelnější formu závislosti, je nutné zdůraznit, že patologické hráčství má mnoho společného s alkoholismem a drogovou závislostí. Euforické stavy hráčů nejsou nepodobné šlehmům narkomanů a touha po hře je stejně trýznivá jako po droze. Úzkost a podrážděnost patří mezi abstinenční syndromy. Nedávná studie patologických hráčů ukázala, že téměř 51% z nich má alelu A₁ genu pro dopaminový D₂ receptor (Comings et al 1996b). Čím těžší hráčství, tím větší pravděpodobnost, že dotyčný bude mít alelu A₁. V kombinaci s drogami vykazují patologičtí hráči výskyt alely A₁ až v 66 %.

Další poruchou studovanou ve výše uvedených souvislostech je tzv. **Attention Deficit Disorder** (porucha pozornosti). Je to porucha vyskytující se častěji u chlapců než u děvčat a zahrnovala zčásti také to, čemu se v našich oblastech říkalo minimální mozková dysfunkce. Postižené děti jsou neklidné, nejsou schopny soustředěného úsilí a pozornosti, která je u nich snadno odvratitelná, mají potíže se způsobným sezením, stále se vrtí, pokukují, šklebí se, přecházejí, nejsou-li dlouho vyvolány, spontánně pokřikují a na rozdíl od zdravých dětí, které takové chování také někdy vykazují, mají děti se syndromem poruch pozornosti ve škole závažné sociální i studijní problémy. Přestože zpočátku se uvažovalo o takových příčinách, jakými je trvalý stres v rodině dítěte včetně manželských neshod, špatná výchova, psychiatrické nemoci v rodině, alkoholismus a drogová závislost, dnes se čím dál tím víc zdá, že rodinná patologie nemůže vysvětlit výskyt této poruchy. Je nepochybné, že porucha má genetický základ. Ukázalo se totiž, že u sourozenců a sourozenců jenom napůl vlastních závisí výskyt poruchy pozornosti na jejich biologické příbuznosti daleko víc než na příslušnosti k téže rodině. Comings a spol. (1991) ukázali, že mezi dětmi s poruchou pozornosti se vyskytuje alela A₁ v 49% v porovnání s 27% u kontrol. Porucha je příbuzná tzv. syndromu Giles de la Tourette, který by

popsán před 100 lety francouzským neurologem de la Tourette a je popisem poruchy, pro kterou jsou typické nutkavé klení, mnohočetné svalové tiky a vydávání hlasitých zvuků. Objevuje se častěji u chlapců než u dívek, a to ve věku 7-10 let. Již Tourette upozornil na to, že tato porucha může být vrozená. Epidemiologické studie provedené v 80. letech ukázaly, že porucha je skutečně vrozená a že mezi postiženými se vyskytuje alela A₁ zhruba v 45 %. Její výskyt je častější u těžších forem. Podle některých (Comings) je Touretteův syndrom vlastně těžkou formou poruchy pozornosti. Touretteův syndrom je spojen ještě s anomálií genu pro dopamin betahydroxylázu (DBH *TaqB₁*), která je spojená s poruchami učení, chování a abuzem látek, zatímco porucha dopaminového transporteru je spojena s abuzem alkoholu, depresí a obsedantně kompulsivní poruchou. Tíže příznaků (symptomatiky) je přímo úměrná počtu těchto genetických anomálií, které se u jedince vyskytnou. Zvážíme-li poměrně vysoký výskyt poruchy pozornosti mezi dětmi a jeho časté spojení s alkoholismem, drogovou závislostí a jinými poruchami chování, můžeme předpokládat, že porucha pozornosti v dětství je predisponující faktorem k různým poruchám v dospělosti. Např. je zde významné spojení mezi hyperaktivitou při poruše pozornosti a abuzem drog v dospělosti.

Tab.1

Syndrom narušené závislosti na odměně			
Adiktivní chování	Impulzivní chování	Kompulzivní chování	Poruchy osobnosti
Těžký alkoholismus	Syndrom poruchy pozornosti	Deviantní sexuální chování	Poruchy chování
Drogová závislost	Touretteův syndrom	Patologické hráčství	Antisociální osobnost
Kouření			
Obezita	Autismus		Agresivní chování

Současná představa o úloze alely A₁ v rozvoji uvedených poruch v úloze „odměny“ je asi taková: výskyt genu s alelou A₁ bývá spojen s nižší denzitou D₂ receptorů²¹. Nižší denzita D₂ receptorů vede k nižší dopaminergní aktivitě v těch částech mozku, které se na „odměňování“ podílejí. Takto postižení jedinci nejsou dostatečně odměňováni podněty, které jinak nositelé alely A₂ shledávají uspokojivými. To může mít za následek permanentní vyhledávání podnětů, které by nepohodu snížily. A poněvadž o dopaminu se ví, že snižuje stres, jedinci s alelami A₁ mohou mít potíže při zvládnání tlaku normálního života. V odpověď na zátěž anebo na touhu po odměně obracejí se nositelé A₁ alel k látkám nebo činnostem, které vedou k uvolnění dalších kvant dopaminu v pokusu dosáhnout aspoň přechodné úlevy. Alkohol, kokain, marihuana, nikotin a uhlovodany (čokoláda) mohou všechny vést k uvolnění dopaminu v mozku a přinést aspoň přechodnou úlevu od nedostatku libosti. Tyto látky mohou být užity sólově, v kombinaci anebo jsou do určité míry zaměnitelné. Ačkoli gen pro D₂ receptor jistě hraje kritickou roli u RDS, jiné geny se na různých projevech syndromu nepochybně podílejí, ať již je to gen pro receptor D₄, serotonin aj.

²¹ Denzita je zde ve smyslu hustoty výskytu

Léčba. Znalost patogeneze RDS by měla v budoucnu vést k možnosti nejenom geneticky inženýrského ovlivnění těchto poruch, ale i jejich symptomatického farmakoterapeutického zvládnutí. Už teď se zdá, že u nositelů alely A₁ jsou dopaminoví agonisté (látky jako bromokryptin) účinní při zvládnání alkoholové závislosti. Jde-li však o alkoholismus z jiných důvodů, je tam takový zásah neúčinný. Naděje se tedy vkládají do bromokryptinu, bupropionu a N-propyl-nor-apomorfinu. Mikroinjekce D₂ agonisty N-propyl-nor-apomorfinu do krysích mozkových jader *nucleus accumbens* skutečně významně potlačuje příznaky po odnětí opiátů (Harris a Aston-Jones, 1994). Také je možné při zjištění nosičství alely A₁ zasáhnout do rozvoje budoucí poruchy preventivně.

Literatura:

- Blum K., and Kozlowski G.P. 1990. Ethanol and neuromodulator interactions: a cascade model of reward. *Progress in Alcohol Research* 2: 131-149.
- Blum K., Noble E. P., Sheridan P.J., Montgomery A., Ritchie T., Jagadeeswaran P., Nogami H., Briggs A. H. and Cohn J. B.. 1990. Allelic association of human dopamine D₂ receptor gene in alcoholism. *Journal of the American medical Association* 263: 2055-2060.
- Blum K., Cull J.G., Braverman E.R., Comings D.E. 1996a: Reward Deficiency Syndrome. *American Scientist*, 84: 132-145.
- Blum K., Sheridan P. J., Wood R. G., Braverman E. R., Chen T.J, Cull J. G. and Comings D. E. 1996b. The D₂ dopamine receptor gene as a predictor of reward deficiency syndrome: Bayes theorem. *Journal of the Royal Society of Medicine* (in press).
- Cloninger C.R., Bohman M. and Sigvardson S.. 1981. Inheritance of alcohol abuse: crossfostering analysis of adopted men. *Archives of General Psychiatry* 38: 861-868.
- Cloninger C. R. 1983. Genetic and environmental factors in the development of alcoholism. *Journal of Psychiatric Treatment Evaluation* 5: 487-496.
- Comings D. E. 1990. *Tourette Syndrome and Human Behavior*. Duarte, Calif.: Hope Press.
- Comings D. E. 1995. Tourette syndrome: A hereditary neuropsychiatric spectrum disorder. *Annals of Clinical Psychiatry* 6:235-247.
- Comings B.G., and Comings D. E. 1987. A controlled study of Tourette syndrome. V. Depression and mania. *American Journal of Human Genetics* 41: 804-821.
- Comings D.E., Comings B.G., Muhleman D., Deitz G., Shahbahrani B., Tost D, Knell E., Kocsis P., Baumgarten R., Kovacs B. W., Levy D. L, Smith M., Kane J.M., Lieberman J.A., Klein D. N., MacMurray J., Tosk J., Sverd J., Gysin R. and Flanagan S. 1991. The dopamine D₂ receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *Journal of the American medical Association* 266: 1793-1800.
- Comings D. E., Muhleman D., Ahn C., Gysin R. and Flanagan S. D. 1994. The dopamine D₂ receptor gene: A genetic risk factor in substance abuse. *Drug and Alcohol Dependence* 34: 175-180.
- Comings D.E., Rosenthal R.J., Leisner H.R., Ruge L., Muhleman D., Chiu C., Dietz F. and Ganey R.. 1996b. The molecular genetics of pathological gambling: The DRD2 gene. *Pharmacogenetics* (in press).
- Harris G.C. and Aston-Jones G. 1994. Involvement of D₂ dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature* 371 (6493): 155-157.
- Höschl C: Neuroendokrinologie v psychiatrii, Avicenum, Praha 1989.
- Kožený J., Klaschka J., Höschl C.: Vztah mezi Cloningerovými temperamentovými dimenzemi a průběhem léčby pacientů s diagnózou Bipolární afektivní porucha, současná fáze deprese. *Čs. psychol.*, 38, 1994, 5: 385-391

McLearn G.E. and Rodgers D. A.. 1959. Differences in alcohol preferences among inbred strains of mice. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 20: 691-695.

Noble E.P., Berman S.M. and Ozkaragoz T.Z. 1994. Prolonged P300 latency in children with the D2 dopamine receptor A1 allele. *American Journal of Human Genetics* 54: 658-668.

Noble E. P., Blum K., Khalsa M. E., Ritchie T., Montgomery A., Wood R. C., Fitch R. J., Ozkaragoz T., Sheridan P. J., Anglin M. D., Paredes A., Treiman L. J. and Sparks R. S. 1993. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 83: 271-285.

Noble E.P., Noble R.E. and Ritchie T. 1994. D2 dopamine receptor gene and obesity. *Journal of Eating Disorders* 15: 205-217.

Olds M. E. and Olds J. 1969. Effects of lesions in medial forebrain bundle on self-stimulation behavior. *American Journal of Physiology* 217: 1253-1264.

Schubert D. S. P., Wolf A. W., Paterson M. B., Grande T. P. and Pendleton L..1988. A statistical evaluation of the literature regarding the associations among alcoholism, drug abuse and antisocial personality disorder. *International Journal of Addiction* 23:797-808.

Schuckit M. A., Goodwin D. W. and Winokur G. 1972. A study of alcoholism in half-siblings. *American Journal of Psychiatry* 128: 1132-1136.

Další četba:

Nestler E.J., Malenka R.C. Zář 2004. Závislý mozek. *Sci. Am.* české vydání: 38-45

Obr.2:

Struktury limbického systému, které zřejmě hrají roli jak v rozvoji emocí, tak v závislosti na odměně. Rozhodující pro „libost“ jsou D2 receptory v nucleus accumbens a v hipokampu, které jsou stimulovány dopaminergně z amygdaly a z ventrální tegmentální oblasti. Dopaminergní vlákna ve ventrální tegmentální oblasti jsou inhibována GABA-ergně ze substantia nigra. Tato inhibice je však inhibována enkefalinovými vlákny z hypotalamu. Enkefalinové neurony hypotalamu jsou inhibovány vlákny serotoninergními.

