

---

## PŮVODNÍ PRÁCE

---

# DNA polymorfismus genu pro monoaminoxidázu B ovlivňuje vnímání bolesti

---

Šerý O., Hrazdilová O.<sup>1</sup>, Pitelová R., Ševčík P.<sup>1</sup>

Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie, katedra srovnávací fyziologie živočichů a obecné zoologie, Přírodovědecká fakulta MU, Brno, vedoucí katedry prof. RNDr. V. Šimek, CSc.  
Anesteziologicko-resuscitační klinika FN U Sv. Anny, Brno, přednosta prof. MUDr. P. Ševčík, CSc.<sup>1</sup>

---

### Souhrn

Monoaminoxidáza B (MAO-B) je enzym, který se účastní metabolismu dopaminu, benzylaminu, fenylethylaminu, tyraminu a tryptaminu. Aktivita enzymu MAO-B byla již vícekrát asociována s některými psychickými poruchami, mimo jiné i s afektivními poruchami. Polymorfismus A/G v intronu 13. genu pro MAO-B ovlivňuje variabilitu aktivity enzymu MAO-B. Cílem této studie bylo zjistit, zda existuje vztah mezi tímto polymorfismem genu pro MAO-B a intenzitou pooperační bolesti. Testovali jsme celkem 284 osob (105 mužů a 179 žen), které se podrobily plánované tonsilektomii. Pro detekci polymorfismu byla použita metoda řetězové polymerázové reakce (PCR) s alelově specifickými primery. Bolest byla měřena pomocí vizuální analogové škály VAS.

V naší práci jsme ve skupině mužů objevili vztah mezi polymorfismem A/G v intronu 13 genu pro MAO-B a průměrnou intenzitou pooperační bolesti. Zjistili jsme statisticky významně vyšší průměrnou intenzitu pooperační bolesti u mužů s alelou G ve srovnání s muži s alelou A.

Výsledky naší studie naznačují vztah mezi polymorfismem genu pro MAO-B a průměrnou intenzitou pooperační bolesti u mužů České republiky. Možná role MAO-B ve vnímání intenzity bolesti je diskutována především v souvislosti s vlivem MAO-B na psychickou náladu.

**Klíčová slova:** gen, polymorfismus, MAO-B, bolest, asociace.

### Summary

Šerý O., Hrazdilová O., Pitelová R., Ševčík P.: DNA Polymorphism of Monoamine Oxidase B Gene Influences Pain Feeling

The monoamine oxidase B (MAO-B) is an enzyme involved in the metabolism of dopamine, benzylamine, phenylethylamine, tyramine and tryptamine. MAO-B activity was associated many times with some psychiatric diseases including affective disorders. The A/G polymorphism in intron 13 of the MAO-B gene was previously associated with a variability of the MAO-B enzyme activity. The aim of the present association study was to examine the relationship between the A/G polymorphism in intron 13 and postoperative pain intensity. We examined 284 subjects (105 males and 179 females) that underwent planned tonsillectomy. PCR method with allele specific primers for the detection of A/G polymorphism was used. The intensity of pain was tested by visual analogue scale (VAS). We found a relationship between the A/G polymorphism in intron 13 of the MAO-B gene and average intensity of postoperative pain in male subjects.

We found statistically significantly higher average intensity of postoperative pain in males with G allele in comparison with males with A allele.

Results of our study indicate the relationship between the MAO-B polymorphism and postoperative pain intensity in Czech male population. The potential role of the MAO-B in feeling of pain intensity is discussed mainly in the context of the influence of MAO-B on the mood.

**Key words:** gene, polymorphism, pain, MAO-B, association.

*Čes. a slov. Psychiat., 101, 2005, No. 4, pp. 194–198.*

---

## ÚVOD

Vývoj molekulární biologie v posledních letech umožnil ovlivňování genové exprese na zvířecích modelech prostřednictvím technik „knock out“,

„oligo antisense“ nebo virových vektorů. V posledních dvou letech se začínají objevovat také první asociační studie zkoumající vliv tzv. kandidátních genů na vnímání bolesti, které využívají metody řetězové polymerázové reakce (PCR). Zmíněné molekulární metody umožňují zkoumat, které

z cca 30 tisíc genů lidského genomu se podílejí na zprostředkování bolesti, které z nich jsou polymorfny a které polymorfismy jsou zodpovědné za interindividuální rozdíly ve vnímání bolesti. Teprve nedávno se podařilo prokázat genetický původ familiární hemiplegické migrény a kongenitální insenzitivity bolesti s anhidrózou.

S výjimkou kongenitální insenzitivity bolesti a familiární hemiplegické migrény prozatím nebyly nalezeny mutace, které by samy o sobě (monogenně) ovlivňovaly vnímání bolesti. Variace v senzitivitě bolesti není zapříčiněna jedním genem. Je zřejmé, že senzitivita bolesti je komplexní znak polygenního charakteru a je zapříčiněna interakcí většího množství genů. Ke studiu takových polygenních znaků lze v dnešní době úspěšně použít tzv. asociační studie [1].

Některé asociační studie vnímání bolesti již byly publikovány. Ke spíše farmakogenetickému typu studií patří práce, kterou publikovali Klepstad a kol. [14]. Klepstad a kol. [14] zkoumali vztah několika polymorfismů genu pro opioidní receptor  $\mu$  (OPRM1) na účinnost léčby bolesti morfinem u pacientů s rakovinou. Byl objeven statisticky významný vztah s A118G polymorfismem genu pro OPRM1. Pacienti s genotypem GG potřebovali více morfinu pro zvládnutí bolesti než heterozygoti nebo homozygoti AA.

Kim a kol. [12] zkoumali vztah mezi variabilitou ve vnímání bolesti (variability in human pain sensitivity) a pohlavím, etnicitou, temperamentem a polymorfismy genů pro TRPV1 (vanniloid receptor subtype 1),  $\delta$  opioidní receptor – subtyp 1 (OPRD1) a katechol-O-metyltransferázu (COMT). Zajímavé na této práci bylo experimentální vyvolání bolestivého stimulu. Bolest byla u pokusných osob vyvolána jednak vložením ruky do nádoby s ledovou vodou, jednak aplikací termálního stimulu o teplotě 35, 43, 44, 45, 46, 47, 48 a 49 stupňů Celsia na spodní část předloktí. Měření bolesti bylo prováděno pomocí vizuální analogové škály (VAS). Celkový počet pětiset studovaných osob v této práci je úctyhodný. Američanky evropského původu homozygotní pro Val585 alelu genu pro TRPV1 zanechaly ruku v nádobě s ledovou vodou statisticky signifikantně déle než heterozygotní ženy téhož etnického původu nebo ženy homozygotní pro alelu Ile 585. Dále ženy homozygotní pro C307 alelu genu pro OPRD1 měly vyšší teplem zapříčiněnou intenzitu bolesti při 49 stupních Celsia než heterozygotní ženy nebo ženy homozygotní pro alelu T307. Muži heterozygotní pro polymorfismus Phe27Cys genu pro OPRD1 vykazovali nižší intenzitu bolesti zapříčiněnou teplem při 49 stupních Celsia než obě homozygotní skupiny mužů.

Solovieva a spol. [22] zkoumali vztah mezi bederní bolestí zad a polymorfismy interleukinu 1 (IL-1) a antagonisty interleukinu 1 (IL-1RN) a zjistili vztah mezi intenzitou bolesti měřenou pomocí VAS a alelou T889 genu pro IL-1 $\alpha$  a alelou A1812

genu pro IL-1RN. Alela T3954 genu pro IL-1 $\beta$  byla asociována s počtem dnů doprovázených bolestí zad.

Hühne a kol. [10] studovali vztah mezi polymorfismem I/D ACE a komplexním regionálním bolestivým syndromem typu I (CRPSI) s negativním výsledkem.

Compton a kol. [2] studovala vztah mezi tolerancí na bolest a polymorfismy C17T, A118G a mikrosatelitním polymorfismem genu pro OPRM1. Bolest byla testována jednak pomocí tlakového algometru, kdy tlakový stimul byl aplikován na palec tyčinkou o ploše 0,5 cm<sup>2</sup> (Somedic A/B, Švédsko), jednak pomocí nádoby s ledem. Osoby, které zanechaly ruku v ledové lázni více než 300 sekund, byly charakterizovány jako „pain tolerant“, pokud nedokázaly udržet ruku v lázni ani 60 sekund, byly charakterizovány jako „pain intolerant“. Compton a kol. [2] nenalezli vztah mezi uvedenými polymorfismy a tolerancí na bolest.

V naší studii jsme se zaměřili na zkoumání vztahu mezi polymorfismem A/G v intronu 13 genu pro MAO-B a vnímáním pooperační bolesti, kdy pro model bolesti byli použiti pacienti, kteří se podrobili plánované tonzilektomii.

Enzym monoaminoxidáza (MAO, EC1.4.3.4) katalyzuje oxidativní deaminaci mnoha neurotransmiterů a potravinových aminů. Jedná se o membránově vázaný mitochondriální enzym existující ve dvou formách – MAO-A a MAO-B. MAO-A preferenčně katalyzuje oxidativní deaminaci serotoninu, noradrenalinu a adrenalinu, MAO-B katalyzuje přeměnu benzylaminu a fenylethylaminu. Substrátem pro obě formy enzymu jsou dopamin, tyramin a tryptamin. Geny pro oba enzymy byly lokalizovány na chromozomu X. Garpenstrand a kol. [4] studovali vztah polymorfismu A/G ve 13. intronu genu pro MAO-B a aktivitou MAO-B a zjistili, že osoby s alelou A vykazují signifikantně nižší enzymovou aktivitu než osoby s alelou G (p=0,019).

---

## MATERIÁL A METODIKA

---

Do asociační studie bylo zařazeno 284 pacientů české bělošské populace, 178 žen a 106 mužů, kteří se podrobili plánované tonzilektomii v letech 2002 až 2004. Studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice U Sv. Anny v Brně. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

Zdravotní stav pacienta byl klasifikován podle ASA (Američan Society of Anesthesiologists), nabývající hodnot I (zdravý pacient) až V (morbidní pacient). Do studie byli zařazeni pouze ASA I pacienti. Před operací byla zaznamenávána zkušenost pacienta s bolestí – do studie byli zařazeni pacienti, kteří se podrobili maximálně dvakrát

operačnímu výkonu, který nebyl spojen s polytraumatem. Zařazeny nebyly ani osoby se stanovenou diagnózou diabetes mellitus I. i II. typu, hypertonici (možný blízký genetický podklad s vnímáním bolesti), pacienti s nádorovým onemocněním (možný podobný genetický podklad, pravděpodobná zkušenost s bolestí). Ze studie byli vyloučeni pacienti se zkušeností s polytraumatem, psychiatrickí pacienti trpící depresivními či úzkostnými poruchami a osoby, které užívají či užívaly psychofarmaka v průběhu posledních deseti let. Pro možnost zkresleného vnímání pooperační bolesti nebyli do studie zařazeni pacienti pravidelně užívající nesteroidní protizánětlivé léky a kortikoidy.

Den před operací byl proveden turniketový test, považovaný za model ischemické bolesti. Test zahrnoval nafouknutí manžety na měření tlaku na hodnotu 50 mm Hg nad hodnotu naměřeného systolického tlaku na dominantní horní končetině. Pacienti hodnotili intenzitu vzniklé bolesti pomocí 100milimetrové vizuální analogové škály (VAS).

Vlastní výkon byl prováděn v celkové anestezii. Z opioidů byl vždy použit pouze sufentanil v dávce 25 µg pro pacienty s váhou do 60 kg a v dávce 35 µg pro pacienty nad 60 kg, podaný nejpozději 30 minut před koncem operačního výkonu. V případě potřeby byl podán sufentanil ve zvýšené dávce oproti protokolu. Poté byla zaznamenávána celková dávka sufentanilu a čas jeho posledního podání. Pooperační bolest byla u všech pacientů léčena metamizolem v jednotlivé dávce 1 g podaným pomalou infuzí. První dávka analgetika byla pacientovi podána, jakmile intenzita jeho bolesti dosáhla hodnoty VAS 30. Délka tohoto časového intervalu byla zaznamenávána a hodnocena jako tolerance bolesti. Intenzita bolesti byla monitorována prostřednictvím VAS poprvé ihned po extubaci pacienta a dále každou hodinu, v pětihodinovém pooperačním období. Spolu s hodnotami VAS byly zaznamenávány stupeň sedace pacienta (nabývající hodnot 0–3, kdy 0 – plně probuzený pacient, 1 – pacient po většinu času probuzen, občas somnolentní, snadno probudný, 2 – pacient po většinu času somnolentní, probudný na oslovení a 3 – pacient spící), krevní tlak, pulz a dechová frekvence pacienta.

2 ml nesrážlivé žilní krve, potřebné pro izolaci DNA z leukocytů, byly odebrány z periferního žilního katétru zaváděného pacientům preoperačně.

Genomická DNA byla izolována z krve za použití komerčního izolačního kitu chemagic Blood100 Kit (chemagen, Německo). Genotypy byly určeny pomocí alelově specifických primerů. PCR byla prováděna podle práce Garpenstrand a kol. (4). Sekvence primerů byly: pro alelu A 5'-CAC TGG CAA ATA GCA AAA GT-3', pro alelu G 5'-CAC TGG CAAATA GCA AAA GC-3' a společný primer

5'-GGA TTT ACT TTG CAG GCA CC-3'. Amplifikační reakce probíhala v celkovém objemu 50 µl, obsahujícím 100 ng genomické DNA, 0,5 M dNTP, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Tris-HCl (pH 8,4), 50 mM KCl, 1 µM každého z primerů a 1 U Taq-Purple DNA polymerázy (Top-Bio, ČR). Po iniciální denaturaci při 94 °C po dobu 2,5 min, byla DNA amplifikována v tříkrokových cyklech: denaturace při 94 °C 30 sekund, annealing při 59 °C 30 sekund a extenze při 72 °C 30 sekund. Pro amplifikaci byl použit termocyklér Techne Gradient (Cambridge, Anglie). Po 32 cyklech proběhla finální extenze při 72 °C po dobu 7 minut. Délka amplifikovaného fragmentu byla 663 bp. PCR produkt byl analyzován prostřednictvím agarózové gelové elektroforézy (2% agaróza EliPhore, ELISABETH PHARMACON, ČR). DNA byla barvena ethidium bromidem a zviditelněna pomocí transiluminátoru v UV světle. Výsledný gel byl fotografován digitálním fotoaparátem Camedia 3030 (Olympus).

Pro statistické výpočty byl použit statistický software CSS Statistica (Statsoft, Tulsa, USA). Průměrná hodnota intenzity pooperační bolesti byla vypočítána tak, že pro každého pacienta suma hodnot intenzit bolesti měřených po operaci pomocí VAS byla dělena počtem těchto hodnot. Průměrná intenzita pooperační bolesti byla jako průměrná hodnota testována pomocí Mann-Whitney U testu.

## VÝSLEDKY

Všech 284 osob bylo genotypizováno pro polymorfismus A/G v intronu 13. genu pro MAO-B. Výsledky genotypizace jsou uvedeny v tabulce 1. Po rozdělení souboru na muže a ženy bylo možné u souboru mužů pozorovat statisticky významný rozdíl mezi genotypy A a G v intenzitě průměrné pooperační bolesti ( $p=0,021$ ). Muži s genotypem G vykazovali vyšší průměrnou intenzitu pooperační bolesti (VAS skóre = 3,96) než muži s genotypem A (VAS skóre = 3,45). U celkového souboru mužů a žen ani u souboru žen nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi genotypy a průměrnou pooperační bolestí.

**Tab. 1.** Průměrná intenzita pooperační bolesti (PIPB) u polymorfismu A/G ve 13. intronu genu pro MAO-B.

Osoby	Celkem	Genotyp		
		AA (A)	AG	GG (G)
Muži	105	53	-	52
PIPB	3,71 (1,31)	3,45* (1,28)	-	3,96* (1,31)
Ženy	179	63	56	60
PIPB	3,56 (1,52)	3,60 (1,55)	3,39 (1,45)	3,68 (1,56)

\*Statisticky významný rozdíl ( $p<0,03$ ).

V závorkách jsou uvedeny směrodatné odchylky.

---

## DISKUSE A ZÁVĚR

---

Naše pozorování naznačuje, že průměrná intenzita pooperační bolesti u mužů je částečně ovlivněna funkčním polymorfismem genu pro MAO-B. Muži s genotypem G uvádějí pomocí vizuální analogové škály vyšší průměrnou intenzitu pooperační bolesti než muži s genotypem A. Je známo, že osoby s alelou A vykazují signifikantně nižší enzymovou aktivitu MAO-B než osoby s alelou G [4]. Lze říci, že v naší studii by mohla být vyšší aktivita genu pro MAO-B spojená s alelou G asociována s vyšší průměrnou pooperační bolestí.

Změněné hladiny enzymu MAO-B byly již dříve dávány do souvislosti s mnoha psychickými i neurologickými poruchami, např. schizofrenií, depresemi, alkoholismem a neurodegenerativními chorobami. U pacientů s depresemi byla zjištěna zvýšená hladina enzymu MAO-B v krevních destičkách [13].

Aktivita MAO-B v krevních destičkách inverzně koreluje s osobnostními znaky jakými jsou vyhledávání nového a impulzivita [17].

Girmen a kol. [5] neobjevili vztah mezi MAO-B aktivitou v krevních destičkách a vysoce polymorfním dinukleotidovým repeatem (GT)<sub>n</sub> v intronu 2 genu pro MAO-B. Kurth a kol. [15] objevili polymorfismus A/G v intronu 13. genu pro MAO-B pomocí analýzy SSCP (single-strand conformational polymorphism analysis). V této studii Kurth také objevil vztah mezi alelou A a Parkinsonovou chorobou. Ho a kol. [7] zjistili, že alela A polymorfismu A/G v intronu 13. genu pro MAO-B se vyskytuje ve vyšší frekvenci u osob s Parkinsonovou chorobou v bělošské populaci. Morimoto a kol. [16] referovali o dvakrát větší četnosti alely A v japonské populaci a o neprokázání vztahu mezi tímto polymorfismem a Parkinsonovou chorobou v rámci japonské populace. Costa a kol. [3] také použili asociální studii pro studium vztahu mezi Parkinsonovou chorobou a polymorfismem A/G v intronu 13 genu pro MAO-B a překvapivě zjistili vztah alely G k riziku Parkinsonovy poruchy. Rozdílnost výsledků, které publikovali Costa a kol. [3], Kurth a kol. [15] a Ho a kol. [7] doposud nebyla adekvátně vysvětlena a čeká se na výsledky dalších studií. Garpenstrand a kol. [15] zjistili vztah mezi aktivitou MAO-B z krevních destiček a polymorfismem A/G v intronu 13. genu pro MAO-B. Osoby s alelou A měly signifikantně nižší enzymovou aktivitu než osoby s alelou G. Z tohoto hlediska jsou výsledky, které publikovali Costa a kol. [3] vysvětlitelné vyšší aktivitou MAO-B u subjektů s Parkinsonovou poruchou.

Vysoká hladina estrogenů byla asociována s lepší duševní pohodou a nízkou hladinou depresí. Některé důkazy nasvědčují, že pozitivní účinek estrogenů může být způsoben prostřednictvím MAO. Antidepresivní aktivita estrogenů může být dána inhibicí MAO [11]. Estrogenová terapie snižuje plazmatickou aktivitu MAO u postmenopauzálních žen

s depresivní náladou [8]. Holschneider a kol. [9] se na základě experimentů na potkanech domnívají, že estrogeny vykazují tkáňově specificky odlišnou regulaci aktivity MAO-A a MAO-B. Skutečnost, že v naší práci nebyl u žen zjištěn vztah mezi polymorfismem A/G v intronu 13. genu pro MAO-B a intenzitou pooperační bolesti, může být dána ovlivněním MAO-B aktivity vyšší hladinou estrogenů, které mají na aktivitu MAO-B inhibiční efekt.

Vztah genu pro MAO-B k intenzitě pooperační bolesti může být dán více příčinami vzhledem k tomu, že MAO-B aktivita ovlivňuje hladiny substrátů jakými jsou dopamin, benzylamin, fenylethylamin, tyramin nebo tryptamin. Hladiny těchto substrátů zase mohou modulovat některé další neurotransmise.

Samotný dopamin by mohl být součástí efektu MAO-B na vnímání bolesti. Striatum a striatální dopaminové receptory D2 se podílejí na regulaci vnímání bolesti u lidí [6]. Bolestivé stimuly způsobují zvýšení regionálního cerebrálního průtoku krve v lidském striatu. L-DOPA mírní bolest po přeměně na dopamin prostřednictvím D2 receptorů [21]. V naší studii jsme zjistili, že vyšší intenzita bolesti byla spojena s alelou, která způsobuje vyšší aktivitu MAO-B, což by znamenalo nižší hladinu extracelulárního dopaminu. Domníváme se tedy, že je možné vyloučit možnost, že by efekt funkčního polymorfismu genu pro MAO-B na vnímání pooperační bolesti byl způsoben přímým vlivem MAO-B na hladinu dopaminu ve striatu.

Zajímavější je potenciální vliv fenylethylaminu na náladu, což může ovlivnit vnímání bolesti. Fenylethylamin (PEA), jeden ze substrátů MAO-B, patří mezi endogenní neuroaminy zvyšující u zvířat pozornost a aktivitu. PEA potlačuje deprese u 60 % depresivních pacientů [19]. Zdá se, že deficit PEA může být příčinou častých forem depresivních poruch. PEA zlepšuje náladu tak rychle jako metamfetaminy, ale nevzniká na něj tolerance [19]. Souhrn literatury naznačuje, že mozkový PEA může být modulátorem aminergních synapsí, uvolňuje energii, zlepšuje náladu, podporuje agresi [18]. Podání PEA nebo jeho prekurzoru L-fenylaninu zlepšuje náladu u depresivních pacientů léčených selektivními MAO-B inhibitory [18]. Szabo a kol. [23] zkoumali, zda aerobní cvičení ovlivňuje hladinu kyseliny fenylactové (metabolitu PEA) v moči a zjistil, že množství kyseliny fenylactové se v moči 24 hodin po cvičení zvyšuje o 77 %. Szabo a kol. [23] svou studii uzavírají s tím, zvýšená hladina PEA může být příčinou terapeutického vlivu aerobního cvičení na deprese. V naší práci jsme objevili alelu G (znamenající vyšší aktivitu enzymu MAO-B) u mužů, kteří referovali o vyšší pooperační intenzitě bolesti, což by mohlo být vysvětleno nižší hladinou PEA.

Sanchez-Blazquez a kol. [20] studovali imidazolinové látky ve vztahu k modulaci morfinové analgezie. Byl studován efekt vysoce selektivního imidazolinového ligandu na supraspinální antino-

cicepci indukovanou morfinem u myši. Podání deprenylu (ireverzibilní MAO-B inhibitor) 30 minut předem, mělo za následek zvýšení morfinem způsobené antinocicepce. Clorgylin (ireverzibilní MAO-A inhibitor), podaný 30 minut předem, neměl vliv na účinek opioidů. V naší studii, potenciálně nižší MAO-B aktivita (spojená s alelou A) u mužů s nízkou průměrnou intenzitou pooperační bolesti mohla ovlivnit průběh analgezie sufentanilem, který patří mezi opiátová analgetika. Potenciální nepřesnosti v této studii mohou být

způsobeny především problémy se subjektivitou interpretace intenzity bolesti pomocí VAS. Jsme si vědomi, že tyto nepřesnosti sami o sobě omezují možnost konečné interpretace výsledků naší studie. K prověření našich výsledků bude třeba dalších studií na velkých souborech osob využívající i jiné modely bolesti.

*Poděkování:*

*Tato práce byla podporována grantem IGA MZ ČR č. NM 7146-3/2002.*

## Literatura

- Belfer, I., Wu, T., Kingman, A., Krishnaraju, R. K., Goldman, D., Max, M. B.: Candidate gene studies of human pain mechanisms: methods for optimizing choice of polymorphisms and sample size. *Anesthesiology*, 100, 2004, pp. 1562–1572.
- Compton, P., Geschwind, D. H., Alarcon, M.: Association between human mu-opioid receptor gene polymorphism, pain tolerance, and opioid addiction. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 121, 2003, pp. 76–82.
- Costa, P., Checkoway, H., Levy, D., Smith-Weller, T., Franklin, G. M., Swanson, P. D., Costa, L. G.: Association of a polymorphism in intron 13 of the monoamine oxidase B gene with Parkinson disease. *Am. J. Med. Genet.*, 74, 1997, pp. 154–156.
- Garpenstrand, H., Ekblom, J., Forslund, K., Rylander, G., Orelund, L.: Platelet monoamine oxidase activity is related to MAO-B intron 13 genotype. *J. Neural. Transm.*, 107, 2000, pp. 523–530.
- Girmen, A. S., Baenziger, J., Hotamisligil, G. S., Konradi, C., Shalish, C., Sullivan, J. L., Breakefield, X. O.: Relationship between platelet monoamine oxidase B activity and alleles at the MAO-B locus. *J. Neurochem.*, 59, 1992, pp. 2063–2066.
- Hegelberg, N., Jaaskelainen, S. K., Martikainen, I. K., Mansikka, H., Forssell, H., Scheinin, H., Hietala, J., Pertovaara, A.: Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur. J. Pharmacol.*, 500, 2004, pp. 187–192.
- Ho, S. L., Kapadi, A. L., Ramsden, D. B., Williams, A. C.: An allelic association study of monoamine oxidase B in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 37, 1995, pp. 403–405.
- Holsboer, F., Benkert, O., Demisch, L.: Changes in MAO activity during estrogen treatment of females with endogenous depression. *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry*, 19, 1983, pp. 321–326.
- Holschneider, D. P., Kumazawa, T., Chen, K., Shih, J. C.: Tissue-specific effects of estrogen on monoamine oxidase A and B in the rat. *Life Sci.* 63, 1998, pp. 155–160.
- Huhne, K., Leis, S., Schmelz, M., Rautenstrauss, B., Birklein, F.: A polymorphic locus in the intron 16 of the human angiotensin-converting enzyme (ACE) gene is not correlated with complex regional pain syndrome I (CRPS I). *Eur. J. Pain* 8, 2004, pp. 221–225.
- Chakravorty, S. G., Halbreich, U.: The influence of estrogen on monoamine oxidase activity. *Psychopharmacol. Bull.*, 33, 1997, pp. 229–333.
- Kim, H., Neubert, J. K., San Miguel, A., Xu, K., Krishnaraju, R. K., Iadarola, M. J., Goldman, D., Dionne, R. A.: Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain*, 109, 2004, pp. 488–496.
- Klaiber, E. L., Broverman, D. M., Vogel, W., Kobayashi, Y.: Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch. Gen. Psychiatry*, 36, 1979, pp. 550–554.
- Klepstad, P., Rakvag, T. T., Kaasa, S., Holte, M., Dale, O., Borchgrevink, P. C., Baar, C., Vikan, T., Krokan, H. E., Skorpen, F.: The 118 A > G polymorphism in the human micro-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 48, 2004, pp. 1232–1239.
- Kurth, J. H., Kurth, M. C., Poduslo, S. E., Schwankhaus, J. D.: Association of a monoamine oxidase B allele with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 33, 1993, pp. 368–376.
- Morimoto, Y., Murayama, N., Kuwano, A., Kondo, I., Yamashita, Y., Mizuno, Y.: Association analysis of a polymorphism of the monoamine oxidase B gene with Parkinson's disease in a Japanese population. *Am. J. Med. Genet.*, 60, 1995, pp. 570–572.
- Orelund, L., Hallman, J.: The correlation between platelet MAO activity and personality: short review of findings and a discussion on possible mechanisms. *Prog. Brain. Res.*, 106, 1995, pp. 77–84.
- Sabelli, H. C., Javaid, J. I.: Phenylethylamine modulation of affect: therapeutic and diagnostic implications. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 7, 1995, pp. 6–14.
- Sabelli, H., Fink, P., Fawcett, J., Tom, C.: Sustained antidepressant effect of PEA replacement. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 8, 1996, pp. 168–171.
- Sanchez-Blazquez, P., Boronat, M. A., Olmos, G., Garcia-Sevilla, J. A., Garzon, J.: Activation of I(2)-imidazoline receptors enhances supraspinal morphine analgesia in mice: a model to detect agonist and antagonist activities at these receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 130, 2000, pp. 146–152.
- Shimizu, T., Iwata, S., Morioka, H., Masuyama, T., Fukuda, T., Nomoto, M.: Antinociceptive mechanism of L-DOPA. *Pain*, 110, 2004, pp. 246–249.
- Solovieva, S., Leino-Arjas, P., Saarela, J., Luoma, K., Raininko, R., Riihimaki, H.: Possible association of interleukin 1 gene locus polymorphisms with low back pain. *Pain*, 109, 2004, pp. 8–19.
- Szabo, A., Billett, E., Turner, J.: Phenylethylamine, a possible link to the antidepressant effects of exercise? *Br. J. Sports Med.*, 35, 2001, pp. 342–343.

*Dodáno redakci: 10. 1. 2005*

*Po skončení recenzního řízení: 14. 2. 2005*

*RNDr. Omar Šerý, Ph.D.  
Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie  
Katedra srovnávací fyziologie živočichů  
a obecné zoologie  
Přírodovědecká fakulta MU  
Kotlářská 2  
611 37 Brno  
e-mail: omarsery@sci.muni.cz*