

ABSTRAKT

Na drogách závislé těhotné ženy vystavují negativním účinkům drog nejen sebe, ale i své vyvíjející se potomky, což je může dlouhodobě negativně ovlivnit. Už několik let dominuje metamfetamin (MA) drogovému trhu jak v České republice, tak na Slovensku, avšak stále rostoucí je i jeho spotřeba celosvětově. Je stále jednou z nejvíce dostupných drog, a v mnohých případech drogou první volby pro těhotné ženy závislé na drogách, kvůli jeho anorexigennímu a únavu potlačujícímu účinku. Tyto ženy jsou si zřídka kdy vědomy důsledků svého chování, a jejich těhotenství je pro ně málokdy důvodem k ukončení užívání drog.

Tato zjištění byla potvrzena celou řadou experimentálních studií sledujících vliv mateřské aplikace MA na potomstvo. Stále rostoucí počet studií poukazuje na fakt, že vystavení MA *in utero* nezpůsobuje jenom vývojové vady a poruchy ve vývoji centrálního nervového systému, ale může vést k takovým změnám ve vyvíjejícím se systému odměny mozku, které zvýší pravděpodobnost k rozvoji drogové závislosti později v životě. Dostupné studie na animálních modelech poukázaly na fakt, že potomci matek, kteří byli vystaveni prenatálně účinkům MA, jsou citlivější k aplikaci MA v dospělosti. Pro zvýšenou sensitivitu na účinky drogy byl zaveden termín behaviorální senzitivace (BS). BS je definována jako zvýšená psychomotorická aktivita po jednorázové aplikaci drogy, když dříve došlo k návyku na tuto drogu. BS byla pozorována nejen po opakovaném podávání drogy v dospělosti, ale také po chronické prenatální expozici účinkům drogy.

Cílem této dizertační práce bylo otestovat vliv prenatální expozice MA na vznik zkřížené citlivosti k různým drogám aplikovaným v dospělosti.

Dospělým samicím laboratorního potkana byl po celou dobu březosti aplikován subkutánně (s.c.) MA (v dávce 5 mg/kg/den) nebo fyziologický roztok. Abychom otestovali citlivost dospělých potomků po prenatální expozici, zvířatům byla aplikována s. c. (a) stejná droga (MA), (b) příbuzné drogy (amfetamin-AMP, kokain-COC, MDMA), (c) nepříbuzné

drogy (morfin-MOR, THC). Dávka aplikované drogy, jako i systém dávkování závisel na použitém behaviorálním testu. V dospělosti, samci a samice byli testováni v pěti různých behaviorálních testech. Tradičně, test aktivního vyhledávání drog („Conditioned place preference“ - CPP) a test na spontánní lokomoční aktivitu v neznámém prostředí (Test Laboras) jsou používány k testování BS. Zaprvé, aktivní vyhledávání drogy v CPP testu je považováno za model podmiňovaného bažení po droze u závislých jedinců. Zadruhé, zvýšená lokomoční aktivita v testu Laboras modeluje situaci drogou zvýšené hyperaktivity a euforie. Protože aplikace drog ovlivňuje různé formy chování a taky kognitivní schopnosti, použili jsme v naší studii i následující testy: Vyvýšené křížové bludiště- EPM, k testování anxiety, Morrisovo vodní bludiště- MWM, k testování prostorového učení a paměti, a Test sociální interakce- SIT, k testování vzájemných sociálních interakcí jenom u samců. Byly zjišťovány případné pohlavní rozdíly a vliv ženských pohlavních hormonů v různých fázích estrálního cyklu na měřené parametry u jednotlivých experimentů.

Naše výsledky ukázaly, že prenatální expozice MA zvýšila citlivost k některým drogám aplikovaným v dospělosti, což bylo zejména pozorováno na spontánní lokomoční aktivitě v testu Laboras. Konkrétně, zvýšená lokomoce po prenatální expozici MA byla zjištěna u samců a samic s akutní aplikací AMP, a u samic s akutní aplikací COC a MDMA. V testu CPP nebyla zjištěna interakce mezi prenatální aplikací MA a aplikací ostatních drog v dospělosti. Zdá se tedy, že vystavení MA *in utero* nezpůsobuje takové změny, které by zvýšily zájem o vyhledávání drogy v dospělosti.

Pokud se ostatních testů týká, naše studie demonstrovala pohlavní rozdíly v účinku různých drog na chování a kognitivní schopnosti. Ukázalo se, že za určitých testovacích podmínek byly samice citlivější k akutní nebo chronické aplikaci drogy v dospělosti nežli samci. Konkrétně, v testu EPM, MA, AMP a COC měly anxiolytický účinek, ale pouze u samic, zatímco MDMA měl účinek anxiogenní. Chronická aplikace MA, AMP, COC,

MDMA, MOR a THC zhoršila schopnost učení a vybavitelnost paměťové stopy u samic. Navíc, prostorové učení bylo horší u samic a to nezávisle na aplikaci drogy. Pozorovali jsme také zvýšenou lokomoci a sníženou anxiету u samic v porovnání se samci, a to zvláště ve fázi proestrus/estrus s vysokou hladinou pohlavních hormonů.

Výsledky této dizertační práce ukazují, že prenatální expozice MA zvyšuje citlivost k účinku aplikace drog v dospělosti, konkrétně k těm s podobným mechanismem účinku. Avšak, naše výsledky naznačují, že vznik zkřížené citlivosti mezi prenatálním MA a akutní aplikací drogy nemůže být chápán jako vznik obecné závislosti. Zdá se, že mechanismus účinku drogy na neurotransmiterové systémy sehrává pravděpodobně klíčovou roli ve vzniku senzitivace. Nadějným je zjištění, že potomci matek závislých na MA mají sice změněnou citlivost k drogám v dospělosti, ale neprojevují zvýšený zájem o jejich aktivní vyhledávání. Takže pravděpodobnost, že by osoba, jejíž matka užívala MA během těhotenství, vyhledávala aktivně drogu, je relativně nízká.