

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra obecné zootechniky a etologie



Vliv faktorů prostředí na vývoj plodu u savců
Bakalářská práce

Autor práce:
Lucie Sedláčková

Vedoucí práce:
prof. Ing. Luděk Bartoš, DrSc.

© 2015/2016 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Vliv faktorů prostředí na vývoj plodu u savců" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 11. 4. 2016

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala panu prof. Ing. Luďku Bartošovi, DrSc. za odborné vedení mé bakalářské práce a pomoc při jejím vypracování.

Vliv faktorů prostředí na vývoj plodu u savců

Souhrn

O vývoji plodu se mluví od chvíle splynutí samčí a samičí pohlavní buňky, spermie s vajíčkem, a vzniku zygoty. Touto událostí začíná složitý proces prenatalního vývoje, období velice citlivého na změny a nepříznivé podmínky v okolí matky. Do takových podmínek může být zahrnuta nedostatečná výživa, náhlé změny sociálního okolí matky, vysoký výskyt predátorů, stresové zážitky kvůli nepřiměřené manipulaci a mnoho dalších. Vše spojuje jeden často skloňovaný pojem – stres.

Stres totiž způsobuje nadměrné vyplavování hormonů glukokortikoidů, kterým je například kortizol. Tento glukokortikoid je nezbytný pro růst plodu a indukci některých enzymů, jako například plicní povrchově aktivní látky. Za určitých podmínek však může maternální kortizol vystoupat do abnormálních hodnot. V důsledku toho přebytek kortizolu zasáhne plod ve vysokých koncentracích, které mohou negativně měnit fetální růst a vývoj.

U savců stres matky během gravidity nejen zvyšuje její vlastní kortizol, ale také snižuje expresi a aktivitu glukokortikoidního bariérového enzymu 11 β -HSD2 v placentě, takže plod je méně chráněn. Na druhé straně je tak ovlivněna placentární produkce a metabolismus jiných proteinů a hormonů citlivých na glukokortikoidy jako jsou prostaglandiny, progesteron, estrogeny, transportér glukózy a placentární laktogen. Navíc inhibice 11 β -HSD2 prenatalním stresem by mohla přispět k nízké porodní hmotnosti a poruchám těhotenství, jako je předčasný porod.

Prenatální stres ovlivňuje především vývoj mozku. Jsou pozorovány účinky prenatalního stresu u savců se zvýšenou latencí pro hru, nepřímým lokomočním chováním, úzkostí a zhoršenou pamětí. Prenatální stres je také spojován s větší těkavostí a poruchami pozornosti, s tím souvisí i snížená schopnost učení. Je prokázáno, že prenatalně stresovaní jedinci mohou vykazovat zvýšené agresivní chování, u samců bylo pozorováno chování demaskulinizované a feminizované.

Účinky prenatalního stresu jsou přenosné i na další generace a existují důkazy, že se ve větší míře projeví až na generacích následujících.

Klíčová slova: stres, prenatalní stres, savci

An effect of environmental factors on foetal development in mammals

Summary

The development of fetus begins with merging of male and female sex cells, of the sperm with the egg, and with the formation of zygote. This moment triggers a complex process of prenatal development, a period very sensitive to changes and adverse conditions in the mother's surroundings. Such circumstances may include poor nutrition, sudden changes in the mother's social environment, a high occurrence of predators, stressful experiences due to inadequate handling and many other factors. All of these are connected by a frequently spelled term – stress.

It is stress that causes excessive discharge of glucocorticoid hormones, for example cortisol. This glucocorticoid is necessary for fetal growth and for induction of certain enzymes, such as lung surfactants. Under certain conditions, maternal cortisol can reach abnormal values. Consequently, the excess of cortisol impacts the fetus in high concentrations, which may negatively influence the growth of the fetus and its development.

In mammals, the mother's stress during her pregnancy not only increases her own cortisol levels, but also decreases the expression and activity of glucocorticoid barrier enzyme 11β -HSD2 in the placenta; therefore, the fetus is less protected. On the other hand, this affects placental production and metabolism of other proteins and hormones sensitive to glucocorticoid, such as prostaglandins, progesterone, estrogens, glucose transporter and placental lactogen. Additionally, inhibition of 11β -HSD2 by prenatal stress might contribute to low birth weight and to pregnancy diseases, such as premature birth.

Prenatal stress mainly affects brain development. The effects of prenatal stress in mammals have been observed with increased latency for games, indirect locomotion behavior, anxiety and impaired memory. Prenatal stress is also associated with greater volatility and attention disorders, which are also connected with a reduced learning ability. It has been ascertained that prenatally stressed individuals may exhibit increased aggressive behavior, demasculinized and feminized behavior has been observed in males.

The effects of prenatal stress are transmissible to the next generation and there is evidence that these are manifested to a greater extent in the following generations.

Keywords: stress, prenatal stress, mammals

Obsah

1	Úvod.....	8
2	Cíl práce.....	9
3	Fyziologický vývoj v prenatálním období.....	10
3.1	Embryonální vývoj.....	10
3.2	Fetální vývoj.....	11
4	Hormonální příprava těla matky na graviditu.....	12
4.1	Neuroendokrinní regulace a usnadnění oplodnění.....	12
4.2	Další místa působení hormonů HPG osy a prolaktinu.....	13
4.3	Hormony trofoblastu a uhníždění vajíčka v děloze.....	14
4.4	Jak děložní sliznice usnadňuje uhníždění vajíčka.....	15
5	Neurální komunikace.....	16
6	Mechanismy působení prenatálního stresu.....	17
6.1	Kortizol.....	17
6.2	Placentární kortikotropin-releasing hormon (CRH).....	17
6.3	Enzym 11 β -HSD2.....	18
6.4	Změny v HPA ose a hipokampu.....	19
7	Účinky prenatálního stresu.....	20
7.1	Aktivní pohyb, průzkumné chování, hra a strach z nového.....	21
7.2	Schopnost učení.....	22
7.3	Účinky prenatálního stresu na mozek potomka.....	23
7.3.1	Hipokampus.....	23
7.3.2	Corpus callosum a přední komisura.....	24
7.3.3	Mozková kůra.....	25
7.3.4	Mozeček.....	26
7.3.5	Hypothalamus.....	26
8	Faktory ovlivňující rozdílnost účinků prenatálního stresu.....	27
8.1	Různá délka gravidity a senzitivní periody.....	28
8.2	Časové rozdíly ve vystavení stresoru.....	28
8.3	Rozdílné stresory.....	30
8.4	Rozdílný účinek stresu na základě pohlaví plodu.....	31
9	Mezigenerační přenos stresových účinků.....	32
9.1	Funkce HPA osy a chování v první generaci potomstva – u savců.....	33
9.2	Funkce HPA osy a chování v první generaci potomstva – u člověka.....	34

9.3	Mezigenerační ovlivnění HPA osy a chování – u savců	35
9.4	Mezigenerační ovlivnění HPA osy a chování – u člověka	36
9.5	Mechanismy mezigeneračního ovlivňování: F1 generace	37
9.6	Mechanismy mezigeneračního ovlivňování: další generace	38
10	Význam v evoluci	39
11	Závěr	41
12	Bibliografie	42

1 Úvod

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou vlivu vnějších faktorů na vývoj plodu u savců. Ať už mluvíme o nedostatečné stravě, nemocích, nepřiměřeném sociálním prostředí, manipulaci zvířaty člověkem, či zažití například přírodní katastrofy, vše spojuje jeden faktor, který je důsledkem těchto problémů – stres. Stres je velice důležitým ukazatelem životní pohody zvířat i lidí a v době gravidity má často určující roli ve vývoji potomstva. Pokud se matka nachází v chronickém nebo těžkém stresu, dochází ke zvýšenému vyplavování hormonů, například glukokortikoidů, snižují se obranné mechanismy chránící plod před nepříznivým vlivem těchto hormonů a v důsledku takového stavu může dojít k behaviorálním a kognitivním poruchám u potomků. Může také dojít ke změnám poporodního chování matky a nedostatečné péči věnované potomstvu.

Stres ovšem může mít v malém množství i pozitivní účinky. Vše záleží na jeho intenzitě a době, kdy jsou matka a tím i plod stresu vystaveni. Ve své práci bych ráda shrnula a doložila výsledky z dosavadních studií zabývajících se různými účinky stresu na vývoj mozku potomstva, jeho chování a chování matky.

2 Cíl práce

Vyhledat literaturu k předmětu zadání, kriticky jí zhodnotit a formulovat zobecňující závěry.

3 Fyziologický vývoj v prenatálním období

Život každého jedince začíná v těle matky a to v okamžiku, kdy dojde k oplození samičí pohlavní buňky, vajíčka, samčí pohlavní buňkou, spermií. Tímto spojením vzniká zygota a zahajuje se mitotické dělení, které vytvoří shluk buněk označovaných jako morula. Morula se dále přeměňuje na blastulu, jejíž dutina se nazývá blastocel. Ten se vytváří, když děložní tekutina difunduje do prostoru mezi buňkami moruly. Během hromadění se tekutiny dochází k oddělování buněk na vnější vrstvu zvanou trofoblast a vnitřní vrstvu buněk, která poté tvoří tělo embrya. Trofoblast je součástí fetální placenty, jenž zajišťuje polohu embrya v děloze a zprostředkovává jeho výživu prostřednictvím spojení s matkou (Reece, 2011).

Tímto začíná proces nitroděložního vývoje, který končí až porodem plodu a nazývá se prenatální období. Období po porodu poté nazýváme postnatální a celý prenatální vývoj je jakousi přípravou plodu na život mimo matčinu dělohu. Je ovlivněn mnoha faktory, například vnějším prostředím, životní pohodou matky, dostatkem potravinových zdrojů, nemocemi či vrozenými genetickými vadami. Na správný vývoj potomka má veliký vliv psychický i fyzický stav samice.

Prenatální vývoj se dělí na dvě období - embryonální a fetální.

3.1 Embryonální vývoj

Toto období vývoje je zahájeno poté, co u oplozeného vajíčka dojde k buněčnému dělení a k přesunu vejcovodem do dutiny děložní, kde se uhnízdí. Je charakterizováno vznikem 3 zárodečných listů - entoderm, ektoderm a mezoderm, které jsou zdrojem všech buněčných struktur. Tvorba zárodečných vrstev je znamením přechodu mezi obdobími zvyšování počtu buněk a diferenciací a specializací těchto buněk (Reece, 2011).

- Entoderm vzniká migrací proliferujících buněk do blastocelu, kde ho lemují na vnitřním povrchu. Vrstvá do blastocelu a vyvíjí se z něj plíce, střevo, játra a další vnitřní orgány.
- Ektoderm se vytváří z proliferace vnějších buněk vnitřní buněčné hmoty. Tvoří se z něj kůže a všechny její deriváty, například chlupy, kopyta. Dále se z ektodermu vyvíjí mléčná žláza a také celá nervová soustava.

- Buňky mezi entodermem a ektodermem tvoří mezoderm. Ten se dělí na dvě vrstvy, mezi nimiž je dutina zvaná coelom (nepravá tělní dutina). Perikardiální, pleurální, břišní a pánevní dutiny jsou odvozeny z coelomu. Kosterní, hladká a srdeční svalovina, ledviny, kostra a další vazivové tkáně se vyvíjejí z mezodermu (Reece, 2011).

Embryo roste do délky a postupně se stáčí do kruhu. Je velice citlivé na vlivy z vnějšího prostředí, chemické i fyzikální, proto většina vývojových vad vznikne právě v embryonálním období.

3.2 Fetální vývoj

Fetální vývoj začíná tehdy, jsou-li poznat typické znaky pro daný druh zvířete a tehdy se již embryo nazývá plod, *fetus*. Základy orgánů jsou utvořeny z embryonálního období, teď dochází k jejich růstu, zrání a postupnému uvedení do funkce. Plod roste díky množení buněk a zvětšování jejich rozměrů. Během fetálního vývoje zaznamenáváme největší přírůstky na váze a objemu, plod je vyživován pomocí placenty prostřednictvím pupeční šňůry (Reece, 2011).

- Placenta je důležitý orgán, který od začátku plodového období zprostředkovává spojení mezi plodem a tělem matky (Donnelly & Campling, 2011). Podle Donnelly & Campling (2011) zajišťuje prostřednictvím krevní výměny výživu plodu, vylučování odpadních látek a dýchání. Vytváří také ochrannou (fetoplacentární) bariéru, která zamezuje vniknutí škodlivin z těla matky do těla plodu. V placentě se produkují i hormony napomáhající udržení březosti a v neposlední řadě plod zásobuje vitamíny a glykogenem a udržuje tělesnou teplotu plodu o 0,5 °C vyšší než je tělesná teplota matky.
- Pupeční šňůra zajišťuje spojení placenty s tělem plodu a vychází z plodové části placenty.
- Plodová voda vytváří kolem plodu tekuté prostředí, které chrání plod před otřesy, mechanickým poškozením a změnami teploty. Díky volnému pohybu plodu, jenž plodová voda umožňuje, podporuje vývoj kostry a svalstva. Plod do ní vylučuje moč a některé další látky (Donnelly & Campling, 2011).

4 Hormonální příprava těla matky na graviditu

Komunikace mezi potomkem a matkou začíná ještě před uhnížděním vajíčka v děloze a je nezbytná k signalizaci gravidity, navázání pevného kontaktu a udržení růstu a vývoje embrya. Hlavními komunikačními signály v reprodukci jsou hormony, zejména hormony vaječnicků, deciduální a trofoblastové. Jakékoli okolnosti, které přerušují komunikaci, mohou znamenat problémy v graviditě. Nový pohled na to, jak stres ovlivňuje graviditu, zahrnuje jeho nepříznivý vliv na hlavní gravidní hormony, progesteron a prolaktin. Tyto vlivy mají dalekosáhlé důsledky na udržení gravidity, maternální úzkost a vývoj embrya (Douglas, 2011).

Gravidita je založena a udržována neuro-endokrinně-imunními faktory mezi plodem a matkou – to zahrnuje gonadotropiny, pohlavní hormony a cytokiny. Cytokiny nejen podporují spojení matky s plodem, ale také mají dopad na další maternální tkáně, jako je mozek, jenž pak nepřímo ovlivňuje graviditu, její výsledek a mateřské chování. Raná gravidita je zranitelný čas a v období uhníždění vajíčka v děloze působení nepříznivých podmínek, jako jsou stres nebo špatná výživa, může způsobit gravidní zdravotní problémy. Jsou to například poruchy průběhu gravidity, maternální úzkosti a narušený vývoj embrya. Ukazuje se, že všechny tyto výsledky mohou záviset na nevhodných změnách v hlavních hormonech gravidity, progesteronu a prolaktinu, které udržují potřebné gravidní mechanismy a adaptace mozku matky nezbytné k porodu i po něm (Douglas, 2011).

4.1 Neuroendokrinní regulace a usnadnění oplodnění

Jak píše ve své studii Douglas (2011), osa hypotalamus-hypofýza-gonády (HPG) matky hraje počáteční klíčovou roli v přípravě děložní sliznice na uhníždění vajíčka. Tento neuroendokrinní systém je rozhodující v březosti, zejména u hlodavců, a závisí na kontrole a činnosti sekrece gonadotropinu přední hypofýzou. Luteinizační (LH) a folikuloestimulační hormon (FSH) kontrolují ovariální odpovědi, zejména oocyty obsahující folikuly. Při ovulaci řízené LH se stává oocyt přístupný k oplození a folikul je přeměněn na žluté tělísko, to potom vylučuje progesteron, který působí na děložní sliznici, aby byla připravena na přijetí vyvíjející se blastocysty, pokud je oplození úspěšné.

V děložní sliznici působí progesteron a prolaktin současně. Progesteron je imuno-steroid a váže se na svoje receptory v různých typech buněk, včetně stromálních, imunitních a endoteliálních. V imunitních buňkách progesteron indukuje sekreci proteinu zvaného „progesterone-induced blocking factor“ (PIBF), který vyvolává změny v imunitním prostředí, které jinak blokují březost (Arck et al., 2007). Prolaktin a jeho příbuzné peptidy jsou cytokiny a jako takové komunikují s dráhami cytokinů. Prolaktin také působí v děložní sliznici k usnadnění odpovídající imunitní bilance na začátku březosti, přímo zvyšuje vyplavování cytokinů, které jsou ve své podstatě součástí optimálního uhnízdění vajíčka (Jabbour & Critchley, 2001). Takže dohromady tyto maternální hormony zahajují komunikaci tím, že udělají děložní sliznici a potomka vnímavé k příslušným vzájemným signálům v období peri-implantace (Douglas, 2011).

4.2 Další místa působení hormonů HPG osy a prolaktinu

Děložní sliznice není jediný cíl pro hormony progesteron a prolaktin, které se stávají stále více zřetelné v krevním oběhu matky. Působí například i na mléčné žlázy k usnadnění jejich rozvoje a schopností reagovat na jiné hormony a k vyvolání exprese enzymů a peptidů, které jsou nezbytné pro syntézu mléka (Svennersten-Sjaunja & Olsson, 2005), dostávají se do mozku, kde fungují ostatní maternální funkce. Ve skutečnosti jsou to důležité hormony vyvolávající změny mozku matky, které přímo ovlivňují její fyziologii, připravují samici na její novou roli matky a nepřímo připravují založení gravidity.

Progesteron má řadu účinků na mozek matky, od kontroly plodnosti do přípravy pro pozdější chování. Progesteron inhibuje HPG osu částečně prostřednictvím hypotalamo-opioidních mechanismů, které omezují uvolňování gonadotropního hormonu a blokují sekreci gonadotropinů. Tato negativní vazba brání vývoji nových folikulů během gravidity a zamezuje potencionální ovulaci, oplození a uhnízdění jiného zárodku, které by ohrozilo stávající embryo. (Douglas, 2011).

Další role progesteronu v mozku spočívá v kontrole maternální úzkosti. Zvyšující úzkost může vést k depresím, což může být v perinatálním období velmi závažné (Toufexis, 2004). Dále progesteron připravuje matčin mozek na její pozdější chování, jako například chování v pozdní březosti, které se zvyrazňuje při narození. Regulace sady charakteristického chování

vůči potomkům je ovlivněna mimo jiné oxytocinem a prolaktinem (Gordon et al., 2010), hlavně jsou to ale pohlavní steroidy, které usnadňují adaptace různých oblastí mozku, díky nimž je umožněno spuštění mateřského chování v případě potřeby (Svennersten-Sjaunja & Olsson, 2005). Ve skutečnosti řízení pohlavních steroidů ve vzoru napodobování sekrece v březosti může vyvolat chování zaměřené k potomkovi u různých zvířat. Děje se tak pravděpodobně prostřednictvím působení centrálního oxytocinového a prolaktinového systému a to v kombinaci se stimulací vaginálního krčku při narození umožňuje relevantní chování pro daný okamžik (Kendrick, 2000).

Rolí prolaktinu v průběhu počátku gravidity je stimulace matky v chuti k jídlu snížením citlivosti center sytosti (Ladyman et al., 2010). Zároveň podporuje mechanismy, jako jsou neurogeneze, které usnadňují mateřské chování po porodu. Obojí má přímý dopad na zdraví potomka a jeho prospívání během hlavních období rozmnožování - to je gravidita a kojení (Larsen & Grattan, 2012).

Další významné cirkulující hormony matky v počátcích gravidity zahrnují periferní faktory signalizující sytost nebo hlad jako jsou leptin a ghrelin, které mohou přispět ke změnám kontroly chuti k jídlu (Ladyman et al., 2010). Maternální hormony nejsou jediní klíčoví hráči a hlavní hormony jsou vylučovány trofoblastem v peri-implantační periodě a mají důležitou funkci v udržení gravidity.

4.3 Hormony trofoblastu a uhníždění vajíčka v děloze

Hormony trofoblastu hrají klíčovou roli v komunikaci mezi matkou a potomkem po celou dobu gravidity, ale zejména při a po uhníždění vajíčka. Například u hlodavců tyto hormony zahrnují placentární laktogeny. Jak se trofoblast vyvíjí do placenty, sekrece placentárních laktogenů se zvyšuje a postupně plně převzme kontrolu nad sekrecí progesteronu žlutým tělískem, prostřednictvím čehož zajišťují pokračování podpory březosti (Douglas, 2011). Trofoblast hraje hlavní roli v sekreci gonadotropinu (choriového gonadotropinu, hCG), který obsahuje alfa-řetězec molekul luteinizačního hormonu (LH), které se váží na LH receptory. Blastocysta tyto hormony vylučuje ještě před uhnížděním a je schopna vázat se na LH receptory děložní sliznice k ovlivnění vlastního uhníždění tím, že změní lokální angiogenezi a

cytokinový profil (Berndt et al., 2006). Tím je velice brzo nastavena komunikace mezi matkou a plodem.

Poté po uhníždění vajíčka se hCG hormon dostává do maternálního krevního běhu a ve žlutém tělísku řídí prodlouženou sekreci progesteronu do prvního trimestru. Jak se placenta dále rozvíjí, produkuje dostatek progesteronu a, stejně jako hladina hCG rychle klesá, zaniká žluté tělísko. Proto v rané polovině březosti hormony produkované embryem přispívají k udržení syntézy a sekrece žlutého tělíska. Placentární prolaktin může působit v trofoblastu a v děložní sliznici, žlutém tělísku a dokonce i v mozku matky, pokud má přístup do maternálního krevního oběhu. S rozvíjením březosti placentární progesteron, prolaktiny, estrogeny a laktogeny dále udržují funkci děložní sliznice, mléčných žláz a mozkovou funkci. Vedle těchto endokrinních a trofoblastických hormonů je tu ještě další úroveň hormonální kontroly – deciduem (Douglas, 2011).

4.4 Jak děložní sliznice usnadňuje uhníždění vajíčka

Jak bylo uvedeno výše, maternální progesteron, prolaktin a hCG trofoblastu mají dopad na mechanismy děložní sliznice. Kromě toho se děložní sliznice transformuje v průběhu uhníždění tak, že buňky stromatu obklopující trofoblast tvoří další bariéru mezi tkání embrya a matky, nazývanou decidua. Buňky děložní sliznice také produkují a vylučují hormony a další faktory, které hlavně působí parakrinně nebo autokrinně, i když některé se mohou dostat do krevního oběhu matky. Zajímavý faktor je prolaktin – deciduum hlodavců a lidí vylučují jak prolaktin, tak receptory prolaktinu, které jsou velmi důležité pro vznik decidua. Zejména prolaktin podporuje ochrannou buněčnou rovnováhu požadující přímé zvýšení různých deciduálních faktorů, včetně protizánětlivých cytokinů a růstových faktorů, aby bylo zajištěno odpovídající uhníždění (Bao et al., 2007; Jabbour & Critchley, 2001).

Celkově lze shrnout, že gonadotropiny, prolaktin a progesteron matky i plodu jsou klíčové hormony na počátku gravidity, které nejen signalizují vznik gravidity, udržují děložní sliznici a umožňují uhníždění vajíčka, ale také signalizují jiné tkáně matky a plodu. Tato komunikace nastavuje optimální základ pro další vývoj embrya a adaptace matky (Douglas, 2011).

5 Neurální komunikace

Nejen hormony jsou součástí komunikace potřebné ke správnému průběhu gravidity. Neurální cesty také přispívají ke komunikaci mezi dělohou a mozkiem matky, i když v mnohem menší míře. Zřejmě neexistuje přímá neurální cesta mezi potomkem a matkou, ale změny v inervaci a nervové signály přispívají k průběhu gravidity a některé z těchto adaptací jsou způsobeny hormony zmíněnými výše (Douglas, 2011).

Kromě neurogenního reflexu (plynouceho z vagino-cervikální stimulace) u samic hlodavců při páření, který spouští impulsy prolaktinu a ty poté prodlužují životnost žlutého tělíska a sekreci progesteronu, inervace dělohy hraje jiné role. Inervace je uskutečňována hypogastrickými, vaginálními a pánevními nervy, které komunikují do a z hypothalamu a mozkového kmene pomocí multi-synaptických drah. Aferentní vlákna signalizují bolest a děložní hladké svalstvo (myometriální) vyvolává kontrakce do míchy a mozku a aktivuje hypothalamus, což je charakterizováno například při narození (Puder & Papka, 2005; Douglas, 2011). Příchozí signály do dělohy hrají důležitou roli při regulaci myometriální kontrakce. Některé z nich mohou být hypothalamového původu a obsahují oxytocin nebo kortikotropin-releasing hormon (CRH) (Puder & Papka, 2005). Kontrakce během březosti se považují za škodlivé a často indikují abnormální situace jako potraty či předčasné porody. Na začátku březosti sympatická inervace myometria klesá, s vlákny ustupuje k okrajům myometriálních vrstev a je pozorováno vymizení noradrenergických vláken (Sheikhi et al., 2007).

Děloha je relativně nezávislá na neurálních vlivech během březosti a hypoinervace je udržována sekrecí hormonů žlutým tělískem či placentou. Tato zjištění naznačují, že adaptace inervace myometria je nezbytná pro optimální vývoj březosti, je zachována napříč savčími druhy a představuje základní koncept v kontrole důležitého embryo-maternálního dialogu (Douglas, 2011).

6 Mechanismy působení prenatálního stresu

6.1 Kortizol

Kortizol je glukokortikoid a primární konečný produkt osy hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin (HPA), důležité součásti zátěžového systému u savců. Tento steroidní hormon spolu se sympatickým nervovým systémem pomáhá při mobilizaci tělesných energetických zdrojů (Charil et al., 2010). Fyziologický stres reguluje rozdělení energetických a jiných somatických zdrojů na různé tělesné funkce pomocí komplexního sortimentu neuroendokrinních mechanismů. Změna prostředí a podmínek vyžaduje úpravu priorit. Během pronásledování dravcem organismus nechce vynakládat prostředky na trávení, růst, imunitu a reprodukci (Flinn et al., 2011). Neuroendokrinní stresová odpověď pomáhá uvolňovat přímo glukózu, mastné kyseliny a další zdroje do tkání nezbytných k úkolu. Chronický a traumatický stres může snížit zdraví zřejmě proto, že zdroje jsou odkloněny od důležitých funkcí zachování zdraví, jako je imunitní regulace (Bartolomucci, 2007). Kortizol může inhibovat zánět, měnit produkci cytokinů a zvýšit apoptózu monocytů, což se může promítnout do zvýšené vnímavosti vůči infekcím (Flinn et al., 2011).

Během březosti mají samice přirozeně zvýšenou hladinu kortizolu. Tento glukokortikoid je ve skutečnosti nezbytný pro růst plodu a indukci některých enzymů, jako například plicní povrchově aktivní látky, proto připravuje plod pro život mimo dělohu (Garbrecht et al., 2006). Za určitých podmínek může maternální kortizol vystoupat do abnormálních hodnot. V důsledku toho přebytek kortizolu, který je jinak přeměňován fetoplacentárně do jeho inaktivní formy (tj. kortizon), zasáhne plod ve vysokých koncentracích, které mohou měnit fetální růst a vývoj. Studie na zvířatech jasně prokázaly, že vystavení plodu vysokým úrovním kortizolu zpomaluje a mění vývoj neuronů v mozku, což má za následek menší hipokampální velikosti (Coe et al., 2003).

6.2 Placentární kortikotropin-releasing hormon (CRH)

Hypotéza fetálního vývoje naznačuje, že nitroděložní prostředí v kritických obdobích organogeneze a růstu tkání může trvale měnit orgánovou strukturu a funkci. Předpokládá se,

že prenatální stres vyvolává změny v placentárním fenotypu, které mohou mít důsledky později na vývoj plodu v průběhu gravidity (Charil et al., 2010).

Během lidského těhotenství je placentární činnost CRH modulována maternální HPA osou a studie prokázaly, že placentární koncentrace CRH je významným prediktorem spontánního předčasného porodu a nitroděložního omezeného růstu (IUGR) (Wadhwa et al., 2004). Tento placentární hormon může také ovlivnit vývoj hipokampu plodu. Prenatální stres aktivuje maternální HPA osu, což vede ke zvýšené produkci a uvolňování placentární CRH do krevního řečiště. Na rozdíl od hypothalamem produkovaného CRH, které je potlačeno stresově vyvolaným kortizolem, placentární CRH je zvyšováno glukokortikoidy, takže proto prenatální stres vede k mnohem vyšší hladině plazmatického CRH. Tento placentární CRH zasáhne mozek plodu a může ovlivnit hipokampus plodu tím, že aktivuje receptory CRH (Wadhwa et al., 2004).

6.3 Enzym 11 β -HSD2

Stres v matce během gravidity nejen zvyšuje její vlastní kortizol, také snižuje expresi a aktivitu glukokortikoidního bariérového enzymu, 11 β -HSD2, v placentě, takže plod je méně chráněn (Welberg et al., 2005). Na druhé straně to ovlivňuje placentární produkci a metabolismus jiných proteinů a hormonů citlivých na glukokortikoidy, jako jsou prostaglandiny, progesteron, estrogeny, transportér glukózy (GLUT-1) a placentární laktogen (HPL). Navíc inhibice 11 β -HSD2 prenatálním stresem by mohla přispět k nízké porodní hmotnosti, IUGR a poruchám gravidity, jako je předčasný porod (Charil et al., 2010).

Kromě toho, jak uvádějí O'Donnell et al. (2009), protože placenta řídí, jaké hormony se dostanou k plodu, může být tento orgán viděn jako primární vývojový vektor. Řada funkcí placenty se ukázala být ohrožena prenatálním stresem. Bylo prokázáno, že prenatální stres má vliv na kapacitu placenty k dodávání živin a kyslíku plodu prostřednictvím změn v její morfologii a velikosti (Anglionili et al., 2006). Průtok krve, zásadní determinant placentární funkce a růstu plodu, je také ovlivněn životním prostředím, např. stresem. Například katecholaminy ovlivňují průtok krve do placenty zvýšením vaskulární rezistence. Výkyvy v okysličování jsou silným induktorem placentárního oxidačního stresu, což může vést k aktivaci stresem aktivovaných cest, jako jsou pro/anti-zánětlivé cytokiny. Studie také

dokázaly, že prenatální stres zvyšuje pro-zánětlivé cytokiny a oxidační stres v placentárních tkáních, což je spojeno s poruchami neurologického vývoje (Charil et al., 2010).

Studie ukazují spojení mezi záněty placenty a poruchami neurologického vývoje a poškozením mozku. Ostatní utero-placentární charakteristiky, které jsou spojovány s neurologickými abnormalitami, jsou krátká pupeční šňůra, abnormální placentární hmotnost, makrofágy v placentárním deciduu a neutrofilní infiltrace amnio a choriových povrchů (Baker & Sibley, 2006). Špatný placentární vývoj může vést k mentálním nemocem jako je schizofrenie. (Charil et al., 2010).

6.4 Změny v HPA ose a hipokampu

Studie naznačují, že prenatální stres je spojen se změnami v činnosti HPA osy u potomstva. Některé studie spojují prenatální stres s vyšší sekrecí bazálních glukokortikoidů. Například základní kortikosteron je zvýšen u mláďat potkanů obecných (*Rattus norvegicus*), jejichž matky byly stresovány během březosti intenzivním osvětlením, manipulací nebo přerušovaným blikáním světla a šumu (Ward et al., 2000). Ward et al. (2000) způsoboval mírný stres manipulací a přendáváním samic potkanů do nových klecí v posledním týdnu březosti. Potomstvo poté vykazovalo nárůst 64% hladiny plazmatického kortikosteronu. Dokonce ke zvýšení hladiny plazmatických kortikosteronů u potomstva došlo i poté, co byla samice v novém prostředí jen jeden den. To naznačuje, že u hlodavců je osa HPA velice náchylná na stres. Stejně tak je tomu u nehumánních primátů, podobné zvyšování hladin kortizolu je pozorováno po jedné injekci dexamethasonu (DEX, syntetický glukokortikoid) nebo po vystavení akustickému stresoru (Coe et al., 2003).

Kromě změn v základním kortizolu jsou tady také studie ukazující, že prenatální stres je spojen se změnami stresové reaktivity. U nehumánních primátů prenatální vystavení glukokortikoidům nebo stresu matky je spojováno s vyšším nárůstem kortizolu po stresoru. Navíc potomci vykazují prodlouženou stresem vyvolanou sekreci kortizolu odrážející pomalejší regeneraci po stresu (Uno et al., 1994).

Kromě změn v činnosti HPA osy potomstva jsou také ovlivněny receptory hipokampálních glukokortikoidů. Tyto receptory jsou zapojeny do negativní zpětné vazby,

kteřá inhibuje hormonální stresovou odpověď a obnovuje systém do ustáleného stavu (Avishai-Eliner, 2002). U potkanů studie ukazují, že stresování březích samic pomocí jasného světla nebo postupem skládajícím se z blikajících světel a hluku, mění hustotu hipokampálních glukokortikoid receptorů u jejich mláďat (Szuran et al., 2000). Po zadržování březích samic potkanů po dobu 30 minut/den během 15. – 19. dne březosti hustota hipokampálních glukokortikoid receptorů byla nižší přibližně o 50% u prenatálně stresovaných samičích potomků, zatímco nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi prenatálně stresovanými a kontrolními samci (Szuran et al., 2000).

Předpokládá se, že hipokampus hraje významnou roli v paměti a učení prostřednictvím cholinergního systému a u poruch nálad, úzkosti, agresivity a u poruch impulzivity prostřednictvím serotonergního systému. Prenatální stres zvyšuje uvolňování acetylcholinu v hipokampu, inhibuje vliv cholinergních receptorů na aktivitu HPA osy, čímž se snižuje regulace hipokampálních glukokortikoid receptorů. Tento proces zřejmě ovlivňuje schopnosti paměti a učení u prenatálně stresovaných potomků (Charil et al., 2010).

Zatímco vylučování glukokortikoidů je nezbytné pro normální vývoj HPA osy a zejména hipokampu, nadměrné hladiny glukokortikoidů pozorované u potomků stresovaných samic potkanů mají přímé škodlivé účinky na HPA osu plodu a vývoj hipokampu rozhodujícího ve výsledných negativních vlivech na postnatální vývoj (Avishai-Eliner, 2002).

7 Účinky prenatálního stresu

Prenatální stres lze definovat jako stres gravidní matky, který má vliv na vývoj jejího potomstva. Je důležité poznamenat, že kognitivní a emocionální aspekty stresoru přímo působí na matku, ale nepřímě na plod, mohou být zprostředkované především z matky na plod. Konečné emocionální účinky stresoru se proto mohou lišit mezi matkou a potomkem (Braastad, 1998).

Například hospodářská zvířata jsou vystavena manipulaci od lidí v souvislosti s řízeným pářením, oplodněním a během březosti, neadekvátními a frustrujícími podmínkami bydlení. Mohou zažívat i sociální stres kvůli dominantním sousedům, nebo transportu a

přemísťování s narušením sociálních kontaktů a vystavení novým podnětům (Braastad, 1998). U volně žijících zvířat můžeme dále mluvit o stresu z důvodu nedostatku potravy, nemocí, vysokému výskytu predátorů apod. U lidí bývá prenatalní stres často spojen s těžkou životní situací, špatným rodinným zázemím, úmrtím blízké osoby, ale i ve spojitosti s nezávislým stresorem, tj. stresující událost, nad kterou nemá žena kontrolu, například přírodní katastrofy (Charil et al., 2010).

U lidí je prenatalní stres spojen se zvýšenou zranitelností rozvoje různých psychosociálních problémů, které jsou pozorovány jak v dětství, tak v dospělosti. U dětí je prenatalní stres spojen s kognitivními, behaviorálními, fyzickými a emocionálními problémy (Laplante et al., 2004; King & Laplante, 2005) stejně jako s autismem a hyperaktivitou (ADHD) (Beversdorf et al., 2005). U dospělých bývá prenatalní stres spojen s depresemi a schizofrenií. Při vystavení silnému zemětřesení v děloze bylo prokázáno, že se výrazně zvýšily těžké deprese z 5,5% u nepostihnutých dětí na 13,3% u dětí, které zemětřesení zažily (Watson et al., 1999). Také bylo zjištěno, že počet osob s diagnózou schizofrenie je vyšší u jedinců, kteří v prenatalním období ztratili otce v porovnání s jedinci, jejichž otec zemřel v průběhu prvního roku života dítěte (Huttunen, 1978).

Pokud dojde k oplodnění a početí i přes znevýhodněné podmínky, nastává poté občasný střet zájmů matky a plodu. Když se zhorší životní podmínky, může nastat situace, kdy by byl potrat pro matku prospěšnější. Jenže tehdy už hrají roli i obranné mechanismy plodu, který má zase za cíl přežít (Flinn et al., 2011). Tento střet zájmů by mohl vysvětlovat, proč během pouhých hodin po oplození začne embryo vylučovat metabolity, které snižují riziko potratu. Dá se také říci, že čím více je plod vyvinutý, tím více je schopný přežít období matčina stresu. Toto přežívání však může mít pro plod vážné fyziologické a behaviorální důsledky (Haig, 1993).

7.1 Aktivní pohyb, průzkumné chování, hra a strach z nového

Jsou pozorovány účinky prenatalního stresu u savců se zvýšenou latencí pro hru, nepřímým lokomočním chováním, úzkostí, sníženým učením, pamětí a cíleným zkoumáním. Prenatalní stres je také spojován s větší těkavostí a poruchami pozornosti (Coe et al., 2003).

Například prenatalně stresované opice mohou vykazovat zpomalený motorický vývoj. Kojenci kotulů veverkovitých (*Saimiri sciureus*), jejichž matky zažily opakované narušení sociálních vztahů v průběhu celé březosti, měly méně rozvinuté motorické schopnosti, narušenou rovnováhu reakcí a kratší udržení pozornosti (Schneider & Coe, 1993). Makakové rhesus (*Macaca mulatta*) prenatalně stresovaní denními nepředvídatelnými hluky a testování v jednom měsíci věku prokázali nižší osvalení, horší koordinaci, pomalejší rychlost odezvy na nové podněty, opožděné samostatné krmení a byli více rozptýlení, než kontrolní jedinci makaků rhesus. V šesti měsících věku tito makakové vykazovali nižší úroveň motorického chování a průzkumu v novém prostředí (Schneider, 1992). Další studie s prenatalně stresovanými makaky rhesus prokázala v jejich 4 letech častější pohybové a znepokojené chování, když byli odděleni od tlupy a umístěni s neznámými jedinci svého druhu (Clarke et al., 1996). Hráli si pouze 1/6 času oproti kontrolním jedincům. Ve speciální místnosti na hraní byli prenatalně stresovaní jedinci méně aktivní, méně prozkoumávali prostředí a projevovali více tíšňové vokalizace ve srovnání s nestresovanými (Clarke et al., 1996).

Prenatálně stresovaná mláďata modré polární lišky (*Alopex Lagopus*) stará 35 dní prokázala zvýšenou reaktivitu ve třech testech na reakci na nové podněty ve srovnání s kontrolními mláďaty:

- zvýšená aktivita v testu otevřeného prostoru
- víckrát vstoupila z tmavé krabice do otevřeného prostoru
- trvalejší činnost, když byla držena člověkem (Braastad et al., 1998).

7.2 Schopnost učení

Při testování potkanů dvakrát denně ve vodním bludišti bylo zjištěno, že prenatalně stresovaní jedinci potřebují více času a mají více chybných postupů, než se naučí cestu z bludiště. V testech podmíněných obranných reflexů prokázali prenatalně stresovaní potkani kratší latenci a více vyhybacích reakcí, než kontrolní jedinci (Braastad, 1998). Obecně se zdá, že prenatalní stres může zhoršit schopnost učení, ale může usnadnit učení se ve strachu.

7.3 Účinky prenatálního stresu na mozek potomka

Bývají zkoumány oblasti mozku, které zprostředkovávají prenatálním stresem ovlivněné behaviorální a kognitivní funkce (tj. hipokampus pro učení a paměť, amygdala pro emoce atd.). Oblasti, které se ukázaly být prenatálním stresem ovlivněny, jsou hipokampus, amygdala, corpus callosum, přední komisury, mozkové kůry, mozeček a hypothalamus (Charil et al., 2010).

Prenatální stres může uplatnit své účinky prostřednictvím různých jiných genetických, epigenetických a ontogenetických drah. Vývoj plodu závisí na synchronizaci výskytu velkého množství složitých procesů, se stresem související změny kteréhokoliv z těchto procesů mohou mít vliv na konečný výsledek. Na neurologické úrovni se například objeví narušení diferenciací buněk, migrace, umístění a připojení, které mají spojitost například s dyslexií, schizofrenií a mentální retardací (Flinn et al., 2011).

7.3.1 Hipokampus

Hipokampus se u hlodavců i primátů vyvíjí především ve fetálním období (Seress et al., 2001). Gyrus dentatus, který obsahuje granulózní buňky, je velmi specifická oblast hipokampu v této aktivní neuronové proliferaci pokračující do dospělosti (Piatti et al., 2006). Hipokampus se v dospělosti zřejmě podílí na paměti a učení, jak již bylo zmíněno výše. Hlodavci a primáti se liší načasováním produkce většiny dentálních granulózních buněk (tj. okolo 85% je u hlodavců vyprodukováno postnatálně, zatímco u primátů ten samý počet prenatálně) (Bayer, 1982).

Uno et al. (1990; 1994) ve svých studiích na makacích rhesus podali již na konci minulého století zprávu o tom, že chronický stres v dospělosti je spojen se změnami uvnitř hipokampu, což naznačuje, že hipokampus je primární cíl účinku glukokortikoidních steroidů těchto stresových situací. Napodobováním prenatálního stresu podáváním intramuskulárních injekcí DEX březím samicím autoři ukázali degenerativní změny a redukci neuronů v hipokampu potomka (Uno et al., 1990) a celkové snížení objemu hipokampu o 30% u DEX-ošetřených 9 měsíčních dospívajících potomků, i když celkový objem mozku zůstal nezměněn (Uno et al., 1994). Nakonec magnetická rezonance ukázala, že tyto ztráty hipokampálního

objemu u kojenců makaků rhesus zůstaly postnatálně 2 roky (Uno et al., 1994). Coe et al. (2003) uvádí podobné nálezy pomocí akustického stresoru. Jak časný (tj. gravidní den (GD) 50. - 92.) tak pozdní (tj. GD 105. – 147.) stres březích samic makaků rhesus vyústil v redukci hipokampálního objemu u potomků (pokles o 12% pro časný a 10% pro pozdní stres) a inhibice 32% postnatální neurogeneze v gyrus dentatus (Coe et al., 2003).

Prenatálním stresem indukovaný globální pokles hipokampálního objemu a lokalizované inhibice v postnatální neurogenezi jsou také dokázány u hlodavců. Po podrobení březích samic potkanů stresu během GD 15. – 19., hipokampální hmotnost u 3 měsíčních potomků je redukována u samců o 15,4% a u samic o 8,2% (Szuran et al., 1994).

Výše zmíněny jsou popsány makroskopické projevy, najdeme však i mnoho mikroskopických. Lemaire et al. (2006) uvádí snížení počtu granulóznic buněk uvnitř hipokampálního gyru dentatu u prenatálně stresovaných potkanů 28. den postnatálně, které pokračovalo 22 měsíců po narození, což vede k 55% snížení produkce granulóznic buněk v tomto věku. Tyto poznatky jsou důležité, protože jak již bylo zmíněno, přibližně 85% z těchto buněk je obvykle u hlodavců tvořeno postnatálně. Proto se zdá, že účinky vyšší plazmatické hladiny kortizolu pozorovaných u matky nejsou omezeny jen na fetální vývoj hipokampu, ale rozšiřují se ještě dlouho po porodu.

Zdá se, že prenatální stres má jak zlepšující tak potlačující účinek na vývoj hipokampálních neuronů, záleží přitom na intenzitě stresoru. Krátce trvající (tj. 30 min), mírný prenatální stres pravděpodobně podporuje neonatální neurogenezi a diferenciaci neuronů, zatímco dlouhodobý (tj. 240 minut) závažně poškozuje jeho morfologii. Tento jev je známý jako hormese a může být definován jako „jev v závislosti na dávce, kdy nízká dávka stimuluje a vysoká inhibuje“ (Calabrese, 2008).

7.3.2 Corpus callosum a přední komisura

Corpus callosum se vyvíjí u potkanů okolo GD 18., primátů GD 72. a začátkem 2. trimestru u lidí (Clancy et al., 2001). Do dnešního dne jediná studie, která zkoumala účinky prenatálního stresu na morfologii corpus callosum, byla provedena na makacích rhesus (Coe et al., 2002). Autoři provedli strukturální magnetickou rezonanci jak u prenatálně stresovaných tak u kontrolních potomků, když jim bylo 7 a 11 měsíců. Prenatálnímu stresu ve

formě akustického úlekového protokolu byly vystaveny březí samice mezi 90. a 140. dnem březosti a zjistilo se, že rozdílně působil na mozek samců a samic. Zatímco prenatálně stresovaní samci vykazují sníženou oblast corpus callosum ve srovnání s kontrolními, samice vykazují celkové zvýšení této oblasti oproti samicím kontrolním. I přes tyto lokalizované strukturální změny prenatálně stresovaná zvířata nevykazují abnormální chování.

U lidí byly změny corpus callosum pozorovány v řadě poruch včetně autismu, schizofrenie a ADHD. Vzhledem k asociacím, které existují mezi prenatálním stresem a těmito poruchami, by se mohlo předpokládat, že tyto skutečnosti reprezentují nepřímé důkazy, že prenatální stres by mohl ovlivňovat vývoj corpus callosum i u lidí (Charil et al., 2010).

Přední komisura (Aca) předává především čichové informace mezi hemisférami. Má sexuálně dimorfní strukturu, kdy samice mají větší plochu koronální Aca než muži a bylo dokázáno, že jsou ovlivněny prenatálním stresem. Prenatální stres u potkanů obrátí tento sexuální dimorfismus, takže samci mají větší koronální Aca než samice (Jones et al., 1997).

7.3.3 Mozková kůra

Neocortex, který představuje asi 90% z mozkové kůry, je organizovaný šestivrstevný plášť z šedé hmoty obsahující buněčná těla neuronů a nemyelinizovaných vláken. Lidé a primáti mají velmi spleťitou mozkovou kůru s hřebeny a drážkami, které pokrývají velkou povrchovou plochu (Rice & Barone, 2000). Mozková kůra je zodpovědná za celou řadu vyšších řádů mozkových procesů, jako je paměť, plánování, řešení problémů, pocity, volní pohyby svalů a u lidí i jazyk (Charil et al., 2010).

U 90- a 185- až 190- dnů starých kontrolních potkanů je u samců pravá mozková kůra silnější než ta v levých oblastech, zatímco u samic je to naopak, levá oblast mozkové kůry je silnější než pravá. U prenatálně stresovaných samců potkanů mozková kůra vykazuje více znaků samičí mozkové kůry, než u kontrolních. Tento důkaz je v souladu s demaskulinizovaným a feminizovaným sexuálním chováním u prenatálně stresovaných dospělých samců (Fleming et al., 1986). Tyto nálezy však byly získány pouze u potkaních samců, proto by bylo potřeba tyto studie aplikovat i na samice, aby se předešlo případným pohlavně-specifickým rozdílům v účincích prenatálního stresu v mozku potomstva.

7.3.4 Mozeček

Mozeček se podílí na integraci smyslového vnímání, koordinaci a motorickém řízení. Je také stále více důkazů o tom, že mozeček se podílí i na poznávání a emocích u lidí. Dále může být mozeček také zapojen v různých patofyziologických poruchách jako je autismus, schizofrenie, ADHD a náladové a úzkostné poruchy (Charil et al., 2010).

Studie zabývající se vlivem prenatálního stresu na mozeček potkanů zjistila, že v postnatálním 30. dnu se kontrolní a prenatálně stresovaná zvířata nelišila v jejich mozkových a mozečkových hmotnostech, poměru mozek : tělo, objemovém podílu granulózniých buněčných vrstev na celé kůře mozečku nebo číselných hodnotách granulózniých buněk. Nicméně zvířata, která stres zažila, mají snížení o 11% objemového podílu jader granulózniých buněk, které jsou v souvislosti s poklesem průměru granulózniých buněk (Ulupinar & Yucel, 2005). To naznačuje, že prenatálním stresem je ovlivněná morfologie granulózniých buněk a ne jejich počet nebo objemový podíl v zrnité vrstvě. Synaptická hustota a počet synapsí na neuronu je také snížen o polovinu v granulární vrstvě prenatálně stresovaných potkanů, v důsledku toho ovlivňuje interneuronovou konektivitu (Ulupinar & Yucel, 2005).

7.3.5 Hypothalamus

Hypothalamus se vyvíjí během pozdní embryonální a časné fetální periody u potkanů i u lidí. Nachází se mediálně v mozku, těsně pod thalamem a je složen z několika jader, z nichž některá jsou sexuálně dimorfni. Jádro SDN-POA je zapojeno do aspektů samčího chování (tj. naskočení, vniknutí a ejakulace) (De Jonge et al., 1989).

Studie ukázaly, že u kontrolních potkanů byla ve 20. a 60. postnatálním dnu průřezová plocha SDN-POA větší u samců než u samic (Anderson et al., 1985). Stejně jako u lidí, kdy dospělý mužský mozek měl SDN-POA dvakrát větší než mozek ženský a k rozdílu dochází zřejmě ve věku 4 let, kdy počet buněk u dívek začne klesat, ale u chlapců zůstává stabilní (Hofman, 1997).

Prenatální stres vyvolal výrazný rozdíl mezi velikostí SDN-POA stresovaných a kontrolních zvířat při narození, ale jen u samců (Anderson et al., 1985). SDN-POA u stresovaných potkaních samců byl skoro dvakrát větší než u samců kontrolních. Později ve 20. a 60. dnu věku byla SDN-POA velikost u prenatálně stresovaných samců o 50% menší než u kontrolních, což přibližovalo jejich hodnoty k hodnotám kontrolních samic ve stejném věku. Samice na druhou stranu nevykazovaly žádné rozdílnosti SDN-POA v žádném věku, což naznačuje, že tato struktura není u samic na prenatální zátěž citlivá (Anderson et al., 1985).

Když podrobíme analýze samčí sexuální chování, prenatálně stresovaní samci, kteří nekopulují, mají snížený objem SDN-POA, tudíž feminizovaný, zatímco objem SDN-POA prenatálně stresovaných samců, kteří kopulují, zůstává nezměněn (tj. stejný jako u aktivních kontrolních samců). Je zajímavé, že pár sexuálně neaktivních kontrolních samců mělo významně snížený objem SDN-POA ve srovnání se samci, kteří kopulovali (Anderson et al., 1985).

8 Faktory ovlivňující rozdílnost účinků prenatálního stresu

Při výzkumech na zvířatech máme na rozdíl od lidí možnost rozdělit skupiny a pozorovat zvlášť vystavované stresu a kontrolní zvířata. Víme také přesně intenzitu, trvání a načasování stresoru stejně jako dobu, kdy jsou potomci hodnoceni nebo obětováni ke zkoumání mozku. Tyto studie na zvířatech nám pomáhají porozumět mechanismům, jak prenatální stres působí na vývoj mozku a behaviorálních výsledků, a vytvářet pracovní hypotézy o základních mechanismech u lidí. Ovšem různé studie se mohou různě lišit, což záleží na druhu zvířat, načasování stresoru během březosti, druhu stresoru, načasování postnatálního posouzení a také pohlaví (Charil et al., 2010).

8.1 Různá délka gravidity a senzitivní periody

Většina výzkumů vlivu prenatálního stresu byla provedena převážně na potkanech, některé poté na makacích rhesus. Hlodavci jsou velice odlišní od lidí i od primátů, dvě hlavní odlišnosti jsou délka gravidity (tj potkani = 21,5 dnů, opice = 165 dní, lidé = 270) a související úroveň dozrání mozku při narození. Tento rozdíl je důležitý, protože se musí brát v úvahu, že vystavení stresoru v poslední třetině gravidity u hlodavců a u primátu, případně lidí, neodpovídá i stejným vývojovým událostem v mozku. Kromě toho ani při narození není vývoj mozku na stejné úrovni, mozek hlodavců je při narození mnohem méně vyvinut, ke značnému vývoji dochází až v období postnatálním (Charil et al., 2010).

Nejvíce citlivé období na stres v průběhu březosti je v prvních dnech, zejména do implantace plodu. Ve studii na potkanech porovnávací účinky deprivace REM spánku matky během prvního, druhého a třetího trimestru, se liší výsledky podle jednotlivých trimestrů (Suchecki & Neto, 1991). Například anxiogenní lék ovlivnil váhu nadledvin nejvíce, když byl podáván matce během druhého trimestru. Výzkum na kotulech veverkovitých ukázal, že neuromotorický vývoj potomků byl zpomalen v případě, že matka zažila opakované narušení sociálních vztahů v průběhu březosti, ale ne v případě, kdy to zažila pouze jednou během poloviny březosti (Schneider & Coe, 1993).

8.2 Časové rozdíly ve vystavení stresoru

Načasování vystavení prenatálnímu stresu je možná nejdůležitější faktor ze všech, má funkční vliv na:

- (1) ontogenezi fetálního vývoje
- (2) změny v maternální biologické a psychologické reaktivitě na vystavení prenatálnímu stresu během gravidity
- (3) vystavení plodu prenatálnímu stresu a souvisejících biologických procesů prostřednictvím placentární funkce a placentárního převodu.

Stejně tak exprese a aktivita 11β -HSD2 je specifickým způsobem u lidí upravena celulárním a gestačním věkem (Rosenthal et al., 2001).

Centrální nervová soustava (CNS) je dynamická a komplexní struktura, která se vyvíjí a mění formou dlouhodobého procesu, který začíná v děloze a pokračuje až do smrti. Ve skutečnosti prenatální vývoj mozku představuje pouze jednu část dlouhého vývojového procesu a časný postnatální život, dospívání a dospělost reprezentují úseky obrovských změn mozku a procesů. Savci mají vysoce konzervativní pořadí vývojových událostí a zároveň jednotlivý vývoj mozku je nějakým způsobem srovnatelný mezi savci. Nicméně je mnoho rozdílů jako třeba relativní trvání těchto neurovývojových událostí během březosti (Clancy et al., 2001).

Názorný příklad složitosti a významu načasování vystavení stresu pochází ze studií, které se zabývaly vlivem podvýživy na placentu a hmotnost plodu. Účinek se liší v závislosti na tom, kdy situace nastane během gravidity. Těhotné ženy, které zažily hladovění během třetího trimestru, měly menší placentu a nízkou porodní hmotnost novorozence, ale nezměněný poměr mezi nimi ve srovnání s matkami, které hladovění ve stejném období nezažily (Lunney, 1998). U matek, které hladovění zažily během prvního trimestru, vzrostla placentární hmotnost bez dopadu na hmotnost novorozence (Lunney, 1998). Tato studie naznačuje, že placentární adaptace v časném těhotenství může překonat stresory životního prostředí, a tedy udržet normální fetální růst a vývoj. U ovcí domácích (*Ovis ammon f. aries*) mateřská podvýživa během časně a střední březosti zvyšuje placentární hmotnost bez změn hmotnosti plodu – čímž se zvyšuje poměr placentární a fetální hmotnosti, podobně je to i u lidí (Heasman et al., 1998). Podvýživa během druhé poloviny březosti u potkanů vyvolává snížení placentárně fetálního hmotnostního poměru, což naznačuje, že podvýživa nevratně ovlivňuje placentární hmotnost, když nedostatek živin nastane v době, kdy plod má nejvyšší potřebu živin (Belkacemi et al., 2009).

Pokud jde o vztah mezi načasováním stresoru a důsledky, studie u lidí naznačují, že stres v průběhu poloviny těhotenství je spojen s nejhorsími důsledky na chování (Watson et al., 1999). Nicméně některé studie ukazují účinky prenatálního stresu ve 3. trimestru na porodnické komplikace, autismus (Beverdorf et al., 2005), nepozornost a hyperaktivitu u čtyř až šestiletých chlapců (Charil et al., 2010).

Načasování stresoru v průběhu gravidity také ovlivňuje matčinu stresovou reakci. Bylo prokázáno, že ženy hodnotily stres ze zemětřesení jako méně závažný, pokud k němu došlo ve 3. trimestru, než když byly v 1. trimestru nebo po porodu (Glynn et al., 2004).

8.3 Rozdílné stresory

Studie na zvířatech hodnotící účinky prenatalního stresu se liší od toho, jakým stresorem byla matka ovlivněna. U potkanů byly použity například injekce fyziologického roztoku, nucené plavání a nejčastěji držení v teple a jasném světle, zatímco u nehumánních primátů se nejčastěji používají studie na akustický šok. Společným znakem mezi těmito stresory je, že jsou to relativně nepředvídatelné a nekontrolovatelné události s náhlým začátkem, který spouští odpověď HPA osy (Coe et al., 2003). Jeden z faktorů, kterým se tyto stresory liší, je stupeň kontroly, jaké má zvíře nad událostí. Například nucené plavání a shlukování představuje událost, na které se zvíře může podílet a do určité míry kontrolovat, čímž se může snížit stresová odpověď. To znamená, že druh stresoru ovlivňuje odolnost zvířete na stres. Kromě toho odolnost zvířete může představovat další faktor ovlivňující účinek prenatalního stresu (Murmu et al., 2006).

Rozdílným účinkem stresu podle druhu stresoru se zabývaly studie již v dřívějších dobách. Velazquez-Moctezuma et al. (1993) zjistili různé účinky čtyř prenatalních stresorů na sexuální chování potomků:

(1) imobilizace a deprivace REM spánku u matky zhoršila sexuální chování samčích potomků

(2) ponoření ve studené vodě nemělo vliv na samčí sexuální chování a zhoršilo sexuální chování u samic

(3) pouze imobilizace se projevila nápadnějším sexuálním chováním samicích potomků

(4) elektrické šoky nohou měly zanedbatelný vliv na obě pohlaví.

Tahakashi et al. (1990) zaznamenali sníženou frekvenci ultrazvukové vokalizace během izolace u mladých (14 dní starých) potkanů vystavených prenatalně elektrickým šokům, zatímco Williams et al. (1998) uvedli zvýšené množství této vokalizace ve stejném věku po vystavení prenatalnímu tepelně-světelnému stresu.

Na rozdíl od zvířat, lidé nemohou být vědomě stresováni, proto jsou v lidských studiích za stresory brány více psychosociální události, události přírodní (zemětřesení, hurikány, ledové bouřky) nebo člověkem způsobené (teroristické události, jaderné výbuchy). Většina studií nepoužívá přírodní nebo člověkem způsobené katastrofy kvůli jejich vzácnému výskytu oproti psychosociálním stresorům. U lidí je také oproti zvířatům možné sledovat nejen objektivní následky a hormonální odpovědi na stresor, ale také subjektivní úzkost v důsledku

určité události. To je důležité, protože lidé se mohou lišit hodnocením stejných stresorů (Charil et al., 2010).

8.4 Rozdílný účinek stresu na základě pohlaví plodu

Při studiích je důležité brát zřetel také na pohlaví zkoumaných jedinců. Rozdílnosti jsou totiž dané tím, že aktivita pohlavních hormonů během gravidity ovlivňuje samčí a samičí mozek ve spoustě odlišných věcech. Detailněji řečeno, zvířecí studie ukázaly, že specifické oblasti normálních samčích a samičích mozků se liší v objemu struktury, počtu buněk, neurální morfologii, synaptických spojeních a počtem spojujících vláken mezi strukturou (Schwarz & McCarthy, 2008).

Tyto rozdílnosti jsou dány aktivitou pohlavních hormonů, zejména androgenů, během kritického období vývoje mozku (Schwarz & McCarthy, 2008). U samců potkanů je testosteron produkován varlaty ve značném množství na konci březosti, s vrcholem během 18. – 19. dne gravidity a u lidí během středního těhotenství mezi 12. – 18. týdnem. Enzym aromatázy potom konvertuje testosteron na estradiol, který umožňuje maskulinizaci mozku (Schwarz & McCarthy, 2008).

Prenatální stres vyplývající ze tří 45-minutových úseků pod intenzivním osvětlením denně mezi 14. -21. GD posune vrchol produkce testosteronu u samčích zárodků o jeden den dříve na 17. GD z normálního 18. GD (Schwarz & McCarthy, 2008).

Samčí a samičí plod není vždy stejně ovlivněn tím samým stresorem. Předpokládá se, že samčí plod je více náchylný na účinky prenatálního stresu. U lidí i hlodavců se aktivita a citlivost 11 β -HSD2 zdá být ovlivněna pohlavím s větší zranitelností u samců (Kerzner et al., 2002). Tyto studie ukazují, že samčí zárodek je vystaven vyšší koncentraci kortizolu a to může částečně vysvětlit pohlavní rozdílnost fenotypů vyvinutých v děloze. Navíc epidemiologické studie ukázaly, že komplikace během gravidity, fetální úmrtnost a neurovývojové změny jsou častěji spojené se samci než samicemi (Vatten & Skjærven, 2004).

9 Mezigenerační přenos stresových účinků

Je stále více zřejmé, že maternální vystavení zátěžové situaci během gravidity vede k celoživotním účinkům u potomků. I když se zdá, že můžeme nalézt některé společné rysy v účincích maternálního stresu v endokrinních a behaviorálních výsledcích v první generaci potomků, je jasné, že účinky velmi závisí na druhu, pohlaví a věku, jakož i na době, kdy během gravidity stres působí. Různé studie ukázaly, že účinek maternálního stresu není omezen pouze na první generaci, ale že může ovlivnit i generace následující, a začaly zkoumat potenciální mechanismy přenosu. Patří mezi ně modifikované maternální adaptace na graviditu, změněné mateřské chování a mezigenerační epigenetické působení (Matthews & Phillips, 2012).

Jak již bylo řečeno, prenatální prostředí může mít silný vliv na vývoj a následnou funkci HPA osy. Dlouhodobé změny ve funkci HPA osy byly spojeny se změnou citlivostí na metabolickou a neurologickou patologii. Nicméně některé důkazy naznačují, že prenatálně způsobené změny funkce HPA osy, behaviorální a metabolické funkční změny nejsou omezeny na jedinou generaci, ale projevují se i v generacích následujících. Tato skutečnost byla prokázána experimentálně ve studiích na různých druzích zvířat. Byla také prokázána, i když v omezenější míře, v pozorovacích studiích u lidí. Ukazuje se, že stresující situace během gravidity ovlivňují funkci HPA osy a chování u potomků a tyto účinky se přenáší mateřskou a otcovskou linií i na následující generace (Matthews & Phillips, 2012).

Mezigenerační účinky pravděpodobně závisí na změnách vyvolaných životním prostředím v genové expresi způsobené epigenetickou modifikací genomu (tj. např. DNA metylace a acetylace histonů). Na druhé straně, tyto dlouhodobé či trvalé změny v expresi genu mají potenciál ovlivnit fyziologii stresového systému a s tím související chování v dalších generacích. Mechanismy jsou fylogeneticky staré a mohou mít adaptivní základ, případně přizpůsobovat fenotyp vyvíjejícího se organismu na předpokládané podmínky po narození. Poskytují tak možné vysvětlení častého jevu také v lidské společnosti, kde působí nepříznivé podmínky v jedné generaci a ovlivňují chování a onemocnění v dalších generacích (Matthews & Phillips, 2012).

9.1 Funkce HPA osy a chování v první generaci potomstva – u savců

Četné studie na zvířecích modelech popsaly účinky manipulace s maternálním či fetálním prostředím na stresových odezvách (HPA osa a sympatický nervový systém) a chování (tj. např. pohybová aktivita, učení a paměť) v pozdějším životě v první generaci (F1) potomstva. Výsledky byly smíšené, všeobecná shoda ale je, že stres matky během březosti vede ke zvýšení HPA aktivity u potomků. Jedním z hlavních poznatků v této oblasti je skutečnost, že endokrinní a behaviorální výsledky těchto studií byly velmi variabilní. I v rámci jednoho druhu jsou účinky u F1 potomků závislé na typu manipulace během březosti (tj. maternální stres, vyplavování glukokortikoidů, podvýživa), zrovna tak jako na načasování, intenzitě a trvání. Například maternální stres v pozdní březosti u morčat domácích (*Cavia aperea f. porcellus*) vede ke zvýšené aktivitě HPA, zatímco prenatální vystavení syntetickým glukokortikoidům ve stejných fázích březosti vedou ke snížené aktivitě HPA (Kapoor & Matthews, 2008).

S ohledem na dobu působení maternálního stresu, jeho krátké působení ve fázi 90% březosti vedlo u dospělých samčích potomků k tomu, že vykazovali normální bazální koncentraci kortizolu, ale zvýšenou reakci na stresové situace (Kapoor & Matthews, 2008). Na rozdíl od toho, přesně stejné působení stresoru vyvolávané ve fázi 70% březosti vedlo ke zvýšení bazální hladiny kortizolu, ale k normálním adrenokortikoidním reakcím na stres. Výsledky také vysoce záleží na věku, kdy jsou posuzovány, pohlaví potomka a u samic i na fázi reprodukčního cyklu, ve kterém se analýza provádí. V tomto ohledu, dospělé samice morčat narozené matkám vystavovaným stresu v pozdější březosti (70% nebo 90%), vykazovaly snížení odpovědi slinných kortizolů na stres a sníženou pohybovou aktivitu v otevřeném prostoru, ve srovnání s potomky narozenými matkám, které stresu vystaveny nebyly, ale pouze v estrální fázi reprodukčního cyklu. Nebyly nalezeny žádné účinky prenatálního stresu v jakémkoli časovém období březosti na pohyb v otevřeném prostoru u samčích potomků (Kapoor & Matthews, 2008).

Obecně platí, že prenatální stres je spojován se zvýšeným depresivním chováním, zvýšenou úzkostí a změnami pohybové aktivity, jak již bylo uvedeno. Také je prokázáno, že maternální stres během březosti narušuje prostorové učení a paměť. Tyto pozdější účinky byly spojeny se změněnou strukturou hipokampálních neuronů. Prenatální stres může mít také

mírné následky na učení strategií. Studie též ukázaly, že manipulace v postnatálním prostředí může snížit nebo zvrátit účinky manipulace prenatální (Matthews & Phillips, 2012).

9.2 Funkce HPA osy a chování v první generaci potomstva – u člověka

Soudě podle rozsáhlých experimentálních prací na zvířecích modelech, podobné účinky by měly být pozorovány u lidských populací. Řada studií nyní vyhodnocuje účinek stresujících zkušeností získaných v průběhu těhotenství na neuroendokrinní odpovědi potomstva. Špatné maternální zkušenosti zahrnují různé každodenní potíže, životní události nebo domácí násilí. Nicméně, stejně jako u zvířecích modelů, účinky maternálních stresorů na potomstvo jsou často variabilní a rozporuplné (Matthews & Phillips, 2012).

Důležitými faktory jsou také vliv hladu a podvýživy nebo katastrofické zkušenosti získané v průběhu těhotenství na potomstvo. Několik studií dokládá, že takové potomstvo bývá menší, rodí se předčasně a následně se u něj rozvine řada neuroendokrinních změn (Painter et al., 2005). Jedním z nejvíce studovaných byl Holandský zimní hladomor. To bylo období pěti měsíců vážného nedostatku potravin během poslední zimy 2. světové války. U potomků byla dokázána zvýšená odezva krevního tlaku na stres zvláště u těch, kteří byli vystaveni hladu na začátku těhotenství, ale bez dalších změn ve funkci HPA (Painter et al., 2005). Naproti tomu, u čtrnáctiletých dospívajících potomků žen, které byly těhotné během katastrofy v Černobylu (1986), byla hlášena vyšší koncentrace kortizolu, pokud byly vystaveny záření od druhého trimestru (Huizink et al., 2008).

Další důkazy naznačují, že těžké prenatální stresové zkušenosti mohou vést k nízké hladině cirkulujícího kortizolu a přidružených patologických stavů, jako jsou posttraumatické stresové poruchy (PTSD). Studie žen těhotných během útoku na Světové obchodní centrum v září 2001 ukázaly, že matky, které následně procházely PTSD, tak jak ony tak jejich jednorocní potomci vykazovali nižší koncentraci kortizolu při probuzení a večer, než matky, které PTSD neprodělaly. Tento jev byl nejvíce pozorován u matek s PTSD, které zažily katastrofu během třetího trimestru těhotenství (Yehuda et al., 2005). Podobné nálezy byly hlášeny u potomků přeživších Holokaustu s PTSD. Tito potomci vykazovali nižší 24 hodinovou sekreci kortizolu, než potomci přeživších bez parentální PTSD (Yehuda et al., 2009).

Jak již bylo uvedeno u modelových studií zvířat, maternální stres je spojován s behaviorálními a emočními poruchami u potomků. Reakce jako bázlivost, negativní reaktivita a zvýšený výskyt ADHD v průběhu útlého i pozdějšího dětství jsou vidět i v souvislosti s porodními maternálními psychologickými úzkostmi nebo poporodními depresemi. Stres matky a úzkost během prenatálního období je také spojován s opožděným kognitivním a neuromotorickým vývojem kojence (Huizink et al., 2004). Bylo též prokázáno, že vystavení zvýšeným koncentracím kortizolu brzy v těhotenství je spojeno s nižší rychlostí fyzického vývoje v průběhu 1. roku života a nižší mentální úrovní při dosažení 12 měsíců věku. Zvýšené hladiny maternálního kortizolu v pozdějším těhotenství však byly spojovány se zrychleným kognitivním vývojem a lepším mentálním vývojem ve 12 měsících. Při interpretaci takovýchto studií je důležité zvážit fakt, že děti také dědí maternální vlastnosti, které jsou dané geneticky a nemohou jednoduše odrážet účinky stresu (Matthews & Phillips, 2012).

9.3 Mezigenerační ovlivnění HPA osy a chování – u savců

Jen málo studií zkoumalo mezigenerační přenos účinků prenatálního maternálního stresu na fenotyp v F2 generaci (Drake, 2004). Studie ukázaly mezigenerační vliv stravy matky na porodní váhu. Strava obsahující hodně tuků během březosti vede k větší tělesné délce a necitlivosti k insulinu ve druhé generaci potomků (Drake, 2004). Současné studie ukázaly, že podvýživa matky modifikuje jak bazální a aktivované funkce HPA, tak i kardiovaskulární funkce po dvě generace u morčat prostřednictvím přenosu přes matku (Bertram et al., 2008). Březím morčatům byly omezeny živiny (70% z normálního příjmu) v první polovině (1. – 35. den) nebo druhé polovině (36. – 70. den) březosti. Samičí F1 potomci se spářili s kontrolními samci a po celou dobu březosti měli přísun krmiva ad libitum k vytvoření generace F2. Omezení živin v pozdní březosti mělo větší vliv, snížilo porodní hmotnost a růst. Tyto účinky byly v F2 generaci podstatně větší než v generaci F1. Podvýživa matky zvýšila bazální kortizol, ACTH a schopnost reagovat na výzvu v obou generacích, ačkoli endokrinní účinky byly nejvýraznější v F2 generaci potomků matek omezených v pozdní březosti (Bertram et al., 2008).

Jiné studie informovaly o předběžném důkazu o redukcii HPA aktivity v F2 generaci potomků, jejichž babičky byly vystaveny syntetickým glukokortikoidům, ale jejichž matky prošly nerušenou březostí. Tento účinek byl zkoumán pouze v rámci maternálního přenosu a opět byly účinky silnější v F2 než v F1 generaci potomků (Matthews & Phillips, 2012).

Velmi málo studií se dosud zabývalo účinky prenatálního stresu nebo působení glukokortikoidů na chování napříč několika generacemi a informací je velmi málo. Injekční podání endokrinního disruptoru vinklozolinu vedlo u F3 generace u samců ke snížení úzkostného chování, ale u F3 samic ke zvýšenému úzkostnému chování (Matthews & Phillips, 2012). Tyto studie jasně identifikovaly, že stresové situace během březosti mohou vést k velikým mezigeneračním vlivům na chování potomků. Dále nedávné studie prokázaly mezigenerační přenos změn v depresivním chování následujících po stresu matky v průběhu kojení u myši. Důležité je, že tyto účinky jsou přenosné i přes mužské zárodečné linie (Franklin et al., 2010).

9.4 Mezigenerační ovlivnění HPA osy a chování – u člověka

Důkazů o mezigenerační dědičnosti u lidí je velice málo, nicméně naznačují, že fetální výživové a endokrinní poruchy mohou přetrvávat do dalších generací, a pravděpodobně ovlivňují stresovou fyziologii a související chování. Během Holandského zimního hladomoru 1944/1945 ženy v prvním trimestru těhotenství porodily děti s menší porodní velikostí, což je efekt nezávislý na matčině hmotnosti (Painter et. al, 2005). V jiné studii bylo zjištěno, že podání diethylstilbestrolu těhotným ženám, používanému k prevenci potratů, vedlo ke značnému nárůstu reprodukčních abnormalit a rakoviny jejich dětí. Nyní vzniká evidence na zvýšené riziko hypospadiie (abnormální močový vývoj) u synů těchto žen (Brouwers, 2005).

U lidí vystavených nepřízni osudu se často vyvine nežádoucí související chování, jako snížená schopnost tvořit vztahy, častější surové chování a snížení potenciálu pro adekvátní poskytování péče. Tato chování mají tendenci přetrvávat po několik generací a je těžké je odstranit. Zatímco se obvykle myslelo, že trvání takového chování je důsledkem sdílení nepříznivého rodinného prostředí, pokusy na zvířatech připustily možnost, že tyto mezigenerační efekty mohou mít biologické základy. Několik skupin vědců se pokoušelo podívat se na tuto problematiku u potomků přeživších židovský holokaust 1940-1945. Bylo

zjištěno, že vnoučata přeživších zastupovala 30% v dětských psychiatrických léčebnách (Matthews & Phillips, 2012). Jiná studie zjistila, že rodiče a učitelé pozorovali vyšší úroveň strachu, neurotického chování, agrese, sociální stažení a inhibici ve třetí generaci dětí přeživších (věk = 4-13 let) (Scharf, 2007). Studie 91 přeživších, jejich dětí a vnoučat popsala důkazy o přenosu depresí, pocitů viny a studu po tři generace. Jiné studie uvádí, buď že třetí generaci se zlepšilo zvládání dovedností a sebevědomí, nebo se nelišila od skupin dětí, jejichž předci Holokaust nezažili (Sigal & Weinfeld, 2001).

9.5 Mechanismy mezigeneračního ovlivňování: F1 generace

Prenatální stres vede k množství endokrinních a kardiovaskulárních účinků u matky, mezi ně patří zvýšení koncentrace plazmatického adrenokortikotropního hormonu, glukokortikoidů, opioidů a koncentrace katecholaminů. I když placenta představuje strukturální i biochemickou bariéru na řadu těchto stresem aktivovaných endogenních maternálních faktorů, některé projdou skrz k plodu (Matthews & Phillips, 2012).

Je stále více jasné, že glukokortikoidy hrají důležitou roli ve zprostředkování účinků prenatálního stresu na funkci a vývoj HPA a chování F1 generace. Maternální stres zvyšuje fetální plazmatickou koncentraci glukokortikoidů. Během normální gravidity je přenos maternálního endogenního kortizolu nízký, díky vysoké hladině enzymu 11 β -HSD2 v placentě. I když se regulace a účinnost placentární 11 β -HSD2 liší mezi savčími druhy, je ovšem všeobecně přijímané, že tento placentární enzym představuje primární faktor v redukci přístupu maternálního endogenního kortizolu a kortikosteronu k plodu. Důležité je, že se ukázalo, že prenatální stres může mít za následek snížení 11 β -HSD2 exprese (Mairesse et al., 2007). V jedné studii byly gravidní samice potkanů ošetřeny karbenoxolem za účelem inhibice 11 β -HSD2 aktivity. To mělo za následek zvýšený transfer maternálních glukokortikoidů na plod a nesprávný vývoj endokrinních a metabolických funkcí a chování u potomků (Mairesse et al., 2007).

Další otázkou je, jak jsou trvalé a děditelné účinky prenatálního stresu nebo prenatální vystavení glukokortikoidům u potomstva. Předchozí studie ukázaly, že časné prostředí může permanentně ovlivnit expresi genu prostřednictvím epigenetické změny DNA a touto cestou upravit endokrinní funkce, metabolismus a chování potomků (Matthews & Phillips, 2012).

Stres matky a omezení bílkovin ve stravě během gravidity (Burdge et al., 2007) a změněná mateřská péče (Champagne & Meaney, 2007) může mít epigenetické účinky, což má za následek celoživotní modifikace genové exprese. Neonatální manipulace u potkanů vedla ke zvýšení hipokampálních receptorů glukokortikoidů a následné redukci citlivosti HPA osy na výzvu. V tomto modelu neonatální manipulace, která vedla ke zvýšené mateřské péči, má za následek zvýšení hladiny serotoninu v novorozeneckém hipokampu a prefrontální kůře (Szyf et al., 2005).

9.6 Mechanismy mezigeneračního ovlivňování: další generace

Mechanismy, které přenáší vývojové efekty napříč generacemi, zahrnují nejméně tři trasy: (1) změnu maternální endokrinní a kardiovaskulární adaptace na graviditu, (2) změnu mateřského chování po porodu (3) mezigenerační předávání změn epigenomu (Matthews & Phillips, 2012).

U většiny druhů savců se maternální aktivita HPA osy zvyšuje v pozdní březosti, ale v ten samý čas nastává i snížení stresové reakce (Johnstone et al., 2000). Je známo, že prenatalní stres rozhoduje u samičího potomstva (F1) tak, že jako dospělé vykazují modifikované funkce HPA osy a to pravděpodobně vede ke změně adaptaci této osy během březosti. To by dále mohlo vést k modifikaci fetálního vystavení maternálním endogenním glukokortikoidům, rozhodujících ve vývoji funkce HPA osy a chování v F2 generaci navzdory nulové experimentální manipulaci s F1 generací během březosti. Změněné kardiovaskulární úpravy během březosti mohou vést ke změně placentárního průtoku krve, který by mohl rozhodovat ve změnách v živinách a kyslíku dodávanému k plodu, obojí ovlivňuje vývojové účinky na funkci HPA osy a chování (Bertram et al., 2008).

Prenatální stres také ovlivňuje mateřské chování po narození. U potkanů denní omezení možnosti normálního chování během posledního týdne březosti vedlo ke snížení mateřské péče (Champagne & Meaney, 2006). Snížená mateřská péče během novorozeneckého období rozhoduje v dospělosti potomků, kteří vykazují zvýšenou aktivitu HPA. Navíc jsou zde důkazy o mezigeneračním přenosu mateřského chování. Vědci se

domnívají, že to může zahrnovat epigenetické změny steroidních receptorů (Champagne, 2008).

Také je patrné, že může dojít k mezigeneračnímu epigenetickému přenosu. Některé epigenetické modely vykazují meiotickou stabilitu a jako takové mohou být přenášeny z generace na generaci (Chong & Whitelaw, 2004). V tomto ohledu série studií ukázala, že přechodné vystavení březích samic potkanů endokrinním disruptorům vinclozolinu nebo methoxychloru ovlivňuje v mužské zárodečné linii sníženou kapacitu spermatogeneze až po čtyři generace. To bylo spojeno se změněnými vzory metylace, které byly přenášeny po mužské linii do F3 generace. Stejná skupina také ukázala, že vinclozolin indukuje mezigenerační pohlavně - specifické účinky na úzkostné chování. To je spojeno se změnami v hipokampální a amygdaloidní genové expresi po dobu až tří generací (Anway & Skinner, 2008).

10 Význam v evoluci

Četné studie prokázaly, že vystavení matky různým environmentálním podnětům během gravidity může vyvolat změny fenotypu u potomků, což bylo pojmenováno maternálními účinky. Můžeme mluvit o úrovni prostředků umožňujících dosažení životní pohody, hustotě obyvatelstva, teplotě, výskytu parazitů a přítomnosti predátorů. Fenotypové změny u potomstva jsou obvykle adaptivní, protože souvisí se zvýšením přežití a reprodukční úspěšností. Fenotyp je dobře přizpůsoben očekávanému životnímu prostředí a systém tím vylučuje projevy nákladných a zbytečných úprav organismu (Storm & Lima, 2010).

Osa HPA hraje hlavně u vysokých obratlovců důležitou roli při vzniku těchto fenotypových úprav. Glukokortikoidy ovlivňují projev zhruba 10% genomu. Vystavení vysokým úrovním glukokortikoidů během růstu a vývoje vede k řadě fyziologických a anatomických změn. Patří mezi ně inzulinová rezistence, což snižuje energii investovanou do růstu a metabolismu. Další změnou je rozvoj viscerálního tuku poskytujícího mimořádné rezervy a působícího jako tlumič v nepředvídatelných podmínkách, a který také redukuje kosterní svalovou hmotu snižující energetickou náročnost, zatímco uvolňuje zdroje pro přežití

a reprodukci. Zvýšená stresová odpověď umožňuje větší šanci na přežití v prostředí chudém na živiny a bohatém na predátory (Matthews & Phillips, 2012).

Tyto endokrinní účinky jsou důležité u těch druhů zvířat, kde je období vývoje a života relativně krátké a může tak vhodným způsobem reagovat na krátkodobé změny v životním prostředí. Situace je složitější u druhů dlouho žijících, kde vývoj nastává více než jednu sezónu a environmentální podněty působící během březosti nemusí být aktuální o několik desetiletí později (Kuzawa, 2005). Jednou z možností, jak by k takovým adaptacím mohlo docházet, je řešení v HPA ose mezi matkou a plodem, kde se odrážejí zkušenosti z předchozí generace nebo generací. To znamená, že signál je podmíněn nejen současným prostředím matky, ale také její neuroendokrinní zkušeností zpět do jejího vlastního děložního prostředí. To může umožnit plodu „vidět“ průměrné prostředí po celá desetiletí a dokonce i generací. Tento proces byl nazván mezigenerační fenotypovou setrvačností a může být společným rysem fenotypické plasticity u dlouho žijících druhů zvířat (Kuzawa, 2005).

11 Závěr

Období gravidity je velmi důležité pro matku i její plod. Dochází při něm k navázání prvních kontaktů, jenž mají podstatnou roli pro poporodní chování matky a tedy i péči o jejího potomka. Samotný vývoj plodu může být narušen celou řadou událostí, z nichž jsme zmínili například nedostatečnou výživu, narušení sociálních vazeb matky, prožití přírodní katastrofy, experimentální vystavení matky stresorům a endokrinním disruptorům a mnoho dalších. To vše ovlivňuje vývoj mozku, psychický i fyzický vývin, následkem může být zvýšený výskyt depresí, schizofrenie, hyperaktivního chování, změněného sexuálního chování, poruchy učení, paměti, úzkostné chování apod. Zároveň se tyto důsledky mohou přenášet i na další generace potomků. Nejlepším příkladem například u lidí je myslím studie potomků obětí Holokaustu.

V dnešní době, kdy je zvláště kladen důraz na welfare v chovech zvířat, na potlačení týrání zvířat a na co nejlepší zacházení s nimi, je jistě dobré vědět, co vše se může stát, když se tyto zásady dodržovat nebudou. Nehledě na fakt, že výše uvedené poznatky se dají přenést i na lidskou populaci, nebo že mnohé studie se zabývají účinky přímo u lidí. Závěrem lze říci, že stres je naprosto běžnou věcí v každodenním životě. Je tedy velmi důležité snažit se minimalizovat stresové situace alespoň v době gravidity, pokud je to v našich silách, ať už hovoříme o zvířatech či lidech.

12 Bibliografie

Anderson, D. K., Rhees, R. W., Fleming, D. E. 1985. Effects of prenatal stress on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (SDN-POA) of the rat brain. *Brain Research* [online]. 332 (1). 113-118. [cit. 2016-02-11]. DOI: 10.1016/0006-8993(85)90394-4. ISSN: 00068993. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0006899385903944>>

Angiolini, E., Fowden, A., Coan, P., Sandovici, I., Smith, P., Dean, W., Burton, G., Tycko, B., Reik, W., Sibley, C., Constância, M. 2006. Regulation of Placental Efficiency for Nutrient Transport by Imprinted Genes. *Placenta* [online]. 27. 98-102. [cit. 2016-02-08]. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.12.008. ISSN: 01434004. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400406000038>>

Anway, M. D., Skinner, M. K. 2008. Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine disruptors on the development of transgenerational disease. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. 16 (1). 23-25. [cit. 2016-02-22]. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60553-6. ISSN: 14726483. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648310605536>>

Arck, P. C., Hansen, P. J., Mulac Jericevic, B., Piccinni, M-P., Szekeres-Bartho, J. 2007. Progesterone During Pregnancy: Endocrine?Immune Cross Talk in Mammalian Species and the Role of Stress. *American Journal of Reproductive Immunology* [online]. 58 (3). 268-279. [cit. 2016-02-04]. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2007.00512.x. ISSN: 10467408. Dostupné z: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0897.2007.00512.x>>

Avishai-Eliner, S. 2002. Stressed-out, or in (utero)? *Trends in Neurosciences* [online]. 25 (10). 518-524. [cit. 2016-02-09]. DOI: 10.1016/S0166-2236(02)02241-5. ISSN: 01662236. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223602022415>>

Baker, P., Sibley, C. 2006. *The placenta and neurodisability*. Mac Keith Press. Distributed by Cambridge University Press. London. xi, 153 p. Clinics in developmental medicine. ISBN: 1898683441.

Bao, L., Tessier, Ch., Prigent-Tessier, A., Li, F., Buzzio, O. L., Callegari, E. A., Horseman, N. D., Gibori, G. 2007. Decidual Prolactin Silences the Expression of Genes Detrimental to Pregnancy. *Endocrinology* [online]. 148 (5). 2326-2334. [cit. 2016-02-05]. DOI: 10.1210/en.2006-1643. ISSN: 00137227. Dostupné z: <<http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/en.2006-1643>>

Bartolomucci, A. 2007. Social stress, immune functions and disease in rodents. *Frontiers in Neuroendocrinology* [online]. 28 (1). 28-49. [cit. 2016-03-01]. DOI: 10.1016/j.yfrne.2007.02.001. ISSN: 00913022. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091302207000027>>

Bayer, S. A. 1982. Changes in the total number of dentate granule cells in juvenile and adult rats: A correlated volumetric and 3H-thymidine autoradiographic study. *Experimental Brain Research* [online]. 46 (3). 315-323. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1007/BF00238626. ISSN: 00144819. Dostupné z: <<http://link.springer.com/10.1007/BF00238626>>

Belkacemi, L., Chen, C. H., Ross, M. G., Desai, M. 2009. Increased Placental Apoptosis in Maternal Food Restricted Gestations: Role of the Fas Pathway. *Placenta* [online]. 30 (9). 739-751. [cit. 2016-02-11]. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.06.003. ISSN: 01434004. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400409002021>>

Berndt, S., d'Hauterive, S. P., Blacher, S., Pequeux, Ch., Lorquet, S., Munaut, Ca., Applanat, M., Herve, M. A., Lamande, N., Corvol, P., van den Brule, F., Frankenne, F., Poutanen, M., Huhtaniemi, I., Geenen, V., Noel, A., Foidart, J-M. 2006. Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *The FASEB Journal* [online]. 20 (14). 2630-2632. [cit. 2016-02-04]. DOI: 10.1096/fj.06-5885fje. ISSN: 08926638. Dostupné z: <<http://www.fasebj.org/cgi/doi/10.1096/fj.06-5885fje>>

Bertram, C., Khan, O., Ohri, S., Phillips, D. I., Matthews, S. G., Hanson, M. A. 2008. Transgenerational effects of prenatal nutrient restriction on cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal function. *The Journal of Physiology* [online]. 586 (8). 2217-2229. [cit. 2016-02-19]. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.147967. ISSN: 00223751. Dostupné z: <<http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2007.147967>>

Beversdorf, D. Q., Manning, S. E., Hillier, A., Anderson, S. L., Nordgren, R. E., Walters, S. E., Nagaraja, H. N., Cooley, W. C., Gaelic, S. E., Bauman, M. L. 2005. Timing of Prenatal Stressors and Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* [online]. 35 (4). 471-478. [cit. 2016-02-07]. DOI: 10.1007/s10803-005-5037-8. ISSN: 01623257. Dostupné z: <<http://link.springer.com/10.1007/s10803-005-5037-8>>

Braastad, B. O., Osadchuk, L. V., Lund, G., Bakken, M. 1998. Effects of prenatal handling stress on adrenal weight and function and behaviour in novel situations in blue fox cubs (*Alopex lagopus*). *Applied Animal Behaviour Science* [online]. 57 (1-2). 157-169. [cit. 2016-02-26]. DOI:

10.1016/S0168-1591(97)00114-7. ISSN: 01681591. Dostupné z:
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168159197001147>>

Braastad, B. O. 1998. Effects of prenatal stress on behaviour of offspring of laboratory and farmed mammals. *Applied Animal Behaviour Science* [online]. 61 (2). 159-180. [cit. 2016-02-02]. DOI: 10.1016/S0168-1591(98)00188-9. ISSN: 01681591. Dostupné z:
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168159198001889>>

Brouwers, M. M. 2005. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Human Reproduction* [online]. 21 (3). 666-669. [cit. 2016-02-19]. DOI: 10.1093/humrep/dei398. ISSN: 02681161. Dostupné z: <<http://humrep.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/humrep/dei398>>

Burdge, G. C., Slater-Jefferies, J., Torrens, Ch., Phillips, E. S., Hanson, M. A., Lillycrop, K. A. 2007. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *British Journal of Nutrition* [online]. 97 (03). 435-. [cit. 2016-02-22]. DOI: 10.1017/S0007114507352392. ISSN: 00071145. Dostupné z: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114507352392>

Calabrese, E. J. 2008. Neuroscience and Hormesis: Overview and General Findings. *Critical Reviews in Toxicology* [online]. 38 (4). 249-252. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1080/10408440801981957. ISSN: 10408444. Dostupné z: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408440801981957>>

Clancy, B., Darlington, R. B., Finlay, B. L. 2001. Translating developmental time across mammalian species. *Neuroscience* [online]. 105 (1). 7-17. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1016/S0306-4522(01)00171-3. ISSN: 03064522. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452201001713>>

Clarke, A. S., Soto, A., Bergholz, T., Schneider, M. L. 1996. Maternal gestational stress alters adaptive and social behavior in adolescent rhesus monkey offspring. *Infant Behavior and Development* [online]. 19 (4). 451-461. [cit. 2016-02-26]. DOI: 10.1016/S0163-6383(96)90006-5. ISSN: 01636383. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163638396900065>>

Coe, C. L., Kramer, M., Czéh, B., Gould, E., Reeves, A. J., Kirschbaum, C., Fuchs, E. 2003. Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile Rhesus monkeys. *Biological Psychiatry* [online]. 54 (10). 1025-1034. [cit. 2016-02-07]. DOI: 10.1016/S0006-3223(03)00698-X. ISSN: 00063223. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000632230300698X>>

Coe, C. L., Lulbach, G. R., Schneider, M. L. 2002. Prenatal disturbance alters the size of the corpus callosum in young monkeys. *Developmental Psychobiology* [online]. 41 (2). 178-185. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1002/dev.10063. ISSN: 00121630. Dostupné z: <<http://doi.wiley.com/10.1002/dev.10063>>

De Jonge, F. H., Louwerse, A. L., Ooms, M. P., Evers, P., Endert, E., Van De Poll, N. E. 1989. Lesions of the SDN-POA inhibit sexual behavior of male wistar rats. *Brain Research Bulletin* [online]. 23 (6). 483-492. [cit. 2016-02-11]. DOI: 10.1016/0361-9230(89)90194-9. ISSN: 03619230. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0361923089901949>>

Donnelly, L., Campling, G. 2011. Functions of the placenta. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* [online]. 12 (3). 111-115. [cit. 2016-04-11]. DOI: 10.1016/j.mpaic.2010.11.001. ISSN:14720299. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472029910002936>>

Douglas, A. J. 2011. Mother-offspring dialogue in early pregnancy: Impact of adverse environment on pregnancy maintenance and neurobiology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [online]. 35 (5). 1167-1177. [cit. 2016-02-02]. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.024. ISSN: 02785846. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584610002903>>

Drake, A. J., Walker, B. R. 2004. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *Journal of Endocrinology* [online]. 180 (1). 1-16. [cit. 2016-02-19]. DOI: 10.1677/joe.0.1800001. ISSN: 00220795. Dostupné z: <<http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1677/joe.0.1800001>>

Fleming, D. E., Anderson, R. H., Rhees, R. W. 1986. Effects of prenatal stress on sexually dimorphic asymmetries in the cerebral cortex of the male rat. *Brain Research Bulletin* [online]. 16 (3). 395-398. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1016/0361-9230(86)90062-6. ISSN: 03619230. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0361923086900626>>

Flinn, M. V., Nepomnaschy, P. A., Muehlenbein, M. P., Ponzi, D. 2011. Evolutionary functions of early social modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis development in humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. 35 (7). 1611-1629. [cit. 2016-02-02]. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.01.005. ISSN: 01497634. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763411000091>>

Franklin, T. B., Russig, H., Weiss, I. C., Gräff, J., Linder, N., Michalon, A., Vizi, S., Mansuy, I. M. 2010. Epigenetic Transmission of the Impact of Early Stress Across Generations. *Biological Psychiatry* [online]. 68 (5). 408-415. [cit. 2016-02-19]. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.05.036. ISSN: 00063223. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322310005767>>

Garbrecht, M. R., Klein, J. M., Schmidt, T. J., Snyder, J. M. 2006. Glucocorticoid Metabolism in the Human Fetal Lung: Implications for Lung Development and the Pulmonary Surfactant System. *Biology of the Neonate* [online]. 89 (2). 109-119. [cit. 2016-02-08]. DOI: 10.1159/000088653. ISSN: 14219727. Dostupné z: <<http://www.karger.com/doi/10.1159/000088653>>

Glynn, L. M., Schetter, C. D., Wadhwa, P. D., Sandman, C. A. 2004. Pregnancy affects appraisal of negative life events. *Journal of Psychosomatic Research* [online]. 56 (1). 47-52. [cit. 2016-02-15]. DOI: 10.1016/S0022-3999(03)00133-8. ISSN: 00223999. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399903001338>>

Gordon, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J. F., Feldman, R. 2010. Oxytocin and the Development of Parenting in Humans. *Biological Psychiatry* [online]. 68 (4). 377-382. [cit. 2016-02-04]. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.02.005. ISSN: 00063223. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322310001204>>

Haig, D. 1993. Genetic Conflicts in Human Pregnancy. *The Quarterly Review of Biology* [online]. 68 (4). 495-532. [cit. 2016-03-01]. DOI: 10.1086/418300. ISSN: 00335770. Dostupné z: <<http://www.journals.uchicago.edu/doi/10.1086/418300>>

Heasman, L., Clarke, L., Firth, K., Stephenson, T., Symonds, M. E. 1998. Influence of Restricted Maternal Nutrition in Early to Mid Gestation on Placental and Fetal Development at Term in Sheep. *Pediatric Research* [online]. 44 (4). 546-551. [cit. 2016-02-11]. DOI: 10.1203/00006450-199810000-00013. ISSN: 00313998. Dostupné z: <<http://www.nature.com/doi/10.1203/00006450-199810000-00013>>

Hofman, M. A. 1997. Lifespan changes in the human hypothalamus. *Experimental Gerontology* [online]. 32 (4-5). 559-575. [cit. 2016-02-11]. DOI: 10.1016/S0531-5565(96)00162-3. ISSN: 05315565. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556596001623>>

Huizink, A. C., Bartels, M., Rose, R. J., Pulkkinen, L., Eriksson, C. J. P., Kaprio, J. 2008. Chernobyl exposure as stressor during pregnancy and hormone levels in adolescent offspring. *Journal of Epidemiology & Community Health* [online]. 62 (4). e5-e5. [cit. 2016-02-18]. DOI:

10.1136/jech.2007.060350. ISSN: 0143005x. Dostupné z:
<<http://jech.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jech.2007.060350>>

Huizink, A. C., Mulder, E. J. H., Buitelaar, J. K. 2004. Prenatal Stress and Risk for Psychopathology: Specific Effects or Induction of General Susceptibility? *Psychological Bulletin* [online]. 130 (1). 115-142. [cit. 2016-02-19]. DOI: 10.1037/0033-2909.130.1.115. ISSN: 00332909. Dostupné z:
<<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0033-2909.130.1.115>>

Huttunen, M. O. 1978. Prenatal Loss of Father and Psychiatric Disorders. *Archives of General Psychiatry* [online]. 35 (4). 429-. [cit. 2016-02-07]. DOI: 10.1001/archpsyc.1978.01770280039004. ISSN: 0003990x. Dostupné z:
<<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1978.01770280039004>>

Champagne, F. A. 2008. Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Frontiers in Neuroendocrinology* [online]. 29 (3). 386-397. [cit. 2016-02-22]. DOI: 10.1016/j.yfrne.2008.03.003. ISSN: 00913022. Dostupné z:
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091302208000095>>

Champagne, F. A., Meaney, M. J. 2007. Transgenerational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty. *Behavioral Neuroscience* [online]. 121 (6). 1353-1363. [cit. 2016-02-22]. DOI: 10.1037/0735-7044.121.6.1353. ISSN: 19390084. Dostupné z:
<<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0735-7044.121.6.1353>>

Champagne, F. A., Meaney, M. J. 2006. Stress During Gestation Alters Postpartum Maternal Care and the Development of the Offspring in a Rodent Model. *Biological Psychiatry* [online]. 59 (12). 1227-1235. [cit. 2016-02-22]. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.10.016. ISSN: 00063223. Dostupné z:
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322305013703>>

Charil, A., Laplante, D. P., Vaillancourt, C., King, S. 2010. Prenatal stress and brain development. *Brain Research Reviews* [online]. 65 (1). 56-79. [cit. 2016-02-02]. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.06.002. ISSN: 01650173. Dostupné z:
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016501731000072X>>

Chong, S., Whitelaw, E. 2004. Epigenetic germline inheritance. *Current Opinion in Genetics & Development* [online]. 14 (6). 692-696. [cit. 2016-02-22]. DOI: 10.1016/j.gde.2004.09.001. ISSN: 0959437x. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959437X04001443>>

Jabbour, H., Critchley, H. 2001. Potential roles of decidual prolactin in early pregnancy. *Reproduction* [online]. 121 (2). 197-205. [cit. 2016-02-04]. DOI: 10.1530/rep.0.1210197. ISSN: 14701626. Dostupné z: <<http://www.reproduction-online.org/cgi/doi/10.1530/rep.0.1210197>>

Johnstone, H. A., Wigger, A., Douglas, A. J., Neumann, I. D., Landgraf, R., Seckl, J. R., Russell, J. A. 2000. Attenuation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stress Responses in Late Pregnancy: Changes in Feedforward and Feedback Mechanisms. *Journal of Neuroendocrinology* [online]. 12 (8). 811-822. [cit. 2016-02-22]. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2000.00525.x. ISSN: 09538194. Dostupné z: <<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2826.2000.00525.x>>

Jones, H. E., Ruscio, M. A., Keyser, L. A., Gonzalez, C., Billack, B., Rowe, R., Hancock, C., Lambert, K. G., Kinsley, C. H. 1997. Prenatal Stress Alters the Size of the Rostral Anterior Commissure in Rats. *Brain Research Bulletin* [online]. 42 (5). 341-346. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1016/S0361-9230(96)00293-6. ISSN: 03619230. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923096002936>>

Kapoor, A., Matthews, S. G. 2008. Prenatal Stress Modifies Behavior and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Function in Female Guinea Pig Offspring: Effects of Timing of Prenatal Stress and Stage of Reproductive Cycle. *Endocrinology* [online]. 149 (12). 6406-6415. [cit. 2016-02-16]. DOI: 10.1210/en.2008-0347. ISSN: 00137227. Dostupné z: <<http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/en.2008-0347>>

Kendrick, K. M. 2000. Oxytocin, motherhood and bonding. *Experimental Physiology* [online]. 85 (s1). 111s-124s. [cit. 2016-02-04]. DOI: 10.1111/j.1469-445X.2000.tb00014.x. ISSN: 09580670. Dostupné z: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-445X.2000.tb00014.x>>

Kerzner, L. S., Stonestreet, B. S., Wu, K., Sadowska, G., Malee, M. P. 2002. Antenatal Dexamethasone: Effect on Ovine Placental 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Expression and Fetal Growth. *Pediatric Research* [online]. 52 (5). 706-712. [cit. 2016-02-15]. DOI: 10.1203/01.PDR.0000032155.66595.D0. ISSN: 00313998. Dostupné z: <<http://www.pedresearch.org/cgi/doi/10.1203/01.PDR.0000032155.66595.D0>>

King, S., Laplante, D. P. 2005. The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress* [online]. 8 (1). 35-45. [cit. 2016-02-07]. DOI: 10.1080/10253890500108391. ISSN: 10253890. Dostupné z: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10253890500108391>>

Kuzawa, C. W. 2005. Fetal origins of developmental plasticity: Are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? *American Journal of Human Biology* [online]. 17 (1). 5-21. [cit. 2016-02-22]. DOI: 10.1002/ajhb.20091. ISSN: 10420533. Dostupné z: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ajhb.20091>>

Ladyman, S. R., Augustine, R. A., Grattan, D. R. 2010. Hormone interactions regulating energy balance during pregnancy. *Journal of Neuroendocrinology* [online]. . no-no. [cit. 2016-02-04]. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2010.02017.x. ISSN: 09538194. Dostupné z: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2826.2010.02017.x>>

Laplante, D. P., Barr, R. G., Brunet, A., Galbaud du Fort, G., Meaney, M. L., Saucier, J., Zelazo, P. R., King, S. 2004. Stress During Pregnancy Affects General Intellectual and Language Functioning in Human Toddlers. *Pediatric Research* [online]. 56 (3). 400-410. [cit. 2016-02-07]. DOI: 10.1203/01.PDR.0000136281.34035.44. ISSN: 00313998. Dostupné z: <<http://www.nature.com/doi/10.1203/01.PDR.0000136281.34035.44>>

Larsen, C. M., Grattan, D. R. 2012. Prolactin, neurogenesis, and maternal behaviors. *Brain, Behavior, and Immunity* [online]. 26 (2). 201-209. [cit. 2016-02-04]. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.07.233. ISSN: 08891591. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159111004727>>

Lemaire, V., Lamarque, S., Le Moal, M., Piazza, P., Abrous, D. N. 2006. Postnatal Stimulation of the Pups Counteracts Prenatal Stress-Induced Deficits in Hippocampal Neurogenesis. *Biological Psychiatry* [online]. 59 (9). 786-792. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.11.009. ISSN: 00063223. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322305014009>>

Lunney, L. H. 1998. Compensatory placental growth after restricted maternal nutrition in early pregnancy. *Placenta* [online]. 19 (1). 105-111. [cit. 2016-02-11]. DOI: 10.1016/S0143-4004(98)90105-9. ISSN: 01434004. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400498901059>>

Mairesse, J., Lesage, J., Breton, C., Bréant, B., Hahn, T., Darnaudéry, M., Dickson, S. L., Seckl, J., Blondeau B., Vieau, D., Maccari, S., Viltart, O. 2007. Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats. *AJP: Endocrinology and Metabolism* [online]. 292 (6). E1526-E1533. [cit. 2016-02-19]. DOI: 10.1152/ajpendo.00574.2006. ISSN: 01931849. Dostupné z: <<http://ajpendo.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpendo.00574.2006>>

Matthews, S. G., Phillips, D. I. 2012. Transgenerational inheritance of stress pathology. *Experimental Neurology* [online]. 233 (1). 95-101. [cit. 2016-02-02]. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.01.009. ISSN: 00144886. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014488611000239>>

Murmu, M. S., Salomon, S., Biala, Y., Weinstock, M., Braun, K., Bock, J. 2006. Changes of spine density and dendritic complexity in the prefrontal cortex in offspring of mothers exposed to stress during pregnancy. *European Journal of Neuroscience* [online]. 24 (5). 1477-1487. [cit. 2016-02-15]. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.05024.x. ISSN: 0953816x. Dostupné z: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1460-9568.2006.05024.x>>

O'Donnell, K., O'Connor, T. G., Glover, V. 2009. Prenatal Stress and Neurodevelopment of the Child: Focus on the HPA Axis and Role of the Placenta. *Developmental Neuroscience* [online]. 31 (4). 285-292. [cit. 2016-03-15]. DOI: 10.1159/000216539. ISSN: 14219859. Dostupné z: <<http://www.karger.com/doi/10.1159/000216539>>

Painter, R. C., Roseboom, T. J., Bleker, O. P. 2005. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: An overview. *Reproductive Toxicology* [online]. 20 (3). 345-352. [cit. 2016-02-18]. DOI: 10.1016/j.reprotox.2005.04.005. ISSN: 08906238. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890623805000882>>

Piatti, V. C., Esposito, M. S., Schinder, A. F. 2006. The Timing of Neuronal Development in Adult Hippocampal Neurogenesis. *The Neuroscientist* [online]. 12 (6). 463-468. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1177/1073858406293538. ISSN: 10738584. Dostupné z: <<http://nro.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1073858406293538>>

Puder, B. A., Papka, R. E. 2005. Activation and circuitry of uterine-cervix-related neurons in the lumbosacral dorsal root ganglia and spinal cord at parturition. *Journal of Neuroscience Research* [online]. 82 (6). 875-889. [cit. 2016-02-05]. DOI: 10.1002/jnr.20690. ISSN: 03604012. Dostupné z: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jnr.20690>>

Reece, W. O. 2011. *Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat*. 1. české vyd. Grada. Praha. 473 s. ISBN: 9788024732824.

Rice, D., Barone, S. 2000. Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Humans and Animal Models. *Environmental Health Perspectives* [online]. 108 (s3). 511-533. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1289/ehp.00108s3511. ISSN: 00916765. Dostupné z: <<http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.00108s3511>>

Rosenthal, M. D., Albrecht, E. D., Pepe, G. J. 2001. Developmental maturation of primate placental trophoblast: placental cytosolic and secretory phospholipase A2 expression after estrogen suppression of baboons. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* [online]. 66 (3). 155-163. [cit. 2016-02-11]. DOI: 10.1016/S0090-6980(01)00157-5. ISSN: 10988823. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090698001001575>>

Seress, L., Ábrahám, H., Tornóczky, T., Kosztolányi, G. 2001. Cell formation in the human hippocampal formation from mid-gestation to the late postnatal period. *Neuroscience* [online]. 105 (4). 831-843. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1016/S0306-4522(01)00156-7. ISSN: 03064522. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452201001567>>

Sheikhi, A. K., Tayade, C., Paffaro, V. A., Croy, B. A. 2007-12-1. Are Natural Killer Cells Distributed in Relationship to Nerve Fibers in the Pregnant Mouse Uterus? *Pakistan Journal of Biological Sciences* [online]. 10 (17). 2885-2889. [cit. 2016-02-05]. DOI: 10.3923/pjbs.2007.2885.2889. ISSN: 10288880. Dostupné z: <<http://www.scialert.net/abstract/?doi=pjbs.2007.2885.2889>>

Scharf, M. I. R. I. 2007. Long-term effects of trauma: Psychosocial functioning of the second and third generation of Holocaust survivors. *Development and Psychopathology* [online]. 19 (02). -. [cit. 2016-02-19]. DOI: 10.1017/S0954579407070290. ISSN: 09545794. Dostupné z: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0954579407070290>

Schneider, M. L. 1992. The effect of mild stress during pregnancy on birthweight and neuromotor maturation in rhesus monkey infants (*Macaca mulatta*). *Infant Behavior and Development* [online]. 15 (4). 389-403. [cit. 2016-02-26]. DOI: 10.1016/0163-6383(92)80009-J. ISSN: 01636383. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/016363839280009J>>

Schneider, M., Coe, C. 1993. Repeated Social Stress during Pregnancy Impairs Neuromotor Development of the Primate Infant. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* [online]. 14 (2). 81-87. [cit. 2016-02-07]. DOI: 10.1097/00004703-199304000-00002. ISSN: 0196206x. Dostupné z: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004703-199304000-00002>>

Schwarz, J. M., McCarthy, M. M. 2008. Steroid-induced sexual differentiation of the developing brain: multiple pathways, one goal. *Journal of Neurochemistry* [online]. 105 (5). 1561-1572. [cit.

2016-02-15]. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05384.x. ISSN: 00223042. Dostupné z: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-4159.2008.05384.x>>

Sigal, J. J., Weinfeld, M. 2001. Do Children Cope Better Than Adults with Potentially Traumatic Stress? A 40-Year Follow-Up of Holocaust Survivors. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes* [online]. 64 (1). 69-80. [cit. 2016-02-19]. DOI: 10.1521/psyc.64.1.69.18236. ISSN: 00332747. Dostupné z: <<http://guilfordjournals.com/doi/abs/10.1521/psyc.64.1.69.18236>>

Storm, J. J., Lima, S. L. 2010. Mothers Forewarn Offspring about Predators: A Transgenerational Maternal Effect on Behavior. *The American Naturalist* [online]. 175 (3). 382-390. [cit. 2016-02-22]. DOI: 10.1086/650443. ISSN: 00030147. Dostupné z: <<http://www.journals.uchicago.edu/doi/10.1086/650443>>

Suchecki, D., Neto, J. P. 1991. Prenatal stress and emotional response of adult offspring. *Physiology & Behavior* [online]. 49 (3). 423-426. [cit. 2016-02-26]. DOI: 10.1016/0031-9384(91)90259-Q. ISSN: 00319384. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/003193849190259Q>>

Svennersten-Sjaunja, K., Olsson, K. 2005. Endocrinology of milk production. *Domestic Animal Endocrinology* [online]. 29 (2). 241-258. [cit. 2016-02-04]. DOI: 10.1016/j.domaniend.2005.03.006. ISSN: 07397240. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0739724005000937>>

Szuran, T., Zimmermann, E., Welzl, H. 1994. Water maze performance and hippocampal weight of prenatally stressed rats. *Behavioural Brain Research* [online]. 65 (2). 153-155. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1016/0166-4328(94)90100-7. ISSN: 01664328. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0166432894901007>>

Szuran, T. F., Pliška, V., Pokorná, J., Welzl, H. 2000. Prenatal stress in rats: effects on plasma corticosterone, hippocampal glucocorticoid receptors, and maze performance. *Physiology & Behavior* [online]. 71 (3-4). 353-362. [cit. 2016-02-09]. DOI: 10.1016/S0031-9384(00)00351-6. ISSN: 00319384. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938400003516>>

Szyf, M., Weaver, I. C. G., Champagne, F. A., Diorio, J., Meaney, M. J. 2005. Maternal programming of steroid receptor expression and phenotype through DNA methylation in the rat. *Frontiers in Neuroendocrinology* [online]. 26 (3-4). 139-162. [cit. 2016-02-22]. DOI: 10.1016/j.yfrne.2005.10.002. ISSN: 00913022. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091302205000476>>

Takahashi, L. K., Baker, E. W., Kalin, N. H. 1990. Ontogeny of behavioral and hormonal responses to stress in prenatally stressed male rat pups. *Physiology & Behavior* [online]. 47 (2). 357-364. [cit. 2016-02-26]. DOI: 10.1016/0031-9384(90)90154-V. ISSN: 00319384. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/003193849090154V>>

Toufexis, D. J. 2004. Progesterone Attenuates Corticotropin-Releasing Factor-Enhanced But Not Fear-Potentiated Startle via the Activity of Its Neuroactive Metabolite, Allopregnanolone. *Journal of Neuroscience* [online]. 24 (45). 10280-10287. [cit. 2016-02-04]. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1386-04.2004. ISSN: 02706474. Dostupné z: <<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.1386-04.2004>>

Ulupinar, E., Yucel, F. 2005. Prenatal stress reduces interneuronal connectivity in the rat cerebellar granular layer. *Neurotoxicology and Teratology* [online]. 27 (3). 475-484. [cit. 2016-02-11]. DOI: 10.1016/j.ntt.2005.01.015. ISSN: 08920362. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0892036205000279>>

Uno, H., Eisele, S., Sakai, A., Shelton, S., Baker, E., DeJesus, O., Holden, J. 1994. Neurotoxicity of Glucocorticoids in the Primate Brain. *Hormones and Behavior* [online]. 28 (4). 336-348. [cit. 2016-02-09]. DOI: 10.1006/hbeh.1994.1030. ISSN: 0018506x. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0018506X84710300>>

Uno, H., Lohmiller, L., Thieme, C., Kemnitz, J. W., Engle, M. J., Roecker, E. B., Farrell, P. M. 1990. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Developmental Brain Research* [online]. 53 (2). 157-167. [cit. 2016-02-10]. DOI: 10.1016/0165-3806(90)90002-G. ISSN: 01653806. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/016538069090002G>>

Vatten, L. J., Skjærven, R. 2004. Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early Human Development* [online]. 76 (1). 47-54. [cit. 2016-02-15]. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2003.10.006. ISSN: 03783782. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378378203001695>>

Velazquez-Moctezuma, J., Salazar, E. D., Cruz Rueda, M. L. 1993. The effect of prenatal stress on adult sexual behavior in rats depends on the nature of the stressor. *Physiology & Behavior* [online]. 53 (3). 443-448. [cit. 2016-02-26]. DOI: 10.1016/0031-9384(93)90137-5. ISSN: 00319384. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0031938493901375>>

von Borell, E. 1995. Neuroendocrine integration of stress and significance of stress for the performance of farm animals. *Applied Animal Behaviour Science* [online]. 44 (2-4). 219-227. [cit. 2016-02-07]. DOI: 10.1016/0168-1591(95)00615-Y. ISSN: 01681591. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/016815919500615Y>>

Wadhwa, P. D., Garite, T. J., Porto, M., Glynn, L., Chicz-DeMet, A., Dunkel-Schetter, C., Sandman, C. A. 2004. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: A prospective investigation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 191 (4). 1063-1069. [cit. 2016-02-08]. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.06.070. ISSN: 00029378. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937804006854>>

Ward, H., Johnson, E. A., Salm, A. K. Effects of prenatal stress on defensive withdrawal behavior and corticotropin releasing factor systems in rat brain. *Physiology & Behavior* [online]. 70 (3-4). 359-366. [cit. 2016-02-09]. DOI: 10.1016/S0031-9384(00)00270-5. ISSN: 00319384. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938400002705>>

Watson, J. B., Mednick, S. A., Huttunen, M., Wang, X. 1999. Prenatal teratogens and the development of adult mental illness. *Development and Psychopathology* [online]. 11 (3). 457-466. [cit. 2016-02-07]. DOI: 10.1017/S0954579499002151. ISSN: 09545794. Dostupné z: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0954579499002151>

Welberg, L. A. M., Thrivikraman, K. V., Plotsky, P. M. 2005. Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *Journal of Endocrinology* [online]. 186 (3). R7-R12. [cit. 2016-02-08]. DOI: 10.1677/joe.1.06374. ISSN: 00220795. Dostupné z: <<http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1677/joe.1.06374>>

Williams, M. T., Hennessy, M. B., Davis, H. N. 1998. Stress During Pregnancy Alters Rat Offspring Morphology and Ultrasonic Vocalizations. *Physiology & Behavior* [online]. 63 (3). 337-343. [cit. 2016-02-26]. DOI: 10.1016/S0031-9384(97)00428-9. ISSN: 00319384. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938497004289>>

Yehuda, R., Bierer, L. M., Andrew, R., Schmeidler, J., Seckl, J. R. 2009. Enduring effects of severe developmental adversity, including nutritional deprivation, on cortisol metabolism in aging Holocaust survivors. *Journal of Psychiatric Research* [online]. 43 (9). 877-883. [cit. 2016-02-18]. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.12.003. ISSN: 00223956. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395608002689>>

Yehuda, R., Engel, S. M., Brand, S. R., Seckl, J., Marcus, S. M., Berkowitz, G. S. 2005. Transgenerational Effects of Posttraumatic Stress Disorder in Babies of Mothers Exposed to the World Trade Center Attacks during Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 90 (7). 4115-4118. [cit. 2016-02-18]. DOI: 10.1210/jc.2005-0550. ISSN: 0021972x. Dostupné z: <<http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2005-0550>>