

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Teoretická a evoluční biologie



Ing. Jana Benešová

Faktory ovlivňující nevolnost a disgust v těhotenství

Factors affecting nausea and disgust in pregnancy

Diplomová práce

Vedoucí práce: RNDr. Šárka Kaňková, Ph.D.

Praha, 2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 23.4. 2021

.....

Touto cestou bych chtěla velmi poděkovat své školitelce RNDr. Šárce Kaňkové, Ph.D. za to, že s trpělivostí a vstřícností vedla tuto práci, děkuji jí zejména za její odborné rady a přátelský přístup. Poděkování patří také Mgr. Janě Hlaváčové za její cenné rady a ochotu tyto rady kdykoliv poskytnout.

Abstrakt

Těhotenství je provázeno velkými hormonálními a imunitními změnami. Tyto změny souvisí mimo jiné i s adaptací organismu ženy vedoucí k ochraně vyvíjejícího se plodu před poškozením. Podobnou adaptivní funkci plní například těhotenské nevolnosti nebo aktivace behaviorálního imunitního systému prostřednictvím zvýšené míry znechucení. Oba tyto fenomény byly pozorovány ve zvýšené míře na počátku těhotenství, kdy je plod nejzranitelnější. Cílem této práce bylo analyzovat na dvou nezávislých souborech dat souvislosti mezi znechucením a nevolnostmi u těhotných žen a hledat případné společné fyziologické mechanismy. Přestože výsledky analýz nebyly na obou souborech konzistentní, naznačily, že by mohla existovat pozitivní korelace mezi znechucením a nevolnostmi v průběhu těhotenství, a dokonce že míra znechucení na počátku těhotenství predikuje intenzitu nevolností ve třetím trimestru těhotenství. Složitost studované problematiky, která je diskutována v této práci, ovšem podpořil fakt, že hladiny biochemických markerů ze screeningu vrozených vývojových vad měly u obou studovaných proměnných opačný účinek, nižší hladiny byly spojeny se zvýšeným znechucením a zároveň se sníženou mírou nevolností. Důležitým faktorem, který má pravděpodobně vliv na míru znechucení či nevolností, je také parita. Fyziologické mechanismy stojící za oběma fenomény budou tedy pravděpodobně mnohem komplexnější, než se předpokládalo. Získané výsledky umožní lépe porozumět souvislostem mezi mechanismy, které by mohly být příčinou zvýšené míry znechucení či nevolností v těhotenství. Výsledky mimo jiné generují další výzkumné hypotézy, které bude nutné v budoucím výzkumu otestovat.

Klíčová slova

těhotenská nevolnost, znechucení, PAPP-A, hCG, hypotéza kompenzační profylaxe, parita

Abstract

Pregnancy is accompanied by big hormonal and immune changes. These changes are related to the adaptation of a woman's organism that leads to the protection of the developing fetus against damages. Pregnancy nausea or activation of the behavioural immune system through increase in disgust are other similar adaptations. Both phenomena were observed at a higher rate at the beginning of pregnancy when the fetus is the most vulnerable. Based on two independent data sets this thesis aims to analyse interdependencies among disgust and nausea in pregnant women and seek possible physiological mechanisms in common. Although, the results of the analyses were not consistent among both sets of data, they showed that there is a possible positive correlation between disgust and nausea during pregnancy and even that the rate of disgust at the beginning of pregnancy predicts the intensity of nausea during the third trimester of pregnancy. The complexity of the studied issue was further increased by the fact that the level of biochemical markers from a screening of developmental defects had an opposite effect among both studied variables, lower levels were linked to higher disgust and at the same time to lower level of nausea. Also, parity is another important factor that probably influences the level of disgust and nausea. The physiological mechanism influencing both disgust and nausea is probably more complex than it predicted. The results obtained of this study will help to better understand the connection between mechanisms that could cause an increased level of disgust or nausea during pregnancy. Moreover, the results generate further scientific hypotheses which would need to be tested in future research.

Key words

pregnancy nausea, disgust, PAPP-A, hCG, compensatory prophylaxis hypothesis, parity

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Literární přehled.....	2
2.1	Těhotenství	2
2.1.1	Hormonální změny	2
2.1.2	Změna imunitních funkcí	5
2.2	Těhotenské nevolnosti	7
2.2.1	Původ těhotenských nevolností.....	7
2.2.2	Proximální příčiny.....	10
2.2.3	Faktory ovlivňující těhotenské nevolnosti	11
2.3	„Disgust“ neboli znechucení	12
2.3.1	Okruhy spouštěčů znechucení.....	13
2.3.2	Reakce organismu na disgust	15
2.3.3	Hypotéza kompenzační behaviorální profylaxe.....	15
2.3.4	Disgust v těhotenství	16
3	Cíle práce	20
3.1	Hlavní cíle.....	20
3.1.1	Vliv hCG a PAPP-A na znechucení v těhotenství a těhotenskou nevolnost.....	20
3.1.2	Vliv pohlaví dítěte na znechucení v těhotenství a těhotenskou nevolnost.....	21
3.2	Vedlejší cíle	21
3.3	Shrnutí všech cílů práce.....	22
4	Metodika	23
4.1	Soubor osob	23
4.2	Design projektu.....	25
4.3	Dotazníky.....	26
4.3.1	INVR.....	26
4.3.2	DS-R.....	28
4.4	Statistické zpracování dat	29
5	Výsledky	31
5.1	Deskriptivní výsledky.....	31
5.1.1	Soubor dat	31
5.1.2	Výsledné skóry disgustu, nevolností a hladiny biomarkerů.....	32

5.2	Hlavní analýzy	34
5.2.1	Vliv parity na znechucení a těhotenskou nevolnost	34
5.2.2	Souvislost mezi znechucením a těhotenskou nevolností.....	35
5.2.3	Vliv věku na znechucení a těhotenskou nevolnost.....	41
5.2.4	Vliv pohlaví potomka na znechucení a těhotenskou nevolnost	42
5.3	Explorační analýzy	44
5.3.1	Vliv způsobu početí na znechucení a těhotenskou nevolnost	44
5.3.2	Vliv vzdělání na znechucení a těhotenskou nevolnost.....	45
5.3.3	Vliv kouření na znechucení a těhotenskou nevolnost	46
5.3.4	Path analýza.....	47
6	Diskuze	48
6.1	Rozdíly z deskriptivních výsledků	48
6.2	Vliv parity na znechucení a těhotenskou nevolnost	49
6.3	Souvislost mezi znechucením a těhotenskou nevolností.....	50
6.4	Vliv hCG a PAPP-A na znechucení a těhotenskou nevolnost.....	52
6.5	Vliv věku na znechucení a těhotenskou nevolnost	54
6.6	Vliv pohlaví potomka na znechucení a těhotenskou nevolnost.....	55
6.7	Vliv vzdělání a kouření na znechucení a těhotenskou nevolnost	56
6.8	Změny znechucení u jednotlivých podškál	58
7	Závěr	59
8	Seznam použité literatury.....	62
9	Seznam použitých zkratk	83
10	Přílohy	85

1 Úvod

Disgust neboli znechucení či odpor je jednou ze základních emocí a řada autorů ho dnes považuje za důležitou adaptivní součást systému primární ochrany organismu před nákazami (Curtis and Biran, 2001). Vzhledem k tomu, že chování související se znechucením zahrnuje určité náklady, jako je například energie potřebná k vyhýbání se potenciálním patogenům nebo specifické fyziologické reakce, bylo navrženo, že by se zvýšený disgust měl vyskytovat v případě potřeby intenzivnější ochrany, například v souvislosti se sníženou imunokompetencí jedince (Fessler and Navarrete, 2003). Takovým případem by mohlo být i těhotenství (Fessler et al., 2005), které je provázeno hormonálními změnami, s kterými souvisí i změny některých mateřských imunitních mechanismů. Tyto změny by však mohly mít za následek zvýšení náchylnosti vůči některým patogenům (Jamieson et al., 2006). Jak ale ukázal nedávný výzkum, imunitní systém je v těhotenství velmi aktivní a při styku s infekčními patogeny vyvolává silnou imunitní odpověď (Racicot et al., 2014). Proto by zvýšená míra disgustu v těhotenství měla souviset spíše s nedostatečnou aktivací imunitního systému. Zároveň bývá u některých žen těhotenství provázeno těhotenskou nevolností, která představuje další formu adaptivní ochrany matky i plodu.

Těhotenské nevolnosti postihují více než dvě třetiny žen (Gadsby et al., 1993) a přetrvávají většinou pouze v prvním trimestru těhotenství (Lacroix et al., 2000), což je nejrizikovější období z pohledu vývoje plodu. Nevolnosti bývají vyvolávány nejčastěji potravinami, které jsou potenciálně nebezpečné, například maso a patogenní mikroorganismy v něm ukryté, zelenina s případnými toxiny, nebo také alkohol (Little and Hook, 1979; Wiegel et al., 2011). Takové nevolnosti jsou fyziologické a naznačují správný průběh těhotenství, což podporují i studie, ve kterých bylo pozorováno, že u těhotných žen s nevolnostmi jsou méně časté potraty nebo předčasné porody (Czeizel and Puhó, 2004; Hinkle et al., 2016)

Vzhledem k tomu, že zvýšený disgust i těhotenské nevolnosti byly pozorovány ve větší míře na počátku těhotenství a jsou asociovány se změnami hladin některých hormonů, například progesteronu (Fleischman and Fessler, 2011; Lagiou et al., 2003; Masson et al., 1985), cílem této práce bylo hledat souvislosti mezi disgustem a těhotenskými nevolnostmi, jejich evolučním významem a proximátními příčinami.

2 Literární přehled

2.1 Těhotenství

Těhotenství neboli gravidita je v životě ženy unikátním obdobím, které v ideálním případě trvá přibližně 280 dní. Tento údaj se vztahuje k dohodnuté koncepci počítat délku těhotenství od prvního dne poslední menstruace, věk potomka se v tomto případě nazývá gestační stáří. Nicméně skutečná délka těhotenství je přibližně o dva týdny kratší, tj. 266 dní, jelikož k oplození dochází až v době ovulace, v tomto případě mluvíme o embryonálním či fetálním stáří. V předložené práci budou časové údaje o délce těhotenství odpovídat gestačnímu věku.

Jelikož musí nastávající matka vynakládat nemalé investice po celou dobu trvání gravidity, a ještě poměrně dlouho po porodu (např. v podobě laktace) (Trivers, 1972), optimální reprodukční strategií je investovat pouze do „kvalitního“ potomka s vysokou šancí na přežití a následné rozmnožení. Významné role v procesech, které rozhodují o přijetí či potracení zárodku, hrají hormony a imunitní systém. Právě v průběhu těhotenství lze pozorovat výrazné změny jak hladin některých specifických hormonů, tak změny v imunomodulaci. Tyto změny také souvisí s adaptivními mechanismy, které jsou v těhotenství důležité pro účinnou protekci embrya či plodu. V následující kapitole budou představeny hormony, které úzce souvisí s předmětem studia této diplomové práce.

2.1.1 Hormonální změny

Lidský choriový gonadotropin (hCG, human chorionic gonadotropin) je hormon, chemickou podstatou glykoprotein, produkováný syncytiotrofoblastem placenty. Bylo prokázáno, že regulace sekrece hCG souvisí s uvolněním placentálního hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH, gonadotropin-releasing hormone) (Barnea and Kaplan, 1989). Jeho koncentrace se dramaticky zvyšuje téměř celý první trimestr, poté výrazně klesne a v průběhu druhého i třetího trimestru je jeho hladina téměř konstantní. Maximálních hodnot koncentrace dosahuje v 10. týdnu těhotenství (Hay, 1988). Toto kolísání hladin má spojitost s primární funkcí hCG, kterou je stimulace růstu žlutého tělíska a díky tomu udržování jeho biosyntetické aktivity, tedy produkci estrogenů a progesteronu (Hanson et al, 1971; Tal et al., 2000). Zajišťuje tedy sekreci progesteronu v době, kdy tuto roli ještě nemůže plnit placenta. Podílí se na stimulaci angiogeneze (tj. novotvorba krevních kapilár) ve vaječnicích díky zvýšené

proliferaci vaskulárních endoteliálních buněk a zvýšené expresi angiogenních faktorů, například vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF, vascular endothelial growth factor) (Berndt et al., 2006, Wulff et al., 2001). Důležitý je supresivní účinek hCG na buněčnou imunitu, díky kterému je zvýšena tolerance mateřského imunitního systému vůči cizorodému zárodku. Dochází k tomu více mechanismy, například zvýšením proliferace děložních NK-buněk (uNK, uterine natural killer) (Kane et al., 2009), nebo skrze sníženou proliferaci a aktivaci T lymfocytů (Bansal et al., 2012) a tím inhibici produkce některých cytokinů, například interleukinu 2 (IL-2) (Xiao, 2015).

V prenatalní diagnostice se koncentrace hCG (v moči a krevním séru) používá jako hlavní marker kontroly kvality zárodku, slouží především ke zjišťování vrozených vývojových vad (Hájek et al., 2000). Normální hladiny hCG v průběhu těhotenství jsou znázorněny v tabulce 1 (American Pregnancy Association, 2020). Příliš nízké nebo příliš vysoké koncentrace hCG mohou značit nesprávný průběh těhotenství a mohou být spojené s různými patofyziologickými stavy. Například nižší, než průměrné koncentrace hCG na konci prvního trimestru jsou spojovány s nižší porodní hmotností dítěte (Berjaktarovic et al., 2017), s vyšším rizikem potratu (Goetzel et al., 2004), časně preeklampsie (Keikkala et al., 2013) nebo ektopickým těhotenstvím (Barnhart, 2009; Hajenius et al., 1995). I vyšší koncentrace mohou být spojeny s patofyziologiemi, ukazuje se, že vyšší naměřené koncentrace sérového hCG v druhém trimestru těhotenství korelují s vyšším rizikem výskytu preeklampsie (Berjaktarovic et al., 2019), zatímco v prvním trimestru jsou jeho zvýšené hladiny spojeny s vyšším výskytem Downova syndromu (Brambati et al., 1994).

Tab. 1: Koncentrace hCG v průběhu těhotenství. Délka těhotenství je udávána v týdnech gestačního věku, tj. doba od prvního dne poslední menstruace

3. týden	5–50 mIU/mL
4. týden	5–426 mIU/mL
5. týden	18–7,340 mIU/mL
6. týden	1,080–56,500 mIU/mL
7.-8. týden	7,650–229,000 mIU/mL
9.-12. týden	25,700–288,000 mIU/mL
13.-16. týden	13,300–254,000 mIU/mL
17.-24. týden	4,060–165,400 mIU/mL
25.-40. týden	3,640–117,000 mIU/mL

Progesteron je steroidní hormon, který je produkován buňkami žlutého tělíska (corpus luteum) a v případě otěhotnění se tak děje až do 4. měsíce těhotenství, kdy pokračuje již dostatečná syntéza progesteronu pouze placentou (Sadler, 2011).

Progesteron má velký význam jak v těhotenství, tak i v celém menstruačním cyklu. Nejvyšší hladiny progesteronu (mimo těhotenství) se vyskytují během luteální (sekreční) fáze cyklu, kdy je progesteron vylučován z corpus luteum (Hatcher and Namnoum, 2004), toto období je významné, co se týče příprav těla na potenciální těhotenství. Právě kvůli možné implantaci blastocysty dochází v této fázi k imunomodulaci, která představuje adaptaci mateřského imunitního systému k tomu, aby nenapadl semialogenní blastocystu a toleroval tak přítomnost cizorodého otcovského genetického materiálu. Nicméně v důsledku navození této tolerance se u žen v této fázi vyskytuje větší náchylnost k infekcím (Fessler, 2001).

V těhotenství se progesteron podílí na zabránění silné mateřské imunitní odpovědi proti plodu tím, že potlačuje specifické složky imunitního systému a zároveň má pozitivní účinky na některé jeho nespecifické složky, což lze považovat za kompenzační mechanismy k udržení účinnosti celého imunitního systému (Scheibl and Zerbe, 2000). V přítomnosti progesteronu dochází ke zvýšení počtu progesteronových receptorů na lymfocytech (Roussev et al., 1993), které poté společně s deciduálními buňkami CD56⁺ produkují blokující faktor PIBF (progesterone-induced blocking factor) (Szekeres-Bartho et al., 1985; Faust et al., 1999), ten má pozitivní účinky na udržení úspěšného těhotenství (Szekeres-Bartho et al., 1995b). Jeho hladiny jsou významně zvýšené v prvním trimestru těhotenství a také v luteální fázi cyklu (Check et al., 1996). Protektivní působení progesteronu a PIBF je zprostředkováno zaprvé snížením aktivity NK buněk (Szekeres-Bartho et al., 1989; Szekeres-Bartho et al., 1999) a zadruhé působením na sekreci cytokinů lymfocyty (Szekeres-Bartho et al., 1995a). PIBF způsobuje zvýšenou produkci protizánětlivých interleukinů, jako je například IL-3, IL-4 nebo IL-10 a zároveň snižuje produkci prozánětlivých cytokinů, mezi které patří interferon- γ (IFN- γ), tumor nekrotizující faktor (TNF), nebo interleukin IL-2 (Raghupathy et al., 2000; Szekeres-Bartho and Wegmann, 1996). A jelikož Th-2 lymfocyty mají pozitivní vliv na B lymfocyty, čímž podporují protilátkovou odpověď a Th-1 lymfocyty naopak podporují buněčnou (cytotoxickou) imunitu, je nasnadě se domnívat, že ovlivnění jejich poměru ve prospěch Th-2 vede ke správnému průběhu těhotenství (Druckmann and Druckmann, 2005).

Testosteron se řadí mezi hormony steroidní povahy a je nejdůležitějším androgenem u samců. Jeho syntéza probíhá převážně v Leydigových buňkách varlat a také v buňkách nadledvinek. Je

důležitou součástí reprodukce, jelikož je nezbytný pro proces spermatogeneze a rozvoj sekundárních pohlavních znaků u mužů (O'Shaughnessy and Fowler, 2014). V průběhu těhotenství se mateřská koncentrace testosteronu výrazně zvyšuje (Bammann et al., 1980) a jelikož má testosteron také vliv na imunitní systém, jehož aktivitu potlačuje (Folstad and Karter, 1992), mohl by být spoluzodpovědný za zmíněnou imunomodulaci v těhotenství. V souvislosti s imunitním systémem bylo také pozorováno, že jedinci s vyšší hladinou testosteronu se častěji nakazí různými chorobami (James, 2013). A vyšší hladiny testosteronu v těhotenství jsou také spojovány s nižší produkcí IgE u potomků mužského pohlaví (Shaheen et al., 2006).

Kortizol je steroidní hormon, který se řadí mezi glukokortikoidy, jejichž syntéza probíhá v kůře nadledvin. Je to hlavní stresový hormon a hraje významnou roli v metabolismu živin. Mimo jiné má také imunosupresivní efekt (Siiteri et al., 1977). V průběhu těhotenství se u žen koncentrace kortizolu zvyšuje (Carr et al., 1981) a bylo zjištěno, že vyšší hladiny kortizolu v těhotenství souvisí s nižší porodní hmotností novorozence (Bolten et al., 2011).

Je zde důležité zmínit ještě další látku, která nemá hormonální povahu, nicméně je jedním z nejdůležitějších biochemických markerů vrozených vývojových vad v těhotenství. Jedná se o glykoprotein **PAPP-A** (Pregnancy-associated plasma protein A), který je produkován syncytiotrofoblastem placenty (Guibourdenche et al., 2003). Jelikož je PAPP-A proteáza specifická pro inzulinu podobný růstový faktor vázající protein 4 (IGFBP-4) (Lawrence et al., 1999) a vazba IGFBPs inhibuje biologickou dostupnost IGF (inzulinu podobný růstový faktor), který má významný vliv na fetoplacentární růst (Baker et al., 1993; Constância et al., 2002), může být právě proteolytická aktivita PAPP-A zvyšující dostupnost IGF mechanismem důležitým pro správný průběh těhotenství. Obecně je nízká hladina PAPP-A asociována s předčasným porodem, nízkou porodní hmotností nebo potratem (Barrett et al., 2008; Peterson and Simhan, 2008). A bylo zjištěno, že jeho nízké hladiny v prvním trimestru těhotenství mohou značit přítomnost plodu s Downovým syndromem (Muller et al., 1993).

2.1.2 Změna imunitních funkcí

Již po dlouhou dobu je známo, že v průběhu těhotenství dochází ke specifickým změnám ve fungování mateřského imunitního systému. V roce 1953 svou esejí Peter Medawar, nositel Nobelovy ceny, položil základy celé reprodukční imunologii, kde z imunologického hlediska srovnával antigenně cizí plod v mateřském organismu s transplantátem (Billington, 2003).

Z tohoto srovnání je již zjevné, že je potřeba tlumit mateřský imunitní systém, aby nenapadal semialogenní plod (Billingham et al., 1953).

Jak již bylo popsáno výše, hlavním imunosupresorem v těhotenství je progesteron, který má významný vliv na Th lymfocyty (viz kapitola 2.1.1). Ve studii, prováděné jak na myších i na lidech, bylo vychýlení poměru Th1 / Th2 ve prospěch Th1 buněk považováno za hlavní příčinu neúspěšného těhotenství (Raghupathy, 1997). Relevantnost zmiňovaných účinků podporuje fakt, že v průběhu těhotenství dochází ke změnám v symptomatologii některých autoimunitních onemocnění. Například u revmatoidní artritidy, která je spojena s příliš nízkou produkcí Th2 cytokinů, dochází v průběhu těhotenství ke zmírnění jejich projevů (Østensen et al., 1983). A naopak u onemocnění systémový lupus erythematoses, které je charakterizované patologicky vysokou produkcí Th2 cytokinů, dochází v těhotenství ke zhoršení jeho příznaků (Rubbert et al., 1992).

Stav a procesy v imunitním systému v průběhu celého těhotenství jsou však mnohem komplexnější. Existuje řada důkazů, že ženy nejsou v těhotenství imunosuprimované, ale jedná se spíše o jedinečnou modulaci jejich imunitního stavu (Mor and Cardenas, 2010). Collins et al. (2009) poukazují na to, že je nesprávné srovnávat reakci mateřského imunitního systému vůči plodu s reakcí imunitních buněk vůči transplantátu. Autoři popisují odlišnou reakci deciduálních dendritických buněk (DC, dendritic cell) na semialogenní plod oproti reakci jiných tkáňových DC na transplantovaný orgán. V současné době tedy výzkumy ukazují, že v období časného těhotenství dochází k aktivaci složité sítě různých faktorů souvisejících s imunitou (Peterson et al., 2020). Co se týče poměru Th1/Th2 lymfocytů, tedy přítomnosti zánětlivého prostředí, záleží také na stádiu těhotenství. Protože celá aktivita cytokinové sítě je komplikovanější, je těhotenství rozdělováno na tři imunologické fáze, v průběhu kterých se imunitní systém matky chová odlišně (Mor, 2008). Potenciálně škodlivé Th1 cytokiny mohou hrát ve skutečnosti důležité role v počátku embryonálního vývoje a poté během porodu (Granot et al., 2012; Mor et al., 2011), zatímco Th2 jsou při normálním průběhu těhotenství zvýšené ve druhém a třetím trimestru (Saito et al., 1999).

Při reakcích imunitního systému je běžné, že nedostatečnou funkci některé z jeho složek dokáže částečně zastoupit složka jiná. To můžeme sledovat právě během těhotenství, kdy dochází k potlačení buněčně zprostředkované imunitní odpovědi a následného zvýšení humorální imunity, což způsobuje zmiňovaný posun poměru Th1 a Th2. Lze tedy předpokládat, že snížení

funkce zprostředkované Th1 je kompenzováno jinými mechanismy, které jsou zprostředkované Th2.

2.2 Těhotenské nevolnosti

Ještě v relativně nedávných dobách se předpokládalo, že výskyt těhotenských nevolností značí přítomnost nějaké patologie, a tedy nesprávný průběh těhotenství. U malého procenta těhotných žen (přibližně 1 %) opravdu dochází k velmi intenzivním nevolnostem a zvracení (Einarson et al., 2013), které mohou trvat velmi dlouho, tento stav se nazývá hyperemesis gravidarum a může mít v neléčených případech i fatální následky (Broussard and Richter, 1998). Nicméně postupem času se ukázalo, že do určité míry jsou těhotenské nevolnosti fyziologické a začal intenzivnější výzkum jejich významu. Již v sedmdesátých letech poukázali Little and Hook (1979) na skutečnost, že těhotenské nevolnosti mohou chránit vyvíjející se plod, a to konkrétně před užíváním alkoholu a tabáku, jež mají teratogenní účinky. Tuto teorii podporuje i fakt, že u žen, které mají nevolnosti, dochází procentuálně méně často k úmrtí plodu (Hinkle et al., 2016), předčasnému porodu (Czeizel and Puhó, 2004) a zároveň hmotnost jejich dětí při porodu je vyšší (Tierson et al., 1986; Weigel and Weigel, 1989a). Dokonce ty ženy, které mají vážnější projevy nevolností, tedy jsou doprovázeny zvracením, mají signifikantně nižší riziko potratu oproti ženám s mírnějšími příznaky (Wiegel and Wiegel, 1989b). To podpořily i výsledky z další studie, které ukazují, že absence symptomů spojených s těhotenskými nevolnostmi byla spojena se zvýšeným rizikem samovolného potratu (Chan et al., 2010). Dále bylo zjištěno, že u potomků žen se závažnějšími těhotenskými nevolnostmi (tj. začaly dříve, vyskytovaly se častěji a trvaly déle), bylo nižší riziko výskytu vrozené srdeční vady (Boneva et al., 1999). I přesto, že zmiňované novorozenecké výsledky jsou u potomků žen s těhotenskou nevolností příznivější, mají tyto ženy v průběhu těhotenství větší pravděpodobnost výskytu jiných komplikací, například proteinurie, vysokého krevního tlaku nebo preeklampsie (Chortatos et al., 2015).

2.2.1 Původ těhotenských nevolností

Těhotenské nevolnosti se vyskytují přibližně u 70 % žen (Einarson et al., 2013), přičemž asi u poloviny těhotných žen jsou doprovázeny zvracením (Gadsby et al., 1993). Nejčastěji jsou přítomné pouze v prvním trimestru těhotenství a nejsilnější příznaky se objevují průměrně v devátém týdnu těhotenství (Gadsby et al., 1993; Lacroix et al., 2000), poté začíná frekvence

i síla nevolností klesat. To se děje, jelikož později v těhotenství (ve druhém a třetím trimestru) dochází k dalším změnám v imunitním systému ženy a zároveň se vyvíjí individuální imunitní mechanismy plodu, z toho důvodu již není potřeba, aby primární roli obranného mechanismu sehrávaly nevolnosti (Fessler, 2002). Nicméně bylo zjištěno, že těhotenské nevolnosti nejsou výjimkou ani ve třetím trimestru (Einarson et al., 2013). Autoři této studie ukazují, že přibližně 23 % těhotných žen mělo příznaky i ve třetím trimestru těhotenství.

I přesto, že jsou těhotenské nevolnosti poměrně častým jevem, jejich etiologie je stále nejasná. Uvažuje se, zda za jejich vznikem stojí ultimátní příčiny, nebo zda jsou pouze vedlejším produktem velkých hormonálních změn v začátcích těhotenství (Lagiou et al., 2003; Masson et al., 1985). Teorie těhotenských nevolností pouze jako vedlejšího produktu byla dříve prioritně přijímána, avšak v posledních několika letech se jim více přikládá adaptační význam. Pro tuto teorii (těhotenské nevolnosti jako evoluční adaptace) svědčí i pozorování změn ve stravě a odmítání určitých skupin potravin i u jiných savců, například opic (Czaja, 1975). A z tohoto hlediska pak vyvstává otázka, zda je iniciátorem změn matka (s cílem chránit embryo) nebo zda nevolnosti iniciuje embryo.

Z evolučního pohledu představuje těhotenská nevolnost první linii obranného mechanismu plodu i matky, jež je v začátcích těhotenství vystavena imunomodulaci. Nevolnosti mohou nastat již při pohledu na potenciálně nebezpečnou potravinu nebo zaznamenání její vůně a tím je žena odrazena od jejího požití. Tuto představu podporuje i fakt, že nevolnosti jsou nejsilnější ve stadiu, kdy je plod nejcitlivější na toxiny přijaté matkou, tedy mezi 2. a 3. měsícem vývoje. Tato doba znamená pro plod období organogeneze a těhotenské nevolnosti by tedy mohly být evoluční adaptací, zabráňující požití toxinů, respektive potenciálních teratogenů (Hook, 1976; Profet, 1992).

Ženy jsou proto v tomto období nejvíce náchylné na potraviny, které by mohly tyto látky obsahovat ve zvýšené míře, což jsou například potraviny s hořkou nebo štiplavou chutí (Sherman and Flaxman, 2001), která značí vyšší obsah nebezpečných sekundárních metabolitů, jako jsou purinové alkaloidy (kofein, theobromin), glykoalkaloidy (solanin, tomatin) nebo chinolinové alkaloidy (chinin), mezi tyto potraviny patří káva, čaj, zelenina, koření a některé byliny.

Dále to jsou potraviny, které mohou s větší pravděpodobností obsahovat parazity, jako je maso, nebo ty, které podléhají rychlému kažení a svým zápachem signalizují výskyt bakterií produkujících toxiny, to se týká obecně živočišných produktů, v první řadě těch, které nejsou

příliš čerstvé (Profet, 1992; Wiegel et al., 2011). Ukazuje se, že v tradičních společnostech, u kterých je základem bezmasá strava, je pravděpodobnější absence těhotenských nevolností, to je patrně způsobeno z důvodu nižšího výskytu mikroorganismů v rostlinné stravě oproti živočišným produktům (Flaxman and Sherman 2000).

Těhotenské nevolnosti jsou velmi konzervovaným mechanismem obrany, byly vystaveny silnému selekčnímu tlaku již v pleistocénu, kdy potrava začínala procházet tepelnou úpravou a lidé tak měli přístup k širší škále potravin, tedy i více možností styku s toxiny (Stahl et al., 1984). Přičemž i při tepelné úpravě může docházet k produkci nových nebezpečných látek (Sugimura, 1982), proto i smažené, grilované, pečené nebo spálené potraviny, ve kterých jsou často přítomny mutageny (Felton et al., 1981) a vykazují typický pach, tvoří další skupinu potravin, které mohou vyvolávat nevolnosti. Na druhou stranu se dá předpokládat, že nejlépe tolerované potraviny budou ty, které mají nevýraznou vůni a chuť, například zpracované obiloviny. Bylo zjištěno, že určité společnosti, ve kterých nebyly pozorovány příznaky těhotenských nevolností, používaly významně častěji kukuřici jako základní potravinu než společnosti, kde se těhotenská nevolnost vyskytovala (Minturn and Weiher, 1984).

Podobné souvislosti mezi dietními zvyklostmi a výskytem těhotenské nevolnosti potvrzují i výsledky z novější studie (Pepper and Craig Roberts, 2006), které ukazují pozitivní korelaci mezi výskytem těhotenských nevolností a příjmem cukru, stimulantů nervového systému, zeleniny, masa, mléka a vajec a negativní korelaci s příjmem obilovin a luštěnin.

Další z adaptivních vysvětlení je, že přítomnost těhotenských nevolností by mohla nepřímo působit na růst placenty (Huxley, 2000). Snížením příjmu živin, a tedy celkové mateřské energie, způsobené nevolnostmi, se snižují hladiny mateřského a fetálního inzulínu a inzulínového růstového faktoru 1 (IGF-1). Jelikož se jedná o anabolické hormony, je jejich poklesem potlačena syntéza mateřské tkáně, nicméně růst placenty (a také embrya) je dále udržován díky inzulínovému růstovému faktoru 2 (IGF-2) (Delhanty and Han, 1993), který na rozdíl od inzulínu a IGF-1 není ovlivněn dostupností živin. Tuto skutečnost podporuje korelace sníženého příjmu energie matky v těhotenství se zvýšenou hmotností placenty (Lumey, 1998). Snížení nevolností ve druhém trimestru se shoduje s dobou, kdy přechází regulace růstu plodu z IGF-2 na IGF-1 (Gluckman and Harding, 1997), v této době by se tedy snížení dostupnosti živin již projevilo ve snížení rychlosti růstu plodu.

2.2.2 Proximální příčiny

Příčina těhotenských nevolností není zcela zřejmá ani co se týče proximálních mechanismů. Nejčastěji přijímané teorie etiologie těhotenské nevolnosti zahrnují hormonální změny. Jako možné faktory byly navrženy **estrogeny** a **progesteron**. Koncentrace těchto hormonů se zvyšuje během časného těhotenství (Tulchinsky and Hobel, 1973) a zároveň bylo zjištěno, že při exogenním podání mohou obě tyto látky vyvolávat nevolnost (Creinin et al., 2006; Finch, 1949; Raymond et al., 2000). Právě kombinace zvýšené hladiny progesteronu a estrogeneru může způsobovat žaludeční diskomfort způsobený narušením motility provázející těhotenské nevolnosti (Walsh et al., 1996).

Byla dokonce nalezena pozitivní korelace mezi výskytem nevolností a koncentrací estradiolu (Lagiou et al., 2003). Zvyšující se koncentrace estrogeneru navíc pravděpodobně způsobuje zvýšení senzorické citlivosti u žen v počátku těhotenství (O'Brien et al., 1997; Savović et al., 2002), konkrétně se jedná o čichový systém, který se stává hypersenzitivním, což umožňuje lepší detekci případných toxinů a tím primární ochranu před patogeny v začátcích těhotenství. U progesteronu byly nejvyšší hladiny naměřené v ranních hodinách (Johansson, 1969), což může částečně vysvětlovat nejsilnější a nejčastější výskyt nevolností právě v tuto denní dobu.

Pozitivní korelace se vyskytovala i mezi koncentracemi **testosteronu** a jiných androgenů a nevolností v průběhu těhotenství (Carlsen et al., 2003).

Zdá se však, že zásadní roli ohledně vzniku těhotenských nevolností hrají změny koncentrace **hCG**, který je produkován placentou. Z pozorování, při němž byly přítomny klinicky významné nevolnosti i za stavu abnormální formy těhotenství nazývaném kompletní molární těhotenství (mola hydatidosa), při kterém je oplozené vajíčko neživotaschopné, můžeme soudit, že stimul je placentárního, nikoliv plodového původu (Niebyl, 2010). Nevolnosti nastupují během prvních několika týdnů těhotenství a tato doba koreluje s produkcí hCG, přičemž existuje i časový vztah mezi vrcholy obou případů, které bývají kolem 9. týdne těhotenství, to podporuje i hypotézu pozitivní závislosti intenzity pociťovaných nevolností s hodnotou koncentrace hCG (Niebyl, 2010). Kromě toho jsou těhotenské nevolnosti závažnější u žen, které procházejí stavy spojenými se zvýšenými hladinami hCG, jako je vícečetné těhotenství (Källén, 1987), kompletní molární těhotenství (Goldstein and Berkowitz, 1994), nebo těhotenství s plodem nesoucí trisomii 21 (Källén, 1987).

Existují korelace i mezi dalšími hormony a nevolnostmi, zda se ale podílí na jejich vzniku je nejasné, neboť důkazy jsou většinou nepřímé. Bylo prokázáno, že v počátku těhotenství, dochází k aktivaci štítné žlázy a tím stimulaci produkce a uvolňování **tyroxinu (T4)**, který podněcuje růst placenty (Spencer and Robinson, 1993). Kromě toho hladiny tyroxinu, stejně jako hCG, korelují s nástupem a mírou těhotenských nevolností (Mori et al., 1988). Jelikož bylo zjištěno, že také míra stresu souvisí s nevolnostmi (Chou et al., 2008a), je možné, že i **kortizol**, jako hlavní látka účastnící se stresové odpovědi a zároveň hormon, který se zvyšuje v průběhu těhotenství (Carr et al., 1981; Kuo et al., 2010), může přispívat ke vzniku těhotenských nevolností. Na druhou stranu stresová reakce může být spíše důsledkem vyšších nevolností a zvracení než jejich příčinou.

Výše byla zmiňována hypotéza o závislosti sníženého energetického příjmu a hladin inzulínu s vývojem placenty. Tuto hypotézu podporuje také fakt, že inzulín inhibuje placentární produkci hCG v prvním trimestru těhotenství (Barnea et al., 1993). S tím souvisí i další látka vylučovaná placentou, a to **leptin** (Masuzaki et al., 1997), hormon, který je běžně produkováný převážně bílou tukovou tkání. Ten nepřímou reguluje příjem potravy tím, že skrze hypothalamus signalizuje pocit sytosti. Jelikož bylo zjištěno, že nejvyšší množství leptinu je produkováno v osmém týdnu těhotenství, autoři předpokládají, že v časném těhotenství může placentární produkce leptinu potlačit chuť k jídlu a snížit tak příjem mateřské energie (Huxley, 2000). Zdá se tedy, že nižší příjem energie (a tedy udržování nižších koncentrací inzulínu), způsobený těhotenskými nevolnostmi a zároveň vyššími hladinami leptinu, je v tomto období důležitý pro vývoj a správnou funkci placenty.

2.2.3 Faktory ovlivňující těhotenské nevolnosti

Jelikož je původ těhotenské nevolnosti multifaktoriální, je velmi těžké určit, které faktory jsou pro vznik, trvání nebo udržování vyšší míry nevolností zásadní. Z předešlých poznatků se zdá, že hlavní roli by mohla hrát koncentrace některých hormonů. S tím může souviset i pohlaví budoucího potomka.

Existuje poměrně málo studií, které mimo jiné sledovaly i vliv pohlaví budoucího potomka na míru či délku trvání těhotenských nevolností. Bylo zjištěno, že častěji trpí nevolnostmi ženy, které očekávají potomka ženského pohlaví (Czeizel and Puhó, 2004; Mitsuda et al., 2019). Tento fenomén byl pozorován i v případě vícečetného těhotenství, přičemž v případě těhotenství se dvěma ženskými plody bylo riziko a míra nevolností vyšší než v případě, když

byl jeden či oba plody mužského pohlaví (Mitsuda et al., 2019). To by mohlo mít souvislost s tím, že u žen očekávající dívku, byly zjištěny vyšší koncentrace hCG oproti ženám, které očekávaly chlapce (Danzer et al. 1980; Gol et al., 2004; Steier et al., 1999; Yaron et al., 2002). Jiná studie žádný statisticky významný rozdíl mezi mírou nevolností a pohlavím plodu nenašla (Louik et al., 2006). Je tedy zatím otázkou, jaký mechanismus stojí za tím, že se u žen, které očekávají potomka ženského pohlaví, vyskytují nevolnosti více a zda tomu tak ve skutečnosti opravdu je.

S ohledem na mechanismy imunitního systému matky v začátcích těhotenství (viz kapitola 2.1.2) a teorii protektivních účinků těhotenských nevolností vůči sobě i plodu, by se dalo předpokládat, že pohlaví bude mít přesně opačný efekt, než je zmiňovaný výše. V případě plodu samčího pohlaví by totiž mělo docházet k většímu utlumení mateřského imunitního systému s cílem ochránit imunogenější plod a tím pádem by měly být přítomny větší projevy nevolností, jako kompenzace utlumené imunity. Kromě toho je placenta především na počátku těhotenství u samčích plodů větší než u samičích (Kalisch-Smith et al., 2017), což vzhledem k výše popisovanému efektu nevolností na růst placenty (viz kapitola 2.2.1) také podporuje spíše teorii, že větší nevolnosti by měly pociťovat ženy očekávající mužského potomka.

2.3 „Disgust“ neboli znechucení

Podobně jako těhotenské nevolnosti je z perspektivy evoluční biologie za součást adaptivního systému ochrany organismu před nákazami považován také disgust (Curtis and Biran, 2001).

Již Darwin definoval disgust neboli znechucení či odpor jako jednu ze základních emocí (Darwin, 1872). Jak bylo uvedeno výše, považuje se za součást adaptivního systému ochrany organismu (Curtis and Biran, 2001) a měl by tedy chránit jednotlivce od kontaktu s látkou, která obsahuje, nebo by mohla obsahovat infekční agens. Disgust je vnímán jako součást behaviorálního imunitního systému, vedoucí k preventivní obraně, a to formou vyhýbání se určitým podnětům, které mají tendenci se vyskytovat společně s patogeny (Scheller and Dancum, 2007). Protože patogeny zabíjejí nebo oslabují lidské bytosti po většinu lidské historie, je pochopitelné se domnívat, že se znechucení vyvinulo přirozeným výběrem a dle Haidt et al. (1997) se jedná výlučně o lidskou adaptaci na život v přítomnosti potenciálně infekčních patogenů, které se přenášejí primárně fyzickým kontaktem mezi zvířaty a lidmi nebo jejich produkty.

Hypotézu, že disgust se týká výlučně lidské populace (Haidt et al. 1997) podporuje například fakt, že pohled na slzy, jako jediný tělní produkt exkrece, nevyvolává v lidech disgust a zároveň se jedná o jedinečný lidský produkt, který nás nijak nespojuje se zvířaty (Ortner, 1973). Nicméně některé recentní studie naopak zdůrazňují, že se disgust pravděpodobně objevoval mnohem dříve než samotný lidský druh. Argumentují tím, že chování, které snižuje možnost kontaktu s patogeny, bylo dozajista v průběhu evoluce volně žijících organismů pod silným selekčním tlakem a bude se tedy vyskytovat v celé zvířecí říši (Curtis and de Barra, 2018). Staví pocit znechucení paralelně ke strachu, který se u zvířat vyskytuje také, ale projevuje se jinými mechanismy (Curtis, 2014; Krusemark and Li, 2011).

Přestože je znechucení účinná forma ochrany jednotlivce a je pravděpodobné, že se vyvinulo na základě evoluce ke zřejmému účelu, některé práce zdůrazňují (Haidt et al., 1997; Rozin et al., 1986), že se jedná především o produkt kulturní, ač jeho evoluční kořeny zcela nepopírají. Ukazují například, že disgust není vyvinut u malých dětí (Rozin et al., 1986) a u některých přírodních národů, a že různé kultury mají odlišné vnímání podnětů, na základě kterých se u nich znechucení projevuje (Haidt et al., 1997). Tuto myšlenku eminentního kulturního přičinění podporuje řada dalších studií, ze kterých vyplývá, že děti v brzkém věku nepocítují disgust a v pozdějším věku u nich významně korelují pocity znechucení k určitým podnětům se znechucením jejich rodičů (Davey et al., 1993; Rozin et al., 1984). Nicméně novější rozsáhlejší studie a metaanalýzy ukazují, že disgust je univerzální emocií a neliší se mezi kulturami (Elwood and Olatunji, 2009).

2.3.1 Okruhy spouštěčů znechucení

Po dlouhou dobu byl disgust vnímán pouze na rovině sensorické, jelikož bylo zjištěno, že lidé reagují pocitem znechucení na hrozbu blízkého kontaktu či požití určitých látek, například výkalů či jiných tělních výměšků (Angyal, 1941). Z různých studií je patrné, že podněty, které vyvolávají disgust by měly mít schopnost kontaminace a obvykle bývají živočišného původu (Angyal, 1941; Rozin and Fallon, 1987). S těmito poznatky se shoduje naprostá většina autorů, jež spojují disgust primárně s možností pozření potravy, která může pro člověka znamenat zdravotní riziko. Výjimkou byl Freud, který se domníval, že disgust souvisí primárně se sexuálním chováním a má vést k omezení dětské sexuality a vymezení sexuálního chování dospělým jedincům (Freud, 1905).

V současné době se však ví, že aktivace znechucení se projevuje jak sensorickými, tak i kognitivními mechanismy. Vyvolání znechucení se tedy pravděpodobně formou exaptace

rozšířilo o další třídy podnětů, mezi které patří i sociálně-morální, sexuální nebo kulturní podněty (Haidt et al., 1994). Lidé tedy mohou pociťovat znechucení například k nespravedlnosti, okrádání bezmocných osob či při představě incestu. Primárním spouštěčem pocitu znechucení však zůstávají situace spojené se zvýšeným rizikem infekce (tzv. patogenní znechucení) a také fyziologické procesy patrně zůstávají ve všech případech stejné, nebo alespoň velmi podobné. Do patogenního znechucení bývají pak zařazeny hlavně oblasti podnětů týkajících se potravin, tělních výměšků, porušení tělesného obalu, zvířat, hygieny a smrti.

Na základě výše zmíněných spouštěčů znechucení byly postupně vyvinuty klasifikační systémy sloužící k měření míry znechucení pomocí dotazníkového sebehodnocení. První byl Disgust Scale (DS) (Haidt et al., 1997), který je ovšem primárně zaměřen na patogenní znechucení. Autoři zde vymezují základní skupinu podnětů, tzv. „core disgust“, do které patří podněty vyvolávající znechucení na základě jejich vlastností jako možných kontaminantů potravin, konkrétně domény „potravin“, „tělní výměšky“ a „zvířata“ (kam spadají zejména ta zvířata, která jsou spojována se zkaženým jídlem nebo tělesnými produkty, například šváby, krysy nebo mouchy). Zbývající okruhy podnětů spadají do druhé skupiny, tzv. „animal reminder disgust“ a jsou spojeny se snahou lidí potlačit svou příbuznost s ostatními živočichy, s čímž souvisí například i uvědomění si své smrtelnosti, která nás se zvířaty spojuje (Haidt et al., 1997; Rozin et al., 2008). Později došlo k revizi této stupnice a vznikla Disgust Scale-revised (DS-R) (Olatunji et al., 2007), přičemž oproti původní DS zde byly odstraněny některé problematické položky. Tento dotazník obsahuje tři skupiny podnětů, které mohou vyvolávat disgust, první dvě jsou shodné s DS, tedy „core disgust“ a „animal reminder disgust“ a třetí je „contamination-based disgust“, do které spadají otázky založené na možné hrozbě kontaminace.

Tyto dva dotazníky však čelili kritice za chybějící či nedostatečné domény morálních nebo sexuálních podnětů, a tak vznikl další, v současnosti často využívaný, hlavně v kombinaci s předchozími (Żelaźniewicz et al., 2016; Shook et al., 2017) a to je dotazník Three-Domain Disgust Scale (TDDS) (Tybur et al., 2009). Autoři zde navrhují tři domény disgustu, přičemž všechny jsou založeny na behaviorální adaptaci jedince. První je **patogenní** disgust, který motivuje k vyhýbání se infekčním mikroorganismům, a tedy potenciální nákaze, druhý je **sexuální** disgust, který motivuje k vyhýbání se jedincům či sexuálním praktikám, které by mohli ohrozit reprodukční úspěch člověka a třetí je **morální**, který motivuje k vyhýbání se

jedincům, kteří porušují sociální normy, což by mohlo vést k poškození jeho sociálního postavení.

Pokud odhlédneme od teorie disgustu jako adaptivního systému, můžeme vzít v úvahu jeho možnou **maladaptivní podstatu**. Byla zjištěna souvislost s různými psychopatologiemi (Templer et al., 1984), z nichž je disgust nejsilněji spjat s obsedantně kompulzivní poruchou (OCD, obsessive-compulsive disorder) (Fun and Olatunji, 2013; Mancini et al., 2001; Olatunji, 2010; Olatunji et al. 2005; Schienle et al., 2003), vyšší míra disgustu se vyskytuje i v případě deprese (Surguladze et al., 2010), fobií (Cisler et al., 2009b; Sawchuk et al., 2000), schizofrenie (Ille et al., 2010) či poruch příjmů potravy (Davey et al., 1998; Troop et al., 2002). Není však zřejmé, zda je znechucení příčinou rozvoje nebo udržování zmiňovaných psychopatologií, či je jimi znechucení pouze zesíleno, v tom případě by se větší míra znechucení vyvíjela až sekundárně (Cisler et al., 2009a).

2.3.2 Reakce organismu na disgust

Na fyziologické úrovni dochází při znechucení k aktivaci parasympatiku, snižuje se tedy srdeční frekvence, krevní tlak a zpomaluje se dýchání, je to poměrně neobvyklá situace, jelikož běžně se u negativních emocí zvyšuje srdeční frekvence a organismus je připraven bojovat, jako například u strachu, u kterého dochází ke stimulaci sympatiku (Ekman et al., 1983; Levenson et al., 1990; Vaitl et al., 2005). V důsledku to u strachu vede k vyřešení situace pomocí boje nebo útěku, zatímco odpovědí na disgust je vyvolání okamžité smyslové averze a díky specifickému výrazu v obličeji je sníženo smyslové vnímání (Rozin and Fallon, 1987; Susskind et al., 2008).

Pocit znechucení bývá často doprovázen pocitem nevolnosti, které mohou vést k nadměrnému slinění (Angyal, 1941), případně až ke zvracení (Rozin et al., 2008). Jak již bylo naznačeno výše, byl popsán také určitý výraz v obličeji, který je spojen s pocitem znechucení. Dochází například k nakrčení nosu, díky čemuž se omezí množství vdechovaného vzduchu, který může být zdrojem nepříjemných pachů. Dalším specifickým projevem jsou pokleslé ústní koutky a odhrnutí horního i spodního rtu (Darwin, 1872; Ekman and Friesen, 1975).

2.3.3 Hypotéza kompenzační behaviorální profylaxe

Přestože se tento systém ochrany před patogeny zdá být z hlediska přežití jedince účelný, je třeba počítat i s určitou investicí v podobě ztracené energie. Proto by ke zvýšenému znechucení mělo docházet jen v situaci většího rizika nákazy organismu, například za situace, kdy je

aktivita imunitního systému jedince z nějakého důvodu přechodně suprimována (Fessler and Navarrete, 2003). Tento fenomén popisuje **hypotéza kompenzační behaviorální profylaxe** (Fessler et al., 2005), která říká, že za podmínek imunosuprese dojde ke zvýšení citlivosti jedince k podnětům vyvolávajícím znechucení.

Zmíněnou hypotézu podporují výsledky studie, která ukazuje, že horší stav imunitního systému vede k vyšší míře znechucení (Stevenson et al., 2009). Tato studie byla prováděna na relativně velkém vzorku jedinců (N = 616), přičemž u některých, se častěji než u jiných, vyskytovalo infekční onemocnění, a právě tito jedinci vykazovali vyšší míru disgustu. V další studii bylo pozorováno, že osoby, které byly nedávno nemocné, projevovaly vyšší opatrnost vůči kontaktu s možnými zdroji nákazy (Miller and Maner, 2011). Existují ovšem i práce, které podporu pro kompenzační profylaktickou hypotézu nenašly. Například nebyl prokázán žádný vztah mezi mírou disgustu a zdravím v dětství či frekvencí nedávných onemocnění u dospívajících jedinců (de Barra et al., 2014).

2.3.4 Disgust v těhotenství

Vzhledem k tomu, že těhotenství pro ženu představuje období doprovázené významnými změnami v imunitním systému (viz kapitola 2.1.2.), lze předpokládat vyšší aktivaci behaviorálního imunitního systému, kterou může představovat například zvýšené znechucení.

První studii, která hodnotila míru znechucení u těhotných žen, provedli Fessler et al. (2005). Výsledky byly v souladu s očekáváním, ženy vykazovaly v prvním trimestru zvýšenou intenzitu znechucení, zejména co se týče potravin, v porovnání se druhým a třetím trimestrem těhotenství. Jejich výsledky podpořily hypotézu, že znechucení v průběhu těhotenství bude nejvyšší v období, ve kterém je plod nejohroženější a potřebuje nejvyšší ochranu. Takové období nastává právě v prvním trimestru, kdy se vyvíjejí orgány a kdy je embryo nejvíce ohroženo vývojovými malformacemi, které by mohly být vyvolány např. toxiny, jež jsou vylučovány patogeny.

Fyziologické mechanismy, které by mohly stát za zvýšeným znechucením v prvním trimestru těhotenství nejsou zcela zřejmé, často se však diskutuje, že by tyto změny mohly souviset s hormonem progesteronem (Fleischman and Fessler, 2011). Zvýšené hladiny tohoto hormonu lze pozorovat jak v těhotenství (Radwanska et al., 1978), tak i v luteální fázi menstruačního cyklu (Choe et al., 1983). U žen (N = 120) bylo potvrzeno, že vyšší hladiny progesteronu jsou spojené s chováním a emocemi projevujícími se zvýšenou profylaxí, to znamená, že se zvyšují

účinky motivačních stavů vedoucích k vyhýbání se potenciálním patogenům (Fleischman and Fessler, 2011). U těchto žen, které podstoupily vizuální prezentaci podnětů vyvolávající disgust, byla prokázána pozitivní korelace hladin progesteronu s mírou znechucení.

V souladu s výše zmíněným lze také předpokládat, že zvýšená míra znechucení se bude vyskytovat též v luteální fázi menstruačního cyklu (Fessler, 2001), což bylo opravdu potvrzeno. Ve studii, ve které autoři zjišťovali míru znechucení u žen v menstruační fázi (2.-4. den menstruace) a poté ve střední luteální fázi (6-8 dní po ovulaci), byl nalezen rozdíl mezi mírou znechucení (konkrétně ve zvířecí doméně), přičemž ve střední luteální fázi byla míra znechucení vyšší oproti fázi menstruační (Żelaźniewicz et al., 2016). V recentní studii byla u zdravých žen (N = 93) také pozorována vyšší míra znechucení v luteální fázi oproti fázi folikulární (Miłkowska et al., 2021). Podobné výsledky byly zaznamenány i ve studii s poměrně velkým vzorkem žen (N = 527), která sledovala rozdíly v míře znechucení nejen v závislosti na fázi cyklu, ale i zdravotním stavu, přičemž u žen, které vykazovaly známky infekce, byla v luteální fázi míra znechucení vyšší oproti fázi folikulární (Miłkowska et al., 2019). Ve výše zmiňované studii (Żelaźniewicz et al., 2016) autoři porovnávali hladiny progesteronu a míru znechucení mezi jednotlivými ženami, přičemž ve střední luteální fázi (ale nikoliv v menstruační fázi) byla pozorována pozitivní korelace míry znechucení s hladinami progesteronu.

Zůstává však stále otázkou, zda progesteron svými imunomodulačními účinky ovlivní míru znechucení, jelikož výsledky dalších studií jsou v tomto ohledu nekonzistentní. Například Fessler and Navarrete (2003) neprokázali žádný rozdíl v citlivosti na znechucení mezi ženami ve folikulární a v luteální fázi cyklu. Podobně nebyla zjištěna závislost míry znechucení na koncentraci progesteronu, estradiolu, testosteronu nebo kortizolu, které byly zjišťovány ze vzorku slin, ani v nedávné studii provedené na větším vzorku žen (N = 375) (Jones et al., 2018). Přestože kvalitou metodiky a velikostí vzorku žen je tato studie průkaznější, autoři upozorňují na fakt, že hodnocení míry disgustu pomocí vlastního hodnocení může výsledky zkreslovat a do příštího výzkumu je zapotřebí využít psychofyziologického měření. Ani nejnovější studie nepotvrzují zmiňovaný efekt, naopak byla pozorovaná lehce zvýšená míra znechucení u žen ve folikulární oproti luteální fázi (Olatunji et al., 2020). Avšak zde, stejně jako v první zmiňované studii, byla fáze cyklu určena pouze podle hodnocení samotných žen a data poslední menstruace, nikoliv dle hladin hormonů, což nemusí být zcela přesné.

Tyto neprůkazné výsledky změn úrovně disgustu v rámci menstruačního cyklu (Olatunji et al., 2020; Żelaźniewicz et al., 2016), by mohly být částečně vysvětleny tím, že nedochází k dříve předpokládané supresi, ale spíše k imunomodulaci, která je, soudě podle zvýšené hladiny progesteronu, v průběhu menstruačního cyklu méně výrazná než v průběhu těhotenství (Choe et al., 1983; Radwanska et al., 1978).

I přes všechny nekonzistentní výsledky související s progesteronem, bylo nedávno potvrzeno, že míra znechucení (konkrétně v doméně „core disgust“) je v prvním trimestru těhotenství vyšší, než ve druhém či třetím trimestru a měsíc po porodu (Żelaźniewicz and Pawlovski, 2015). Tato práce měla za cíl sledovat disgust u žen dlouhodobě, tedy ve všech třech trimestrech a měsíc po porodu. Ve studii autoři testovali více faktorů, které by mohly míru znechucení ovlivnit, a ukázali, že významným způsobem dokáže intenzitu i délku trvání zvýšeného disgustu ovlivnit pohlaví budoucího potomka. U žen (N = 92), které očekávaly potomka mužského pohlaví, byla pozorována silnější intenzita znechucení. To by mohlo souviset s vyšší potřebou tlumit imunitu v případě imunogenějších a pro matku energeticky náročnějších samčích embryí. Zvýšená intenzita znechucení přetrvávala u samčích embryí i ve druhém trimestru, což opět podporuje hypotézu, že samčí plod je zranitelnější, a tak se déle brání styku s patogeny přítomnými v potravě.

Proximální příčinou silnějšího vlivu samčího plodu na citlivost mateřského organismu vůči podnětům vyvolávajícím znechucení mohou být změny koncentrace některých hormonů. V případě mužského pohlaví začíná plod produkovat specificky mužské hormony kolem 7.-8. týdne těhotenství (Siiteri and Wilson, 1974). U žen s plody mužského pohlaví stoupá v průběhu těhotenství koncentrace testosteronu, oproti tomu u těhotných žen, jejichž plod je ženského pohlaví, hladina testosteronu po prvním trimestru klesá (Meulenberg and Hofman, 1991). A jelikož jsou jedinci s vyšší hladinou testosteronu vnímavější k různým chorobám (James, 2013), mohlo by právě toto vést ke zvýšené profylaxi. Je tedy možné, že právě změna hormonálního prostředí je zodpovědná za vyšší intenzitu disgustu přetrvávající ve druhém trimestru těhotenství u žen s mužskými plody (Żelaźniewicz and Pawlovski, 2015).

Závislost míry disgustu na testosteronu studoval u žen ve stejné (luteální) fázi cyklu Strenth (2018), nicméně v této studii nebyly nalezeny žádné rozdíly v míře znechucení mezi těmi, kterým byl podáván testosteron a těmi, jimž bylo podáváno placebo.

Svou roli může hrát pravděpodobně i další hormon, konkrétně kortizol. Denson (2009) navrhl, že se míra znechucení zvýší při zvýšeném stresu, který je spojen právě s nárůstem kortizolu. Výsledky z nedávné studie ukazují, že u žen nesoucí samčí plod jsou ve druhém trimestru jeho hladiny vyšší (DiPietro et al., 2011). A jelikož i kortizol má imunopresivní účinky (Siiteri et al., 1977), mohou být jeho rozdílné koncentrace spoluzodpovědné za různou citlivost na znechucení u žen v závislosti na pohlaví plodu. Spojitost mezi kortizolem a disgustem není zjevná a zatím nebyla prokázána přímá souvislost hladiny kortizolu a míry znechucení, nicméně bylo zjištěno, že u osob s vyšší mírou znechucení dochází k většímu nárůstu koncentrace kortizolu ve slinách než u osob, které nejsou tak citlivé na znechucení (Rohrman et al., 2004).

Ve výše zmiňované longitudinální studii u těhotných žen (Żelaźniewicz and Pawlovski, 2015) byl analyzován i možný vliv parity na míru znechucení. Nicméně nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v celkovém skóre pro disgust a ani v některé z jeho dílčích domén. Naopak v jiné studii byla u žen prokázána závislost pocitu znechucení na rodičovství, přičemž bezdětné ženy vykazovaly vyšší intenzitu znechucení než ženy, které již měly děti (Prokop and Fančovičová, 2016). Jedno z možných vysvětlení souvisí s tím, že známé podněty jsou vnímány jako méně nechutné než neznámé. Autoři studie tedy navrhli, že matky mají nižší citlivost vůči znechucení v důsledku pečování o potomka a s tím souvisejícím vystavováním se podnětům, jako přebalování či čištění pozvraceného oděvu. Výsledky ukazují, že se vyvinuly mechanismy, které se týkají návyku vůči podnětům (dříve) vyvolávajícím znechucení, což může do jisté míry vysvětlit i rozdíl mezi mírou pocitovaného disgustu u mladých a starších osob, přičemž vyšší intenzitu disgustu vykazují mladí lidé v porovnání se staršími osobami (Quigley et al., 1997; Curtis et al., 2004).

Jak z předchozího literárního přehledu vyplývá, doposud byly publikovány pouze dvě studie, které se zaměřily na znechucení u těhotných žen. Je tedy zřejmé, že v oblasti vědy je toto téma zatím velmi málo probádanou kapitolou. Zároveň se zdá, že fyziologické mechanismy, jako například tělesný imunitní systém nebo hormonální regulace, které by mohly hrát důležitou roli právě při pozorované zvýšené míře znechucení u těhotných žen, jsou součástí kaskády mnoha reakcí, které se navzájem ovlivňují a celý mechanismus bude pravděpodobně mnohem složitější, než někteří autoři původně předpokládali (Fessler and Navarrete, 2003).

3 Cíle práce

Mezi těhotenskou nevolností a znechucením bylo pozorováno mnoho podobností, bývají nejsilnější v prvním trimestru těhotenství (Fessler et al., 2005; Lacroix et al., 2000), jsou u nich předpokládáné stejné fyziologické mechanismy (změny koncentrací některých hormonů; Creinin et al., 2006; Fleischman and Fessler, 2011; Tulchinsky and Hobel, 1973) i adaptivní funkce (primární protekce plodu; Curtis and Biran, 2001; Hinkle et al., 2016; Little and Hook, 1979). Přesto neexistuje zatím žádná práce, která by se problematice těhotenské nevolnosti a znechucení v těhotenství věnovala současně, analyzovala vzájemné souvislosti a společné mechanismy.

3.1 Hlavní cíle

Hlavním cílem předložené práce bylo nalézt možné souvislosti mezi nevolnostmi a znechucením u těhotných žen. Dílčími cíli pak bylo testovat konkrétní faktory (viz podkapitoly níže), které by nevolnost a znechucení mohly ovlivňovat v 1. trimestru těhotenství, tj. v období provázeném největšími fyziologickými změnami a nutností nejsilnější ochrany plodu.

3.1.1 Vliv hCG a PAPP-A na znechucení v těhotenství a těhotenskou nevolnost

Cílem bylo hledat proximátní příčiny dříve pozorovaného zvýšeného disgustu (Fessler et al., 2005) respektive silnějších těhotenských nevolností (Lacroix et al., 2000) v prvním trimestru těhotenství. Vzhledem k tomu, že byly pozorovány nejsilnější nevolnosti v době nejvyšší produkce hCG (Niebyl, 2010) a vyšší hladina hCG i PAPP-A byla zaznamenána u žen, které trpěly až nefyziologickými nevolnostmi (hyperemesis gravidarum) (Derbent et al., 2011), pozornost byla zaměřena především na souvislost s hladinami těchto biomarkerů matky (hCG, PAPP-A).

Doposud nebyly publikovány žádné výsledky, které by reportovaly závislost míry znechucení v těhotenství na hladinách hCG a PAPP-A, ale lze předpokládat, že díky imunosupresivním

účinkům hCG (Bansal et al., 2012; Kane et al., 2009), bude míra disgustu pozitivně korelovat s jeho koncentracemi.

3.1.2 Vliv pohlaví dítěte na znechucení v těhotenství a těhotenskou nevolnost

Vzhledem k tomu, že je samčí plod citlivější a potřebuje tak větší ochranu (Muenchhoff and Goulder, 2014), mělo by těhotenství s plodem samčího pohlaví vést ke zvýšené profylaxi matky, například způsobem zvýšeného znechucení nebo většími nevolnostmi. To také potvrzují výsledky studie, které ukazují, že ženy očekávající potomka samčího pohlaví vykazovaly větší intenzitu znechucení (Żelaźniewic and Pawlovski, 2015). Nicméně u těhotenských nevolností nebyl tento fenomén pozorován, dokonce byl pozorován trend opačný, tedy větší nevolnosti se objevovaly u žen, které očekávaly potomka samičího pohlaví (Mitsuda et al., 2019). Autoři této studie navrhli jako možnou příčinu rozdílnou sérovou koncentraci hCG, která byla u žen nesoucích potomka ženského pohlaví vyšší oproti ženám s mužským potomkem. I proto je potřeba otestovat oba jevy na stejném vzorku žen. Dalším cílem práce bude tedy ověřit, zda pohlaví budoucího potomka ovlivňuje míru znechucení v těhotenství, resp. těhotenskou nevolnost.

3.2 Vedlejší cíle

Vzhledem k tomu, že již byl pozorován rozdíl v míře pocitu znechucení u žen, které již mají děti s porovnáním s ženami, které děti nemají (Prokop and Fančovičová, 2016), bylo cílem této práce také statisticky analyzovat vliv parity na znechucení i těhotenskou nevolnost a provést následné analýzy odděleně pro prvorodičky a víceroďičky.

Výsledky některých studií dále naznačují, že míra disgustu i těhotenské nevolnosti by se mohly měnit s věkem, přičemž s rostoucím věkem klesá míra znechucení (Curtis et al., 2004; Fessler et al., 2003), nicméně u těhotných žen toto nebylo doposud studováno. Podobně i těhotenská nevolnost je méně častá u starších žen (Louik et al., 2006; Hinkle et al., 2016). Dalším cílem předložené práce bylo tedy otestovat hypotézu, která předpokládá asociaci mezi věkem a mírou znechucení, resp. těhotenskou nevolností.

3.3 Shrnutí všech cílů práce

1. Analyzovat vliv parity na míru znechucení v prvním trimestru těhotenství.
2. Analyzovat vliv parity na míru těhotenských nevolností v prvním trimestru těhotenství.
3. Analyzovat vzájemnou souvislost mezi nevolnostmi a znechucením v prvním trimestru těhotenství.
4. Analyzovat vzájemnou souvislost mezi nevolnostmi a znechucením ve druhém a třetím trimestru těhotenství.
5. Analyzovat vliv hCG/PAPP-A na míru znechucení v prvním trimestru těhotenství.
6. Analyzovat vliv hCG/PAPP-A na míru těhotenských nevolností v prvním trimestru těhotenství.
7. Analyzovat vliv věku na míru znechucení v prvním trimestru těhotenství.
8. Analyzovat vliv věku na míru těhotenských nevolností v prvním trimestru těhotenství.
9. Analyzovat vliv pohlaví potomka na míru znechucení v prvním trimestru těhotenství.
10. Analyzovat vliv pohlaví potomka na míru těhotenských nevolností v prvním trimestru těhotenství.
11. V rámci explorační analýzy otestovat vliv některých vybraných proměnných (např. vzdělání, kouření, způsobu početí) na míru znechucení a těhotenských nevolností v prvním trimestru těhotenství.
12. V rámci explorační analýzy navrhnout model path analýzy vytvořený na základě získaných výsledků.

V rámci následného testování budou provedeny analýzy zvláště pro prvorodičky a vícero dičky.

Všechny výše jmenované analýzy budou provedeny na dvou na sobě nezávislých souborech dat, vyjma analýz ve druhém a třetím trimestru (viz č. 4), ty budou provedeny pouze na souboru žen ze studie II – ProfiGyn.

4 Metodika

Tato práce byla řešena jako dvě samostatné studie, jedna byla řešena formou průřezové prospektivní studie a druhá formou longitudinální prospektivní studie. Sběr dat k průřezové prospektivní studii probíhal od listopadu 2017 do října 2019 ve spolupráci s Gynekologicko-porodnickou klinikou 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (dále jen „Apolinář“). Sběr dat k longitudinální prospektivní studii probíhal od března 2018 do prosince 2019 ve spolupráci se soukromou gynekologickou ordinací ProfiGyn se sídlem v Praze.

4.1 Soubor osob

Studie I – „Apolinář“

Do této průřezové studie byly rekrutovány těhotné ženy ($N = 205$) v období 12.-14. týdne těhotenství (tt) během prenatálního screeningového ultrazvukového vyšetření. Bylo jim sděleno, že se účastní studie „Vliv hormonální antikoncepce na partnerskou spokojenost a úspěšnost početí“ a že budou zařazeny do kontrolní skupiny žen, které počaly přirozenou cestou. Soubor osob, které byly hlavním předmětem studie „Vliv hormonální antikoncepce na partnerskou spokojenost a úspěšnost početí“, byl nabírán v centru asistované reprodukce (CAR) a není dále předmětem této diplomové práce. Tento výzkum byl schválen Etickou komisí VFN (č. 384/16; 92/17).

Vstupními kritérii pro zařazení do studie bylo přirozené početí, ochota obou partnerů nechat si jednorázově odebrat krev (5 ml) a vyplnit příložený dotazník. Účastníci dále museli vyjádřit svůj souhlas s účastí ve výzkumu podpisem informovaného souhlasu, ve kterém byli mimo jiné obeznámeni s možností ze studie kdykoliv odstoupit bez jakýchkoliv následků. Ženy neobdržely za účast ve studii žádnou finanční odměnu. Participantům byl přidělen alfanumerický kód a po celou dobu studie vystupovali pouze pod tímto kódem, přičemž klíč k anonymizaci dat měli pouze vybraní pracovníci zdravotnického zařízení. Všichni účastníci museli být starší osmnácti let.

Společně s informovaným souhlasem byl všem zúčastněným poskytnut dokument „Informace pro účastníky studie“ s podrobnějším popisem účelu studie, kterým bylo zjistit podobnosti v rámci imunitního systému mezi oběma partnery. Tato podobnost byla zjišťována z krve, konkrétně MHC (major histocompatibility complex) typizací (není předmětem této diplomové práce). Dokument obsahoval také informace o následném průběhu výzkumu a osudu vzorků.

Studie II – ProfiGyn

Do této prospektivní longitudinální studie byly nabírány těhotné ženy (N = 119), které docházely pravidelně na těhotenské prohlídky do soukromé gynekologické ordinace ProfiGyn. Ženy byly do této studie rekrutovány v období 6.-8. tt. Bylo jim sděleno, že se účastní studie „Vliv RHD genotypu v závislosti na toxoplazmóze na průběh těhotenství“. Podmínkou zařazení do studie byla následná spolupráce po celou dobu těhotenství až do porodu. Ženy dále musely vyjádřit svůj souhlas s účastí ve výzkumu podpisem informovaného souhlasu, ve kterém byly mimo jiné obeznámeny s možností ze studie kdykoliv odstoupit bez jakýchkoliv následků. Ženy neobdržely za účast ve studii žádnou finanční odměnu, nicméně dostaly jako odměny výsledky na toxoplazmózu a knížku „Deník dítěte“. Participankám byl přidělen alfanumerický kód a po celou dobu studie vystupovaly pouze pod tímto kódem. Ženy musely být starší osmnácti let.

Společně s informovaným souhlasem byl všem zúčastněným poskytnut dokument „Informace pro účastníky studie Vliv RHD genotypu na průběh těhotenství“ s podrobnějším popisem účelu studie, kterým bylo zjistit jaký vliv má RHD genotyp (Rh negativní, Rh pozitivní homozygot, Rh pozitivní heterozygot) na lidskou reprodukci, průběh těhotenství a prenatální vývoj potomka. V průběhu prvních těhotenských odběrů krve byly ženám odebrány dvě zkumavky krve navíc, z nichž bylo provedeno vyšetření krevního séra na toxoplazmózu a stanovení RHD genotypu z krve (výsledky těchto analýz nejsou předmětem předložené diplomové práce). Dokument obsahoval také informace o následném průběhu výzkumu a osudu vzorků.

Tento výzkum byl schválen Etickou komisí PřF UK pro práci s lidmi a lidským materiálem (č. 2017/08).

Podrobnější charakteristika souboru osob obou studií je uvedena mezi výsledky v kapitole 5.1.1.

4.2 Design projektu

Jelikož výzkum probíhal, jak bylo zmíněno výše, ve dvou časově i místně na sobě nezávislých studiích, je potřeba objasnit, jaká a jakým způsobem byla jednotlivá data v obou studiích sbírána.

Studie I – „Apolinář“

V rámci této studie byl ženám na přelomu prvního a druhého trimestru těhotenství, konkrétně v rozmezí 11.-14. tt (průměrně 12,81 tt; SD = 0,57) předložen v čekárně papírový dotazník, který obsahoval základní informace, jako například věk, počet předešlých dětí, dosažené vzdělání, vztah ke kouření nebo otázky na zdravotní stav, dále ženy vyplnily dotazník zaměřený na těhotenské nevolnosti (INVR, viz kapitola 4.3.1.) a dotazník zaměřený na disgust (DS-R, viz kapitola 4.3.2).

Přibližně okolo 10. tt, ještě před vstupem do studie, byly ženám během těhotenské prevence odebrány krevní vzorky (průměrně 10. tt; SD = 0,75), ze kterých byly v laboratořích VFN stanoveny hladiny volného hCG [MoM] a PAPP-A [MoM]. Výsledné hladiny těchto biomarkerů byly získány z lékařské databáze VFN. Laboratorní stanovení hladiny volného hCG a PAPP-A bylo provedeno standardní metodou.

Pokud žena porodila na Gynekologicko-porodnické klinice U Apolináře, pohlaví jejího dítěte bylo doplněno ze záznamů lékařské databáze. Doplnění k přiděleným alfanumerickým kódům, které umožňovaly propojení dat od jedné ženy, provedl lékařský personál, který měl příslušný klíč k anonymizaci těchto dat. Rok po porodu byly ženy, které poskytly při vyplňování dotazníku emailovou adresu a souhlasily s pokračováním ve studii, kontaktovány s prosbou o vyplnění online dotazníku, jehož součástí byly mimo jiné i základní informace o porodu, pohlaví a zdravotním stavu dítěte. Pohlaví dítěte bylo tedy do výsledného souboru dat doplněno ze dvou nezávislých zdrojů, tj. z lékařské databáze a z ročního on-line dotazníku.

Ze studie byly vyřazeny ženy, které potratily (N = 1), či v dotazníku nevyplnily relevantní informace v rámci jednotlivých analýz (viz Tab. 3 a kapitoly 4.3.1 a 4.3.2).

Studie II – ProfiGyn

Ženám, které byly součástí této studie byly dotazníky předkládány vícekrát, a to v rámci pravidelných těhotenských prohlídek. Při první prohlídce, která obvykle probíhala v rozmezí 6.-8. tt (průměrně 7,45 tt; SD = 1,35) vyplňovaly ženy v čekárně dotazník, který obsahoval základní informace, jako například věk, způsob početí, počet předešlých dětí, dosažené vzdělání, vztah ke kouření nebo otázky na zdravotní stav, dále ženy vyplnily dotazník zaměřený na těhotenské nevolnosti (INVR) a dotazník zaměřený na disgust (DS-R). Při čtvrté prohlídce, která obvykle probíhala v rozmezí 20.-23. tt (průměrně 21,28 tt; SD = 1,22) a při šesté prohlídce, která obvykle probíhala v rozmezí 30.-33. tt (průměrně 30,06 tt; SD = 1,25) vyplňovaly ženy v čekárně dotazník, který obsahoval informace o zdravotním stavu, dotazník zaměřený na těhotenské nevolnosti (INVR) a dotazník zaměřený na disgust (DS-R).

Klinická data, tedy hladiny volného hCG [UI/l] a PAPP-A [UI/l] těchto žen, která pocházela z analýzy krve odebrané při preventivních těhotenských odběrech v 10.-12. tt (průměrně 10,35 tt; SD = 1,39), byla získána z lékařské databáze. Laboratorní stanovení těchto markerů bylo provedeno standardní metodou, výsledné hodnoty byly uvedeny v UI/l (pozn. ve studii „Apolinář“ byly použity MoM).

Údaje o pohlaví potomka uvedly ženy v dotazníku, který odevzdaly při prohlídce v gynekologické ordinaci 6.-8. týden po porodu.

Ze studie byly vyřazeny ženy, které potratily (N = 7), ženy s vícečetným těhotenstvím (N = 1) a ty, které v dotaznících nevyplnily relevantní informace v rámci jednotlivých analýz (viz Tab. 3 a kapitoly 4.3.1 a 4.3.2).

4.3 Dotazníky

4.3.1 INVR

INVR (The Index of Nausea, Vomiting, and Retching) (Rhodes and McDaniel, 1999) je oficiální dotazník používaný pro zjištění míry těhotenských nevolností na základě sebehodnocení. Otázky, které jsou uvedené v dotazníku se vztahují ke zkušenosti s nevolnostmi a zvracením během posledních dvou týdnů těhotenství. Dotazník obsahuje celkem osm položek, které se týkají tří oblastí, a to nevolností, zvracení a zvedání žaludku bez zvracení. K vyhodnocení těchto položek slouží pětibodová škála (0-4), přičemž ze získaných bodů

z celého dotazníku se počítá Rhodes Index, tj. celkový skóre všech položek a podle dosaženého počtu bodů se hodnotí vážnost těhotenských nevolností. Jako lehké jsou nevolnosti považovány, pokud bylo získáno 1-8 bodů, středně vážné jsou při výsledném skóre 9-16 a vážné jsou v případě, že bylo dosaženo 17-32 bodů. Jelikož je v tomto dotazníku polovina otázek s reverzní škálou hodnocení, byla před sečtením celkového skóre u těchto otázek škála otočena. Na konci tohoto dotazníku byly přidány otázky na dobu, kdy se příznaky objevily poprvé a kdy zmizely. Kompletní dotazník je součástí příloh této práce (Příloha č. 1).

V rámci průřezové studie „Apolinář“ byl tento dotazník ženám předložen na přelomu prvního a druhého trimestru těhotenství (v rozmezí 11.-14. tt) při prenatálním ultrazvukovém screeningovém vyšetření. Pokud ženy do tohoto dotazníku nevyplnily kompletní údaje, jedna nebo dvě chybějící hodnoty byly dopočítány jako průměr ostatních vyplněných údajů. Takto byly dopočítány hodnoty u sedmi žen, přičemž jedna hodnota chyběla u šesti žen a dvě hodnoty chyběly u jedné ženy. Pokud chyběly více než dvě hodnoty nebo byly odpovědi ve vzájemném rozporu, byly tyto ženy vyřazeny z testování, z těchto příčin bylo vyřazeno sedm žen.

V rámci longitudinální studie v ProfiGyn byl tento dotazník ženám předkládán opakovaně v průběhu celého těhotenství. Ženy ho vyplňovaly přímo v rámci pravidelných těhotenských prohlídek v čekárně, přičemž v průběhu prvního trimestru ho vyplnily v rozmezí 6.-8. tt a 10.-12. tt, ve druhém trimestru ve 14. tt a v rozmezí 20.-23. tt a v rámci třetího trimestru v rozmezí 30.-33. tt. Předmětem této diplomové práce ovšem budou data pouze z 6.-8. tt, 20.-23. tt a 30.-33. tt, tj. období, kdy byl současně vyplněn dotazník na znechucení. Pokud ženy do tohoto dotazníku nevyplnily kompletní údaje, v případě jedné až dvou chybějících položek byly tyto položky dopočítány jako průměr vyplněných údajů. Z prvního trimestru byly takto dopočítány hodnoty u devíti žen, jedna hodnota chyběla u osmi žen a dvě hodnoty chyběly u jedné ženy. Ty ženy, u kterých chyběly více než dvě hodnoty nebo byly odpovědi ve vzájemném rozporu, byly vyřazeny z testování, z těchto příčin bylo vyřazeno pět žen. Z druhého trimestru byly stejným způsobem dopočítány hodnoty u dvou žen, přičemž u obou chyběla pouze jedna hodnota. Z testování bylo vyřazeno dvacet dva žen. Ze třetího trimestru byla dopočítána hodnota u jedné ženy, u které chyběla jedna hodnota. Z testování bylo vyřazeno sedmnáct žen.

4.3.2 DS-R

Dotazník DS-R (Disgust Sensitivity Scale Revised) (Olatunji et al., 2007) vznikl z jeho předchůdce DS (Disgust Scale) (Haidt et al., 1994), který prošel několika revizemi. Dotazník obsahuje celkem 27 otázek, z toho 25 se týká znechucení a dvě otázky jsou kontrolní, určené k odhalení respondentů, kteří nevěnují vyplňování dostatečnou pozornost anebo neberou dotazník vážně. Dotazník se dělí do tří podskupin podle druhu znechucení a jeho příslušných spouštěčů, první je „core disgust“, který zahrnuje primární stimuly související s možnými zdroji infekce (jako například zkažené jídlo, tělesné tekutiny a exkrementy, zvířata spojená se špinavým prostředím, odpadky apod.), druhou podskupinou je „animal-reminder disgust“, který souvisí s uvědoměním si, že člověk je součástí přírody, a jako takový je také zranitelný a smrtelný, a nakonec „contamination disgust“, vycházející z kontaktu s lidmi, od kterých bychom se mohli něčím nakazit. Samotný dotazník je rozdělen do dvou částí. První část má hodnotit vyhýbavé chování a emocionální reakci bez jakéhokoliv spojení se slovem znechucení. Respondenti mají na pětibodové škále posoudit, do jaké míry s nimi souhlasí či nesouhlasí, jak moc jsou pro ně pravdivá (0 = výrazně nesouhlasím, velmi nepravdivé, 4 = výrazně souhlasím, velmi pravdivé), odpovídají tím na možné situace jako např.: „Vadí mi, když někdo vykašlává hleny.“ Druhá polovina obsahuje možné scénáře vyvolávající disgust. Respondenti mají na pětibodové škále posoudit, jak moc jim tato situace připadá odporná (0 = nijak odporné, 4 = nesmírně odporné). Situace jsou popsány například takto: „Vidíte člověka po autonehodě s vyhrzlými střevy.“ Výsledkem jsou celkový skóre a skóre pro každou podskupinu, které byly vypočteny jako součet dosažených bodů za položky celkem a také zvlášť pro každou podskupinu. Vyšší skóre znamená vyšší míru znechucení. Maximální celkový skóre je 100 bodů, pro podskupinu „core disgust“, která zahrnuje dvanáct položek, je maximální dosažitelný skóre 48 bodů, pro „animal-reminder disgust“, zahrnující osm položek, je maximální skóre 32 bodů a pro „contamination disgust“, který zahrnuje pět položek, je maximální skóre 20 bodů. Jelikož jsou v tomto dotazníku tři otázky s reverzní škálou hodnocení, byla před sečtením celkového skóru u těchto otázek škála otočena.

Tento typ dotazníku byl zvolen na základě našich předešlých zkušeností a již publikovaných výsledků u těhotných žen (Żelazniewicz and Pawlowski, 2015). Kompletní dotazník je součástí příloh této práce (Příloha č. 2).

V rámci průřezové studie „Apolinář“ byl tento dotazník ženám předložen na přelomu prvního a druhého trimestru těhotenství (v rozmezí 11.-14. tt) při prenatálním ultrazvukovém

screeningovém vyšetření. Pokud ženy do tohoto dotazníku nevyplnily kompletní údaje, byly nahrazeny až dvě chybějící hodnoty u „core disgust“ a u „animal-reminder disgust“ a jedna hodnota u „contamination disgust“ dopočítáním průměru z ostatních vyplněných údajů v dané podškále. Některý z údajů musel být nahrazen u devíti žen. Ženy, které nevyplnily více hodnot, byly vyřazeny z testování, dohromady tak bylo vyřazeno pět žen.

V rámci longitudinální studie v ProfiGyn byl tento dotazník ženám předložen k vyplnění celkem třikrát v průběhu těhotenství (v každém trimestru jednou) při pravidelných těhotenských prohlídkách, které probíhaly v rozmezí 6.-8. tt, 20.-23. tt a 30.-33. tt. V prvním trimestru musel být některý údaj nahrazen u osmi žen. Vyřazeny byly z výše zmíněných příčin dvě ženy. Ve druhém trimestru musel být některý údaj nahrazen u tří žen a vyřazeno bylo v tomto období dvacet tři žen. Ve třetím trimestru nemusela být doplněna žádná hodnota a vyřazeno muselo být devatenáct žen.

4.4 Statistické zpracování dat

Získaná data byla statisticky analyzována v programu R (R Core Team, 2018) a jamovi (The jamovi project, 2020) a upravována v programu MS Excel (Microsoft Office 365). Grafické výstupy byly vytvořeny v programu jamovi a R a upravovány v programu Inkscape. Statistická hladina významnosti byla zvolena na $p < 0,05$.

U obou použitých dotazníků i všech podskupin DS-R bylo vypočítáno Cronbachovo α , které udává reliabilitu položek (viz Tab. 4).

U všech sledovaných kontinuálních proměnných byly provedeny testy normality pomocí Shapiro-Wilk testu. Podle výsledků tohoto testování (viz Tab. 2) bylo rozhodnuto o následném použití statistických testů, pokud měla data normální rozdělení, byly použity parametrické testy a pokud neměla normální rozdělení, byly použity alternativní neparametrické testy.

Tab. 2: Výsledky Shapiro-Wilk testu

	„Apolinář“	ProfiGyn		
	11.-14. tt	6.-8. tt	20.-23. tt	30.-33.tt
DS-R celkový skór	p = 0,076	p = 0,342	p = 0,404	p = 0,390
Core disgust	p = 0,012	p = 0,252	p = 0,208	p = 0,117
Animal-reminder disgust	p = 0,185	p = 0,451	p = 0,065	p = 0,495
Contamination disgust	p = 0,025	p = 0,066	p = 0,054	p = 0,153
INVR	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Věk	p = 0,228	p = 0,252	X	X
hCG	p < 0,001	p < 0,001	X	X
PAPP-A	p < 0,001	p < 0,001	X	X

p < 0,05 – data neměla normální rozdělení

Asociace mezi hladinou hCG respektive PAPP-A, u kterých data neměla normální rozdělení, a celkovým skóre na disgust a nevolnosti byla analyzována pomocí neparametrických testů, konkrétně pomocí parciálního Kendallova testu, který umožňuje zahrnout v testovaném modelu třetí proměnnou, zde kontrolní kovariátu věk. Stejný test byl použit k analýze vlivu ordinálních proměnných (vzdělání) na disgust i těhotenskou nevolnost, binárních proměnných (pohlaví potomka, parita, kouření, způsob početí) na nevolnost a k porovnání míry znechucení s mírou nevolností. Vliv binárních proměnných (pohlaví potomka, parita, kouření, způsob početí) na míru znechucení byl analyzován pomocí metody ANCOVA, ve které byly skóre na disgust závislá proměnná, pohlaví dítěte/ parita/ kouření nezávislá proměnná a proměnná věk byla vždy jako kovariáta. Asociace mezi věkem a celkovým skóre na disgust, u kterých data měla normální rozdělení, byla analyzována pomocí parametrických testů, konkrétně lineární regresí. A vliv věku na těhotenskou nevolnost byl testován Kendallovou korelací. K porovnání souboru dat mezi studii „Apolinář“ a Profigyn byl použit Studentův t-test a alternativní neparametrický Mann-Whitney test.

Na základě získaných výsledků byla na další statistické zpracování dat mezi vybranými proměnnými (kouření, vzdělání a celkový DS-R skór) použita vícenásobná regrese formou „path analýzy“, která odhaluje kauzální vztahy mezi proměnnými.

5 Výsledky

5.1 Deskriptivní výsledky

5.1.1 Soubor dat

Tabulka 3 popisuje souhrn a porovnání charakteristik souboru osob obou studií. Signifikantní rozdíl byl nalezen mezi věkem ($p = 0,001$), vzděláním ($p = 0,005$), způsobem početí ($p < 0,001$) a kouřením ($p = 0,041$).

Tab. 3: Charakteristika souboru osob

		„Apolinář“	ProfiGyn
Počet žen (N)		205	119
Průměrný věk** (SD; min-max)		30,67 let (SD = 4,26; 19-44)	32,31 let (SD = 4,63; 22-44)
Parita	prvorodičky	122 (61,62 %)	64 (54,70 %)
	vícerodičky	76 (38,38 %)	53 (45,30 %)
	chybí údaj	7	2
Vzdělání**	vyučena bez maturity či nižší	17 (8,37 %)	2 (1,68 %)
	středoškolské s maturitou	63 (31,03 %)	28 (23,53 %)
	vysokoškolské	123 (60,59 %)	89 (74,79 %)
	chybí údaj	2	0
Početí**	přirozené	205 (100 %)	105 (89,74 %)
	umělé (tj. intrauterinní inseminace (IUI) či některá z metod in vitro fertilizace (IVF))	0 (0 %)	12 (10,27 %)
	chybí údaj	0	2
Kouření*	ne	176 (93,12 %)	116 (98,31 %)
	ano	13 (6,89 %)	2 (1,69 %)
	příležitostně nebo chybí údaj	16	1
Pohlaví dítěte	muž	31 (46,27 %)	57 (57 %)
	žena	36 (53,73 %)	43 (43 %)
	chybí údaj	138	19

Rozdíly v charakteristice osob mezi studiemi * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

5.1.2 Výsledné skóry disgustu, nevolností a hladiny biomarkerů

V tabulce 4 jsou uvedeny skóry pro celkový disgust, pro každou podskupinu disgustu a pro těhotenskou nevolnost z obou studií.

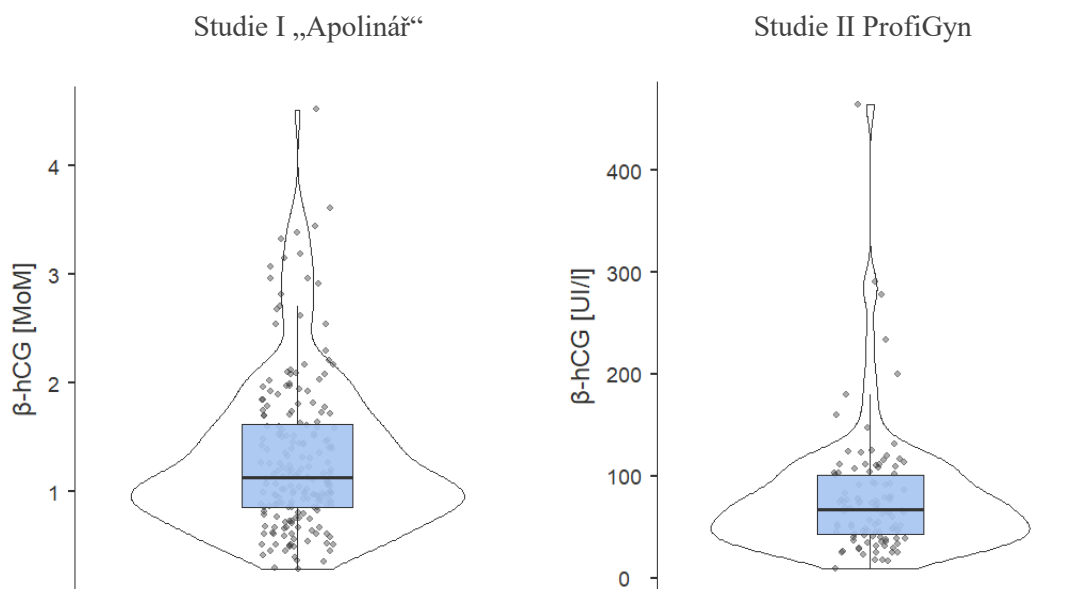
Tab. 4: Míra disgustu a těhotenské nevolnosti

	„Apolinář“	ProfiGyn		
	11.-14. tt	6.-8. tt	20.-23. tt	30.-33. tt
DS-R celkový skór	50,50 (13,02) N = 200 $\alpha = 0,790$	51,10 (14,30) N = 116 $\alpha = 0,838$	52,70 (15,00) N = 95 $\alpha = 0,864$	52,40 (14,20) N = 100 $\alpha = 0,866$
Core disgust	26,29 (7,06) N = 200 $\alpha = 0,654$	26,40 (6,61) N = 116 $\alpha = 0,599$	26,80 (6,99) N = 95 $\alpha = 0,691$	27,00 (6,59) N = 100 $\alpha = 0,692$
Animal-reminder disgust	16,98 (5,77) N = 200 $\alpha = 0,651$	16,60 (6,27) N = 116 $\alpha = 0,749$	17,60 (6,52) N = 95 $\alpha = 0,795$	17,40 (6,48) N = 100 $\alpha = 0,809$
Contamination disgust	7,24 (3,14) N = 202 $\alpha = 0,405$	8,14 (3,50) N = 116 $\alpha = 0,570$	8,26 (3,83) N = 95 $\alpha = 0,627$	7,96 (3,39) N = 100 $\alpha = 0,600$
INVR	9,28 (6,58) N = 198 $\alpha = 0,834$	7,25 (6,30) N = 114 $\alpha = 0,861$	1,52 (2,94) N = 97 $\alpha = 0,851$	1,26 (2,64) N = 101 $\alpha = 0,782$

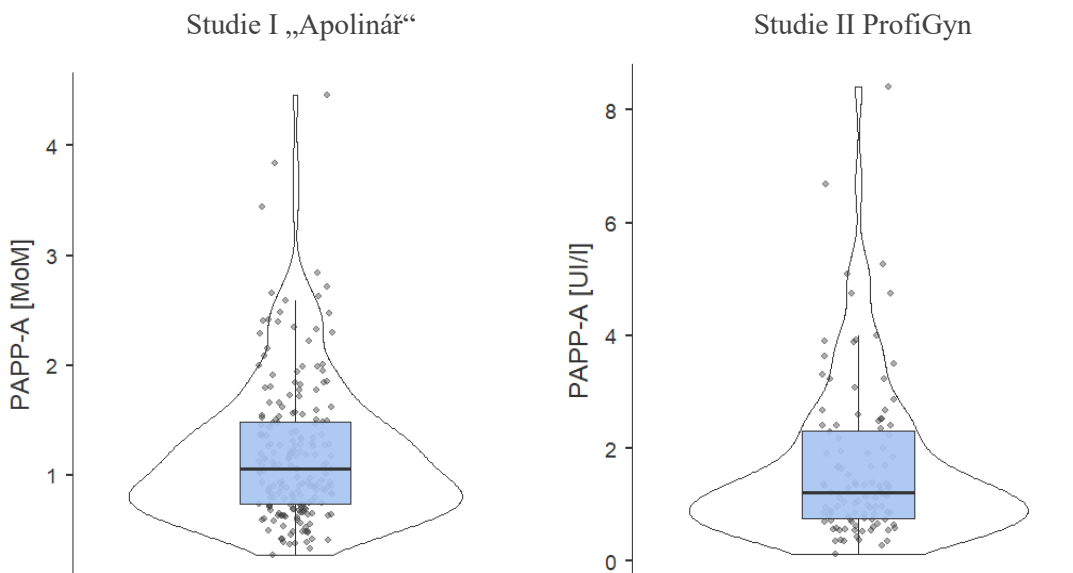
V tabulce jsou uvedeny průměrné skóry dotazníků a jejich směrodatné odchylky (SD), počty respondentek, který daný dotazník vyplnily a reliabilita dotazníků zjišťovaná pomocí koeficientu vnitřní konzistence Cronbachovo alfa (α).

Výsledné skóry ze studie I, které byly naměřeny v prvním trimestru, byly srovnány se skóry z prvního trimestru studie II. Pro srovnání celkového skóru DS-R byl použit Studentův t-test, pro podskupiny disgustu a INVR byl použit alternativní neparametrický Mann-Whitney test. Byl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi mírou znechucení v podškále contamination disgust ($p = 0,035$) a mezi mírou těhotenské nevolnosti ($p = 0,004$), přičemž vyšší míru znechucení v podškále contamination disgust měly ženy ze studie II – ProfiGyn a naopak vyšší míra nevolností byla zaznamenána u žen ze studie I – „Apolinář“.

Četnosti koncentrace hCG (Graf 1) a PAPP-A (Graf 2) jsou znázorněny pomocí houslového grafu (violin plot), který lépe znázorňuje distribuci dat a lze porovnat obě studie i přesto, že koncentrace jsou vyjádřeny v rozdílných jednotkách.



Graf 1. Koncentrace hCG u žen v prvním trimestru těhotenství, hodnoty jsou v každé studii vyjádřeny v rozdílných jednotkách



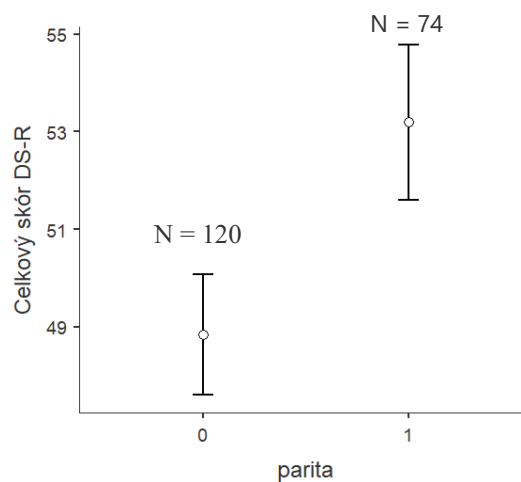
Graf 2. Koncentrace PAPP-A u žen v prvním trimestru těhotenství, hodnoty jsou v každé studii vyjádřeny v rozdílných jednotkách.

5.2 Hlavní analýzy

5.2.1 Vliv parity na znechucení a těhotenskou nevolnost

Studie I – „Apolinář“

Na souboru 194 žen byl pozorován statisticky významný vliv parity na znechucení ($p = 0,039$; $F = 4,330$; Cohenovo $d = 0,33$). Prvorodičky reportovaly nižší míru disgustu (průměrný skór: 48,80; $SD = 12,7$; $CI\ 95\ %: 46,20 - 51,30$) než vícero dičky (průměrný skór: 53,20; $SD = 13,8$; $CI\ 95\ %: 50,00 - 56,30$) (Graf 3).



Graf 3. Znárodnění celkového skóru z DS-R se střední chybou průměru u prvorodiček a vícero diček; 0 = prvorodičky, 1 = vícero dičky

Nebyl zaznamenán žádný vliv parity na těhotenskou nevolnost ($p = 0,548$; Tau B = 0,029; Cohenovo $d = 0,09$). Prvorodičky měly průměrný Rhodes Index 8,88 ($SD: 6,4$; $CI\ 95\ %: 7,66 - 10,10$) a vícero dičky 9,88 ($SD: 6,8$; $CI\ 95\ %: 8,29 - 11,5$).

Studie II – ProfiGyn

V prvním trimestru ($N = 112$) nebyl prokázán statisticky významný vliv parity na znechucení ($p = 0,404$; $F = 0,701$; Cohenovo $d = 0,16$). Prvorodičky měly průměrný skór 52,30 ($SD: 16,2$; $CI\ 95\ %: 48,60 - 56,00$) a vícero dičky 50,00 ($SD: 11,7$; $CI\ 95\ %: 45,90 - 54,00$). Ani ve druhém ($N = 91$) a ve třetím trimestru ($N = 96$) nebyl vliv parity na znechucení zaznamenán ($p = 0,352$; $F = 0,875$; Cohenovo $d = 0,20$; $p = 0,212$; $F = 1,58$;

Cohenovo $d = 0,26$). Ve druhém trimestru měly prvorodičky průměrný skóre 54,20 (SD: 16,3; CI 95 %: 50,00 – 58,30) a vícero dičky 51,20 (SD: 13,2; CI 95 %: 46,40 – 56,00). A ve třetím trimestru byl průměrný skóre u prvorodiček 54,40 (SD: 15,4; CI 95 %: 50,40 – 58,30) a u vícero diček 50,60 (SD: 12,8; CI 95 %: 46,40 – 54,90).

Stejně tak nebyl nalezen žádný vliv parity na těhotenskou nevolnost v prvním (N = 112), ve druhém (N = 95) ani ve třetím trimestru (N = 99) ($p = 0,892$; Tau B = 0,009; Cohenovo $d = 0,03$; $p = 0,104$; Tau B = -0,114; Cohenovo $d = 0,36$; $p = 0,868$; Tau B = -0,011; Cohenovo $d = 0,04$). Prvorodičky měly v prvním trimestru průměrný Rhodes Index 7,36 (SD: 6,7; CI 95 %: 5,78 – 8,94) a vícero dičky 7,32 (SD: 5,9; CI 95 %: 5,55 – 9,08). Ve druhém trimestru měly prvorodičky průměrný Rhodes Index 1,57 (SD: 2,6; CI 95 %: 0,75 – 2,39) a vícero dičky 1,52 (SD: 3,4; CI 95 %: 0,58 – 2,46). A ve třetím trimestru byl průměrný Rhodes Index u prvorodiček 0,89 (SD: 1,6; CI 95 %: 0,16 – 1,61) a u vícero diček 1,76 (SD: 3,5; CI 95 %: 0,96 – 2,56).

5.2.2 Souvislost mezi znechucením a těhotenskou nevolností

Studie I – „Apolinář“

Výsledky neparametrické parciální Kendallovy korelace s kontrolní proměnnou věk u žen (N = 196) neprokázaly statisticky významnou souvislost mezi mírou znechucení a nevolnostmi ($p = 0,370$; Tau B = 0,043; Cohenovo $d = 0,14$). Statisticky významný rozdíl nebyl prokázán ani v následných analýzách, ve kterých byla souvislost mezi mírou znechucení a nevolnostmi hodnocena odděleně pro prvorodičky a vícero dičky.

Studie II – ProfiGyn

Naopak v této studii výsledky ukázaly, že u žen v prvním trimestru (N = 112) existuje **pozitivní korelace mezi mírou znechucení (celkový skóre) a nevolnostmi** ($p = 0,033$; Tau B = 0,137; Cohenovo $d = 0,44$) (Graf 4). V této studii byla souvislost mezi znechucením a nevolnostmi hodnocena navíc ve 2. a 3. trimestru. Ve druhém trimestru (N = 94) byla opět prokázána **pozitivní korelace mezi znechucením a nevolnostmi** ($p = 0,031$; Tau B = 0,152; Cohenovo $d = 0,49$) (Graf 5). Ve třetím trimestru (N = 99) nebyla nalezena statisticky významná souvislost mezi znechucením a nevolnostmi, nicméně hodnota p se signifikanci

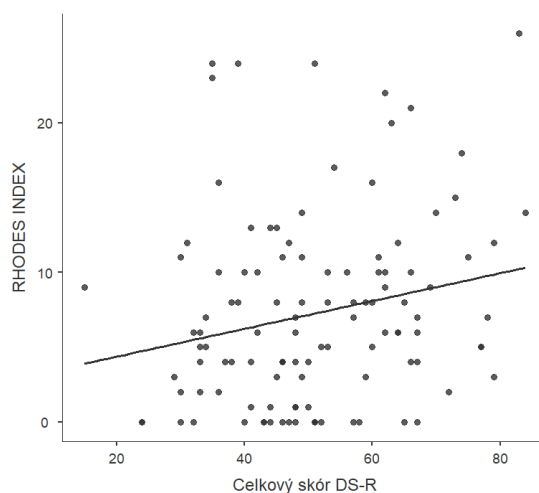
blížila ($p = 0,056$; Tau B = 0,131; Cohenovo $d = 0,42$). Korelace mezi jednotlivými podškálami shrnuje tabulka 5.

V následných analýzách, ve kterých byla souvislost mezi mírou znechucení a nevolnostmi hodnocena odděleně pro prvorodičky a vícero dičky, bylo pozorováno, že u **prvorodiček** v prvním a ve druhém trimestru byla statisticky významná **pozitivní korelace mezi mírou znechucení a nevolnostmi** ($p = 0,016$; Tau B = 0,213, Cohenovo $d = 0,68$; $p = 0,096$; Tau B = 0,159, Cohenovo $d = 0,51$), zatímco u vícero diček žádná souvislost prokázána nebyla.

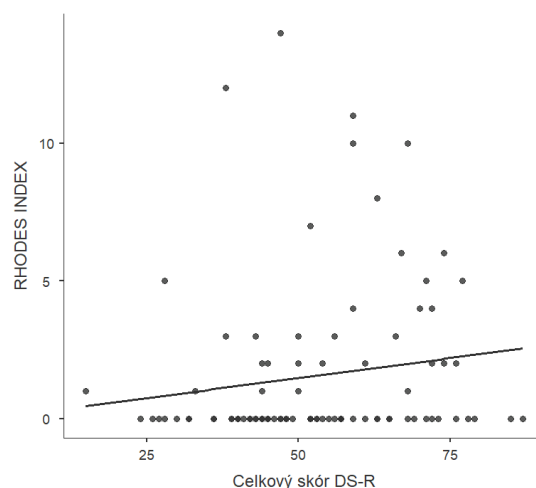
Tab.5: Souvislost mezi znechucením a nevolnostmi během těhotenství

	6.-8. tt			20.-23. tt			30.-33. tt		
	p	Tau B	d	p	Tau B	d	p	Tau B	d
Celkový skór DS-R	0,033	0,137	0,44	0,031	0,152	0,49	0,056	0,131	0,42
Core disgust	0,044	0,130	0,42	0,022	0,161	0,52	0,007	0,186	0,60
Animal-reminder disgust	0,092	0,108	0,35	0,150	0,101	0,32	0,640	0,032	0,10
Contamination disgust	0,036	0,135	0,43	0,256	0,080	0,26	0,079	0,121	0,39

V tabulce jsou uvedeny hodnoty p, Tau B a Cohenovo d.



Graf 4. Korelace míry znechucení a nevolností v 1. trimestru těhotenství



Graf 5. Korelace míry znechucení a nevolností ve 2. trimestru těhotenství

V rámci explorační analýzy byla dále hodnocena vzájemná souvislost mezi mírou disgustu a těhotenskými nevolnostmi napříč jednotlivými trimestry. Bylo prokázáno, že existuje souvislost mezi nevolnostmi v prvním trimestru a disgustem v prvním a ve druhém trimestru ($p = 0,033$; $p = 0,003$). Míra nevolností ve druhém trimestru souvisela pouze s mírou disgustu ve druhém trimestru ($p = 0,031$) a míra nevolností ve třetím trimestru souvisela s mírou disgustu v prvním a ve druhém trimestru ($p = 0,012$; $p = 0,017$). Výsledky těchto statistických analýz jsou shrnuty v tabulce 6.

Tab. 6: Souvislost disgustu a nevolností v průběhu těhotenství

	tt	DS-R			INVR	
		6.-8.	20.-23.	30.-33.	6.-8.	20.-23.
DS-R	20.-23.	0,647*** (d = 2,07)				
	30.-33.	0,636*** (d = 2,04)	0,719*** (d = 2,30)			
INVR	6.-8.	0,137* (d = 0,44)	0,212** (d = 0,68)	0,112 (d = 0,36)		
	20.-23.	0,133 (d = 0,43)	0,152* (d = 0,49)	0,082 (d = 0,26)	0,273*** (d = 0,87)	
	30.-33.	0,173* (d = 0,55)	0,171* (d = 0,56)	0,131 (d = 0,42)	0,113 (d = 0,36)	0,535*** (d = 1,71)

V tabulce jsou uvedeny hodnoty Tau B a (Cohenovo d), * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

5.2.2 Vliv hCG a PAPP-A na znechucení a těhotenskou nevolnost

Studie I – „Apolinář“

Z výsledků statistické analýzy na souboru 198 žen byl zaznamenán statisticky významný vliv hladiny hCG na celkový skóre znechucení ($p = 0,003$; Tau B = -0,143; Cohen's d = 0,46). Tato závislost byla negativní, a tedy **čím nižší byla naměřená koncentrace hCG, tím větší reportovaly ženy míru znechucení**. Korelace mezi jednotlivými podškálami shrnuje tabulka 7.

Při analýze zvláště prvorodiček a zvláště vícero diček byl u **prvorodiček** zaznamenán statisticky významný vliv koncentrace hCG na znechucení ($p = 0,005$; Tau B = -0,176; Cohenovo d = 0,56), tento vliv byl signifikantní i v podskupině core disgust ($p = 0,015$; Tau B = -0,150; Cohenovo d = 0,48) a animal-reminder disgust ($p = 0,004$; Tau B = -0,181; Cohenovo d = 0,58), přičemž **nižší koncentrace byly asociovány s vyšší mírou znechucení**. V podskupině contamination disgust nebyl pozorován statisticky významný vliv ($p = 0,325$; Tau B = -0,061; Cohenovo d = 0,20). U vícero diček nebyl tento fenomén pozorován ($p = 0,317$; Tau B = -0,081; Cohenovo d = 0,26).

Koncentrace hCG sice neměla žádný statisticky významný vliv na těhotenskou nevolnost, ale hladina p se statistické signifikanci blížila ($p = 0,07$; Tau B = 0,087; Cohenovo d = 0,28). Ani následné analýzy odděleně pro prvorodičky a vícero dičky neprokázaly vliv hCG na nevolnost.

U koncentrace PAPP-A byl pozorován signifikantní vliv na znechucení ($p = 0,013$; Tau B = -0,118; Cohenovo d = 0,38), přičemž tato korelace byla negativní, a tedy **čím nižší byla naměřená koncentrace PAPP-A, tím větší ženy reportovaly míru znechucení**. Korelace mezi jednotlivými podškálami shrnuje tabulka 7.

I zde byl pozorován rozdíl v závislosti na paritě. U **prvorodiček** byl zaznamenán statisticky významný vliv PAPP-A na znechucení ($p < 0,001$; Tau B = -0,230; Cohenovo d = 0,74), který byl významný i u všech tří podskupin disgustu (core disgust: $p = 0,008$; Tau B = -0,166; Cohenovo d = 0,53; animal-reminder disgust: $p < 0,001$; Tau B = -0,207; Cohenovo d = 0,66; contamination disgust: $p = 0,043$; Tau B = -0,125; Cohenovo d = 0,40), přičemž **se snižující se**

koncentrací PAPP-A bylo znechucení větší. U vícerodiček tento vliv nebyl pozorován ($p = 0,634$; Tau B = 0,038; Cohenovo d = 0,12).

Statisticky významný vliv měly koncentrace PAPP-A i na těhotenskou nevolnost ($p = 0,01$; Tau B = 0,124; Cohenovo d = 0,40), přičemž korelace byla pozitivní, a tedy **čím vyšší u nich byla naměřená koncentrace PAPP-A, tím vyšší byla i míra nevolností.** Následné analýzy odděleně pro prvorodičky a vícerodičky však neprokázaly vliv PAPP-A na míru nevolností.

Tab.7: Vliv hCG a PAPP-A na znechucení

	hCG			PAPP-A		
	p	Tau B	d	p	Tau B	d
Celkový skór DS-R	0,003	-0,143	0,46	0,013	-0,118	0,38
Core disgust	0,029	-0,105	0,34	0,053	-0,093	0,30
Animal-reminder disgust	< 0,001	-0,164	0,52	0,065	-0,088	0,28
Contamination disgust	0,116	-0,075	0,24	0,095	-0,080	0,26

V tabulce jsou uvedeny hodnoty p, Tau B a Cohenovo d.

Studie II – ProfiGyn

Na souboru 105 žen neukázaly výsledky statistické analýzy žádný významný vliv koncentrace hCG nebo PAPP-A na celkové skóre znechucení v prvním trimestru těhotenství ($p = 0,704$; Tau B = -0,025; Cohenovo d = 0,08; $p = 0,789$; Tau B = -0,018; Cohenovo d = 0,06). Ve druhém trimestru (N = 94) také nebyl zaznamenán žádný významný vliv hCG a PAPP-A na znechucení ($p = 0,470$; Tau B = -0,051; Cohenovo d = 0,16; $p = 0,365$; Tau B = -0,064; Cohenovo d = 0,20). Stejně tak ve třetím trimestru (N = 98) nebyl zaznamenán žádný významný vliv hCG nebo PAPP-A na znechucení ($p = 0,405$; Tau B = -0,057; Cohenovo d = 0,03; $p = 0,198$; Tau B = -0,089; Cohenovo d = 0,28).

Na těhotenskou nevolnost neměla u žen v prvním trimestru (N = 103) koncentrace hCG žádný vliv ($p = 0,966$; Tau B = -0,003; Cohenovo d = 0,01), ale byl pozorován statisticky významný vliv koncentrace PAPP-A ($p = 0,014$; Tau B = 0,165; Cohenovo d = 0,53), přičemž **vyšší koncentrace PAPP-A byla opět asociována s vyšší mírou nevolností** v prvním trimestru

těhotenství. Ve druhém trimestru (N= 96) nebyl zaznamenán žádný významný vliv koncentrace hCG a PAPP-A na míru nevolnosti ($p = 0,066$; Tau B = 0,128; Cohenovo d = 0,41; $p = 0,702$; Tau B = -0,027; Cohenovo d = 0,09), ve třetím trimestru (N = 99) neměla koncentrace hCG žádný vliv na míru nevolnosti ($p = 0,634$; Tau B = 0,033; Cohenovo d = 0,11) ale byl pozorován statisticky významný vliv koncentrace PAPP-A ($p = 0,021$; Tau B = -0,159; Cohenovo d = 0,51), přičemž **vyšší koncentrace PAPP-A byla asociována s nižší mírou nevolností.**

V závislosti na paritě byl zaznamenán rozdíl u vlivu koncentrace PAPP-A na míru nevolnosti v prvním trimestru těhotenství. U prvorodiček byl tento vliv statisticky významný ($p = 0,016$; Tau B = 0,214; Cohenovo d = 0,68), přičemž **vyšší koncentrace PAPP-A byla asociována s vyšší mírou nevolností**, zatímco u vícero-diček statisticky významný tento vliv nebyl ($p = 0,127$; Tau B = 0,159; Cohenovo d = 0,51).

Vzhledem k tomu, že analýza dat v této podkapitole byla rozsáhlá, korelace koncentrací hCG resp. PAPP-A se znechucením a nevolností v obou studiích na celém souboru dat a na prvorodičkách a vícero-dičkách zvlášť pro větší přehlednost shrnuje Tabulka 8 resp. 9.

Tab. 8: Korelace hCG se znechucením a nevolností

hCG		„Apolinář“	ProfiGyn		
		11.-14. tt	6.-8. tt	20.-23. tt	30.-33. tt
celý soubor osob	DS-R	**negativní	negativní	negativní	negativní
	INVR	pozitivní	negativní	pozitivní	pozitivní
prvorodičky	DS-R	**negativní	negativní	negativní	negativní
	INVR	pozitivní	pozitivní	pozitivní	pozitivní
vícerodičky	DS-R	negativní	pozitivní	pozitivní	pozitivní
	INVR	pozitivní	negativní	pozitivní	negativní

** $p < 0,01$

Tab. 9: Korelace PAPP-A se znechucením a nevolností

PAPP-A		„Apolinář“	ProfiGyn		
		11.-14. tt	6.-8. tt	20.-23. tt	30.-33. tt
celý soubor osob	DS-R	*negativní	negativní	negativní	negativní
	INVR	**pozitivní	*pozitivní	negativní	*negativní
prvorodičky	DS-R	***negativní	pozitivní	negativní	negativní
	INVR	pozitivní	*pozitivní	pozitivní	negativní
vícerodičky	DS-R	pozitivní	negativní	negativní	negativní
	INVR	pozitivní	pozitivní	pozitivní	negativní

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001

5.2.3 Vliv věku na znechucení a těhotenskou nevolnost

Studie I – „Apolinář“

U žen v této studii (N = 200) nebyl pozorován **žádný vliv věku na znechucení** (p = 0,245; R² = 0,007), ani na míru těhotenských nevolností (p = 0,419; Tau B = -0,039; Cohenovo d = 0,12).

Při statistické analýze zvlášť prvorodiček a zvlášť vícerodiček byl zaznamenán rozdíl ve vlivu věku na nevolnosti, u prvorodiček věk ženy (průměrně 29,5 let) neměl žádný vliv na těhotenskou nevolnost (p = 0,614; Tau B = -0,031; Cohenovo d = 0,10), ale **u vícerodiček** byl pozorován statisticky významný vliv věku (průměrně 32,8 let) na míru těhotenské nevolnosti (**p = 0,043**; Tau B = -0,162; Cohenovo d = 0,52), přičemž **s rostoucím věkem pociťovaly ženy slabší nevolnosti**.

Studie II – ProfiGyn

U žen z gynekologické ordinace ProfiGyn (N = 115) nebyl pozorován **žádný vliv věku na znechucení** v prvním (p = 0,281; R² = 0,010), ve druhém (p = 0,588; R² = 0,003) ani ve třetím trimestru těhotenství (p = 0,794; R² = 0,001).

Naopak byl pozorován statisticky významný vliv věku na míru těhotenské nevolnosti v prvním trimestru těhotenství (**p = 0,005**; Tau B = -0,189; Cohenovo d = 0,60), přičemž **s rostoucím věkem se snižovala míra těhotenské nevolnosti**. Ve druhém ani ve třetím trimestru těhotenství nebyl pozorován žádný vliv věku na míru nevolnosti (p = 0,707; Tau B = 0,030; Cohenovo d = 0,10; p = 0,675; Tau B = 0,033; Cohenovo d = 0,11).

Při následných analýzách odděleně pro prvorodičky a vícero dičky byly pozorovány významné rozdíly. U **prvorodiček** měl věk (průměrně 31,2 let) statisticky významný vliv na míru nevolnosti (**p = 0,015**; Tau B = -0,213; Cohenovo d = 0,68), přičemž **s rostoucím věkem byla míra nevolnosti menší**, zatímco u vícero diček (průměrně 33,7 let) statisticky významný tento vliv nebyl (p = 0,057; Tau B = -0,185; Cohenovo d = 0,59).

5.2.4 Vliv pohlaví potomka na znechucení a těhotenskou nevolnost

Studie I – „Apolinář“

Výsledky analýzy kovariance s proměnnou věk jako kovariátou neprokázaly žádný vliv pohlaví potomka na míru znechucení (N = 64; p = 0,866; F = 0,029; Cohenovo d = 0,04), přičemž průměrný skór u žen očekávající potomka mužského pohlaví byl 48,9 (SD: 11,7; CI 95 %: 43,80 – 53,90) a u žen očekávající potomka ženského pohlaví byl 48,3 (SD: 15,2; CI 95 %: 43,70 – 52,90).

Žádný vliv pohlaví potomka nebyl pozorován ani na těhotenskou nevolnost (N = 65; p = 0,373; Tau B = -0,076; Cohenovo d = 0,24), přičemž průměrný Rhodes Index u žen očekávající potomka mužského pohlaví byl 8,71 (SD: 5,5; CI 95 %: 6,21 – 11,20) a u žen očekávající potomka ženského pohlaví byl 10,20 (SD: 7,5; CI 95 %: 7,96 – 12,50).

Statisticky významný rozdíl nebyl prokázán ani v následných analýzách, ve kterých byl vliv pohlaví potomka na míru znechucení a nevolnost hodnocen odděleně pro prvorodičky a vícero dičky.

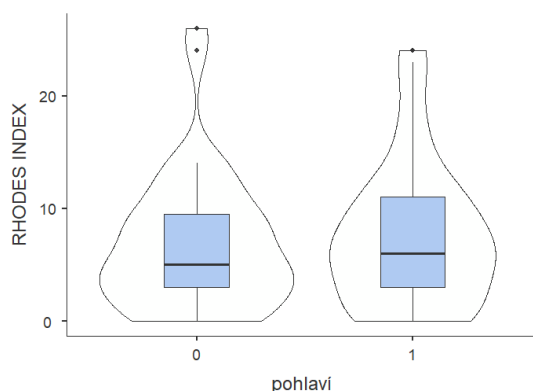
Studie II – ProfiGyn

V prvním (N = 94), druhém (N = 86) ani ve třetím trimestru (N = 93) nebyl zaznamenán statisticky významný vliv pohlaví potomka na míru znechucení (p = 0,488; F = 0,485; Cohenovo d = 0,143; p = 0,995; F < 0,001; Cohenovo d = 0,001; p = 0,462; F = 0,546; Cohenovo d = 0,15). V prvním trimestru byl průměrný skór u žen očekávající potomka mužského pohlaví 49,70 (SD: 14,3; CI 95 %: 45,80 – 53,60) a u žen očekávající potomka ženského pohlaví 51,80 (SD: 14,7; CI 95 %: 47,40 – 56,20). Ve druhém trimestru byl průměrný skór u žen očekávající potomka mužského pohlaví 52,70 (SD: 14,9; CI 95 %: 48,40 – 57,00) a u žen očekávající potomka ženského pohlaví 52,70 (SD: 15,8; CI 95 %: 47,80 – 57,50).

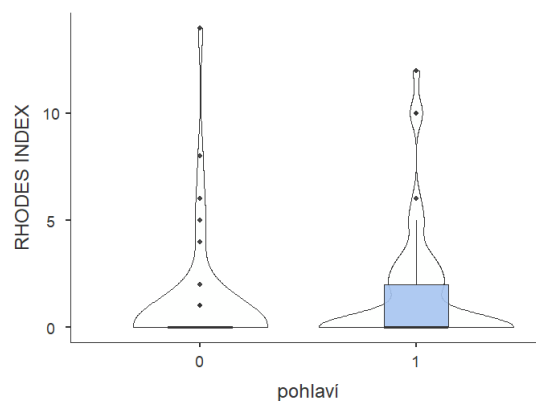
Ve třetím trimestru byl průměrný skór u žen očekávající potomka mužského pohlaví 53,60 (SD: 14,1; CI 95 %: 49,70 – 57,50) a u žen očekávající potomka ženského pohlaví 51,40 (SD: 14,6; CI 95 %: 47,00 – 55,80).

Rovněž nebyl prokázán vliv pohlaví na míru nevolnosti v prvním trimestru (N = 94; p = 0,458; Tau B = 0,052; Cohenovo d = 0,17) (Graf 6), výsledky ovšem ukázaly významný vliv pohlaví potomka na míru těhotenské nevolnosti ve druhém (N = 90) i ve třetím trimestru (N = 96) (**p = 0,017**; Tau B = 0,172; Cohenovo d = 0,55; **p = 0,028**; Tau B = 0,153; Cohenovo d = 0,49). Přičemž **ženy ve druhém trimestru očekávající potomka mužského pohlaví pociťovaly větší nevolnosti** (průměrný Rhodes Index: 1,63; SD = 2,8; CI 95 %: 0,85 – 2,41) **oproti ženám, které očekávaly potomka ženského pohlaví** (průměrný Rhodes Index: 1,08; SD = 2,8; CI 95 %: 0,19 – 1,97) (Graf 7). Ve třetím trimestru mělo pohlaví potomka stejný vliv, ženy očekávající potomka mužského pohlaví měly průměrný Rhodes Index 1,41 (SD = 2,8; CI 95 %: 0,72 – 2,10) a ženy očekávající potomka ženského pohlaví měly průměrný Rhodes Index 0,89 (SD = 2,2; CI 95 %: 0,12 – 1,66) (Graf 8).

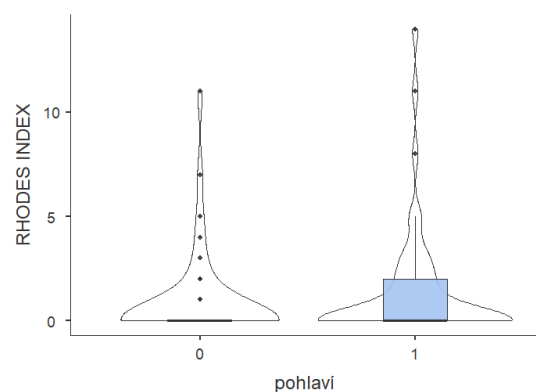
Statisticky významný rozdíl v prvním trimestru nebyl prokázán ani v následných analýzách, ve kterých byla souvislost mezi mírou znechucení a nevolnostmi hodnocena odděleně pro prvorodičky a vícerodičky.



Graf 6. Míra nevolnosti u žen v prvním trimestru těhotenství v závislosti na pohlaví potomka; v grafu je znázorněna distribuce výsledných skórů Rhodes Indexu; 0 = dívka, 1 = chlapec



Graf 7. Míra nevolnosti u žen ve druhém trimestru těhotenství v závislosti na pohlaví potomka; v grafu je znázorněna distribuce výsledných skóre Rhodes Indexu; 0 = dívka, 1 = chlapec



Graf 8. Míra nevolnosti u žen ve třetím trimestru těhotenství v závislosti na pohlaví potomka; v grafu je znázorněna distribuce výsledných skóre Rhodes Indexu; 0 = dívka, 1 = chlapec

5.3 Explorační analýzy

5.3.1 Vliv způsobu početí na znechucení a těhotenskou nevolnost

Vzhledem k tomu, že ve studii I „Apolinář“ všechny ženy počaly přirozeně, nemohly být provedeny statistické analýzy.

Na souboru 112 žen ve studii II – ProfiGyn, z nichž 12 počalo některou z metod umělého oplodnění (IUI či IVF), nebyl pozorován žádný vliv způsobu početí na znechucení ($p = 0,851$; $F = 0,035$; Cohenovo $d = 0,06$) ani na míru těhotenské nevolnosti ($p = 0,731$; Tau B = $0,022$; Cohenovo $d = 0,07$).

5.3.2 Vliv vzdělání na znechucení a těhotenskou nevolnost

Studie I – „Apolinář“

Na souboru 198 žen byl pozorován statisticky významný vliv vzdělání na znechucení ($p = 0,007$; Tau B = -0,129; Cohenovo d = 0,41), přičemž **čím nižší měly ženy dosažené vzdělání, tím větší byla u nich míra znechucení**, největší vliv byl pozorován v podskupině core disgust ($p < 0,001$; Tau B = -0,197; Cohenovo d = 0,63), ve zbylých dvou podskupinách nebyl tento vliv pozorován.

V následných analýzách pro prvorodičky a vícero dičky zvlášť nebyl pozorován žádný významný vliv dosaženého vzdělání na míru znechucení.

Nebyl zaznamenán žádný vliv vzdělání na míru těhotenské nevolnosti ($p = 0,651$; Tau B = -0,022; Cohenovo d = 0,07; $p = 0,220$; Tau B = 0,06; Cohenovo d = 0,02).

Ani v následných analýzách pro prvorodičky a vícero dičky zvlášť nebyl pozorován žádný významný vliv dosaženého vzdělání na míru nevolností.

Studie II – ProfiGyn

Vzdělání nemělo v prvním trimestru ($N = 115$) ($p = 0,482$; Tau B = -0,045; Cohenovo d = 0,14) ani ve druhém ($N = 94$; $p = 0,710$; Tau B = -0,026; Cohenovo d = 0,08) či ve třetím trimestru těhotenství ($N = 99$; $p = 0,659$; Tau B = -0,030, Cohenovo d = 0,10) vliv na míru znechucení.

V následných analýzách nebyl u prvorodiček ani vícero diček pozorován žádný vliv vzdělání na míru znechucení.

Vzdělání nemělo v prvním ($N = 113$) ani ve druhém trimestru ($N = 96$) vliv na míru těhotenské nevolnosti ($p = 0,377$; Tau B = 0,057; Cohenovo d = 0,18; $p = 0,269$; Tau B = -0,077; Cohenovo d = 0,25), avšak ve třetím trimestru ($N = 100$) byl zaznamenán statistický významný vliv vzdělání na míru nevolností ($p = 0,02$; Tau B = -0,158; Cohenovo d = 0,51), přičemž **čím nižší měly ženy dosažené vzdělání, tím větší měly nevolnosti**.

V následných analýzách nebyl u **prvorodiček** pozorován žádný vliv vzdělání na míru nevolností v prvním a ve druhém trimestru těhotenství, ale stejně jako u celého souboru dat byl

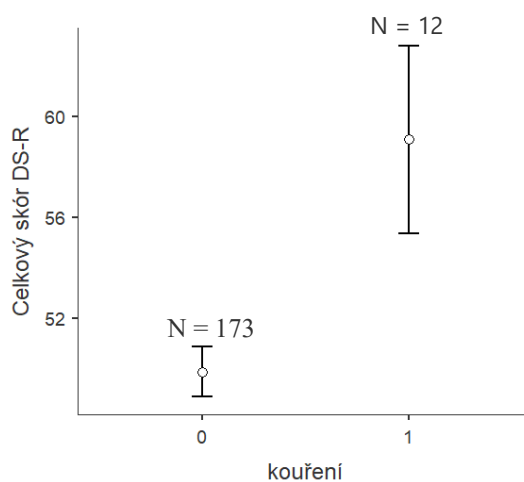
zaznamenán statisticky významný vliv vzdělání na míru nevolností ve třetím trimestru ($p = 0,029$; Tau B = $-0,207$; Cohenovo d = $0,66$), přičemž **čím nižší měly ženy dosažené vzdělání, tím větší měly nevolnosti**. U vícerodiček nebyl pozorován vliv vzdělání na míru nevolností v žádném období těhotenství.

5.3.3 Vliv kouření na znechucení a těhotenskou nevolnost

Vzhledem k nízkému počtu kuřáček ($N=2$) ve studii II – ProfiGyn, byl tento vliv studován pouze na souboru dat ze studie I – „Apolinář“.

U 185 žen mělo kouření vliv na znechucení ($p = 0,028$; $F = 4,92$; Cohenovo d = $0,67$), přičemž **kuřáčky pocitovaly vyšší míru znechucení** (průměrný skór: $58,50$; $SD = 12,2$; $CI\ 95\ %$: $51,10 - 66,00$) **oproti nekuřáčkám** (průměrný skór: $49,90$; $SD = 13,0$; $CI\ 95\ %$: $48,00 - 51,80$) (Graf 9). Vliv kouření na znechucení byl pozorován i u podškál core disgust ($p = 0,048$; $F = 3,95$; Cohenovo d = $0,60$) a animal-reminder disgust ($p = 0,034$, $F = 4,58$; Cohenovo d = $0,64$), nikoliv u contamination disgust ($p = 0,358$; $F = 0,849$; Cohenovo d = $0,27$).

V následných analýzách pro prvorodičky a vícerodičky zvlášť nebyl pozorován žádný vliv kouření na míru znechucení.



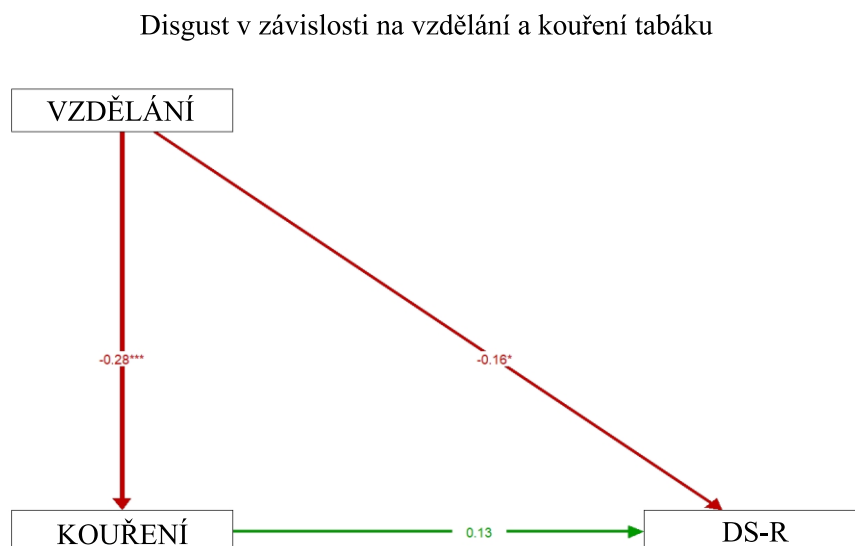
Graf 9. Znárodnění celkového skóru z DS-R se střední chybou průměru u kuřáček a nekuřáček; 0 = nekuřáčky, 1 = kuřáčky

Kouření nemělo žádný vliv na nevolnosti ($p = 0,768$; Tau B = $-0,015$; Cohenovo $d = 0,05$), přičemž u nekuřáček byl Rhodes Index průměrně 9,35 (SD = 6,7; CI 95 %: 8,35 – 10,40) a u kuřáček 8,49 (SD = 5,7; CI 95 %: 4,31 – 12,70).

Ani v následných analýzách pro prvorodičky a vícerodičky zvlášť nebyl pozorován žádný vliv kouření na míru nevolností.

5.3.4 Path analýza

V rámci explorační analýzy byl navrhnut model path analýzy (Obr. 1), který ukazuje kauzální vztahy mezi proměnnými. Vybrané proměnné byly zahrnuty na základě získaných výsledků. Statisticky významný vliv byl pozorován mezi vzděláním a mírou znechucení ($p = 0,031$), přičemž čím měly ženy vyšší dosažené vzdělání, tím nižší reportovaly znechucení. Tento efekt se shoduje s našimi dosaženými výsledky pomocí jiných statistických testů (viz kap. 5.3.2). Naopak path analýza neprokázala žádný vliv kouření na míru znechucení ($p = 0,079$), ale ukázalo se, že s kouřením silně korelovalo vzdělání ($p < 0,001$), přičemž čím vyšší měly ženy dosažené vzdělání, tím méně kouřily.



Obr. 1: Model path analýzy, zobrazující sílu korelace mezi vzděláním, kouřením a znechucením

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

6 Diskuze

6.1 Rozdíly z deskriptivních výsledků

Mezi studii byl významný rozdíl mezi dosaženým vzděláním žen, přičemž v ProfiGyn měly ženy častěji vyšší vzdělání, což by patrně mohlo být dané tím, že ProfiGyn je soukromá ordinace a ženy s vyšším vzděláním se pravděpodobně více zajímají o své zdraví a chtějí investovat do nadstandardní zdravotní péče. Zároveň tyto ženy bývají častěji finančně lépe zabezpečeny, což je opět jeden z důvodů, který jim umožní platit si nadstandardní zdravotní péči v průběhu těhotenství.

S vyšším vzděláním u žen z ProfiGyn také mohou souviset pozorované rozdíly v průměrném věku žen mezi soubory. Ve studii ProfiGyn byly totiž ženy signifikantně starší než ženy u „Apolináře“, což by mohlo souviset s tím, že u žen s vyšším vzděláním bývá častěji těhotenství plánované (Yanikkerem et al., 2013) a nastává tak později než u žen s nižším vzděláním, neboť tyto ženy předem investují do zajištění materiálních statků. Naopak ženy s nižším vzděláním investují dříve do reprodukce a poprvé tak otěhotní v nižším věku.

Významný rozdíl byl i mezi vztahem ke kouření, přičemž ženy v ProfiGyn kouřily signifikantně méně, což může opět souviset s vyšším vzděláním a větším zájmem o své zdraví. Tuto hypotézu potvrzují i výsledky path analýzy (viz kap. 5.3.4), která opravdu prokázala, že vzdělání a kouření spolu silně negativně koreluje.

Výše zmíněné rozdíly ve věku a vzdělání mezi soubory mohly být důvodem pro zaznamenanou odlišnou míru znechucení v podskupině contamination disgust a odlišnou míru těhotenské nevolnosti mezi ženami z obou studií (viz Tab. 4). Tyto rozdílné výsledky by ovšem mohly být také způsobeny odlišnou dobou vyplňování dotazníku na disgust a těhotenskou nevolnost mezi studii. Ve studii I – „Apolinář“ vyplňovaly ženy dotazník mezi 11.-14. tt (průměrně 12,81 tt; SD = 0,57), zatímco ve studii II – ProfiGyn vyplňovaly ženy dotazník mezi 6.-8. tt (průměrně 7,45 tt; SD = 1,35).

Všechny výše zmíněné rozdíly mezi studii by mohly být příčinou nekonzistentních výsledků vlivu dalších faktorů na znechucení a nevolnost mezi oběma studii (podrobněji bude diskutováno níže).

6.2 Vliv parity na znechucení a těhotenskou nevolnost

U žen v první studii byl zaznamenán významný vliv parity na znechucení. Vyšší znechucení reportované u vícerodiček v porovnání s prvorodičkami by mohlo být způsobené tím, že u žen, které již mají děti, plní zvýšený disgust adaptivní funkci (Al-Shawaf et al., 2018). Ženy mají se svými potomky velmi blízký kontakt (například v období laktace), čímž se zvyšuje pravděpodobnost přenosu infekce při nákaze z matky na dítě, a proto je žádoucí, aby matka chránila primárně sama sebe. Další teorie, zabývající se zvýšeným disgustem u žen s dětmi, je založena na učení dítěte, jak by měl fungovat behaviorální imunitní systém. Vzhledem k tomu, že tělesný imunitní systém dítěte se po narození teprve vyvíjí (Ygberg and Nilsson, 2012), je pro ochranu dítěte před infekcí výhodné, aby dítě napodobovalo matku v jejím chování, které je zaměřené na odmítání potenciálně škodlivých substancí. Nejeфекtivnější toto učení bude, když sama matka bude před dítětem prezentovat zvýšený disgust (Al-Shawaf et al., 2018). V souladu s výše navrženými hypotézami by ženy s dětmi měly mít vyšší disgust, což podporují i naše výsledky ve studii „Apolinář“.

V dalších studiích byly ovšem ohledně vlivu parity na znechucení zaznamenány poměrně nekonzistentní výsledky. Například autoři jedné studie (Żelaźniewicz and Pawlovski, 2015) nepotvrdili vliv parity na disgust u těhotných žen, stejně jako naše výsledky na souboru dat z ProfiGyn. To mohlo být způsobeno podobně jako u ProfiGyn malým počtem pozorování (N=92). Nicméně při podrobnějším studiu výsledků z ProfiGyn, můžeme pozorovat, že trend zvýšeného disgustu, přestože nebyl signifikantní, byl obrácený – zvýšený disgust měly spíše prvorodičky. Tyto výsledky by tak podporovaly spíše další studii (Prokop and Fančovičová, 2016), ve které byl pozorován vliv parity na disgust u žen (N = 299), přičemž ale ženy s dětmi zde měly nižší disgust než bezdětné ženy. Jedno z možných vysvětlení souvisí s tím, že známé podněty jsou vnímány jako méně nechutné než neznámé. Autoři studie tedy navrhli, že matky mají nižší citlivost vůči znechucení v důsledku pečování o potomka a s tím souvisejícím vystavováním se podnětům, jako přebalování či čištění pozvraceného oděvu. Výsledky ukazují, že se vyvinuly mechanismy, které se týkají návyku vůči podnětům (dříve) vyvolávajícím znechucení. V této studii se však nejednalo o těhotné ženy, nicméně ženy byly v reprodukčním věku (16-48 let).

Dle našich výsledků nelze tedy jednoznačně říci, jakým způsobem může parita ovlivňovat míru znechucení. Proměnná parita s sebou nese několik dalších potenciálních proměnných, které by mohly hrát důležitou roli, jedná se například o počet dětí, časový interval mezi porody, a tedy věk předešlých dětí nebo jejich pohlaví. Proto by v budoucím výzkumu bylo potřeba podrobnější testování se zahrnutím všech těchto proměnných do statistických analýz.

Nebyl zaznamenán žádný vliv parity na těhotenskou nevolnost, což je i v souladu s literaturou (Zhou et al., 1999).

Rozdíly při statistických analýzách na souboru prvorodiček a vícero diček zvlášť ale ukázaly, že u prvorodiček je vliv různých faktorů signifikantní, zatímco u vícero diček není významný. To může být dané tím, že u vícero diček se již může projevit působení dalších proměnných, vliv mohou mít například hormonální změny v období předešlé laktace nebo imunitní reakce související například s pohlavím předešlého potomka.

6.3 Souvislost mezi znechucením a těhotenskou nevolností

U žen, které docházely do ordinace ProfiGyn byla podle očekávání zaznamenána souvislost mezi znechucením a nevolnostmi, přičemž čím vyšší ženy pociťovaly znechucení, tím vyšší reportovaly i nevolnosti. Tato korelace byla pozorována v prvním (Cohenovo $d = 0,44$) i ve druhém trimestru těhotenství (Cohenovo $d = 0,49$) a blízká hladině signifikance byla ve třetím trimestru (Cohenovo $d = 0,42$), což je v souladu s tím, že těhotenská nevolnost se vyskytuje nejvíce v prvním, občas i ve druhém trimestru, ale jen velmi zřídka ve třetím trimestru těhotenství (Chou et al., 2008b; Lacroix et al., 2000). Tato souvislost však byla v následné analýze nalezena pouze u prvorodiček, to je v souladu s myšlenkou, že je celá tato problematika mnohem komplexnější a jak již bylo zmíněno, budou zde pravděpodobně hrát roli další fyziologické faktory, které se mohou měnit i v závislosti na předešlém těhotenství.

Tato pozitivní korelace mezi znechucením a nevolností v těhotenství byla předpokládána, jelikož mezi nimi existuje mnoho podobností, které naznačují podobnou funkci, oba bývají nejsilnější v prvním trimestru těhotenství (Fessler et al., 2005; Lacroix et al., 2000) a souvisí se změnami koncentrací některých hormonů (Creinin et al., 2006; Fleischman and Fessler, 2011; Tulchinsky and Hobel, 1973). Jelikož počátky těhotenství jsou z pohledu embryonálního vývoje vysoce rizikovým obdobím (probíhá organogeneze a embryo je nejvíce ohroženo

vývojovými malformacemi), je potřeba zvýšené protekce plodu, kterou mohou představovat právě disgust a těhotenská nevolnost, tedy stavy s adaptivní funkcí (Curtis and Biran, 2001; Hinkle et al., 2016; Little and Hook, 1979).

Naše výsledky byly opět nekonzistentní mezi studovanými soubory. Ve studii I – „Apolinář“ nebyla pozorována mezi znechucením a nevolností žádná korelace, což by mohlo být způsobeno výše zmiňovanou rozdílnou dobou vyplňování dotazníků. Ve studii I – „Apolinář“ vyplňovaly ženy dotazníky průměrně v 12,81 tt, tedy na konci prvního trimestru, zatímco ve studii II – ProfiGyn průměrně v 7,45 tt, tedy v období intenzivních změn embryogeneze. Vzhledem k tomu, že tento rozdíl je průměrně více než pět týdnů a v tomto období těhotenství probíhají velké fyziologické a imunitní změny (Sharma et al., 2016) a to poměrně rychle, je takto dlouhý rozestup zásadní a může být hlavním podnětem nekonzistentních výsledků analýz. Obecně by to mohlo poukazovat na fakt, že nevolnosti jsou silnější v dřívějších fázích těhotenství, a proto lze jejich asociaci se znechucením pozorovat spíše v tomto raném období, nicméně na souboru žen v ProfiGyn těhotenská nevolnost pozitivně korelovala se znechucením i ve druhém trimestru. Proto je pravděpodobnější, že nekonzistentnost výsledků bude dána spíše odlišným typem vzorku žen mezi studii, kde může hrát významnou roli ještě jiná proměnná.

Při porovnávání míry disgustu a nevolností mezi jednotlivými trimestry bylo pozorováno, že míra disgustu v prvním trimestru pozitivně koreluje s mírou nevolností v prvním a třetím trimestru, přičemž ale míra nevolností ve třetím trimestru nesouvisela s mírou disgustu ve stejném čase, tedy třetím trimestru. Obdobně tomu bylo ve druhém trimestru, kdy ale míra disgustu pozitivně korelovala s mírou nevolností ve všech třech trimestrech. Z těchto výsledků se zdá, že zvýšená míra disgustu předchází a predikuje tak zvýšenou míru nevolností v dalším období těhotenství. Přetrvávající nevolnosti mohou být i signálem oslabeného imunitního systému, který by měl být asociován dle kompenzační profylaktické hypotézy (Fessler et al., 2005) se zvýšenou mírou disgustu. Při této analýze bylo také zaznamenáno, že míra nevolností v prvním trimestru nesouvisela s mírou nevolností ve třetím trimestru, což může znamenat, že spuštění nevolností je založeno na dvou rozdílných mechanismech. Prvním jsou fyziologické změny probíhající v prvním trimestru těhotenství a druhý, který má za následek přetrvávající nevolnost, by již mohl odrážet nějaké patologické jevy, přičemž tento stav může souviset právě se znechucením.

6.4 Vliv hCG a PAPP-A na znechucení a těhotenskou nevolnost

Ve studii „Apolinář“ byla pozorována asociace mezi oběma biomarkery, PAPP-A (Cohen's $d = 0,38$) a hCG (Cohen's $d = 0,46$), a znechucením, přičemž nižší koncentrace PAPP-A i hCG byly spojeny s vyšší mírou znechucení. Tento výsledek se shoduje s naším předpokladem, jelikož nižší koncentrace PAPP-A jsou pravděpodobně spojené s nižší kvalitou plodu, projevující se například omezeným intrauterinním růstem (Smith et al., 2002). Podobně podle některých studií mohou mít ženy s nižšími než průměrnými koncentracemi hCG vyšší riziko potratu (Goetzl et al., 2004) nebo plod s nižší hmotností (Berjaktarovic et al., 2017), což také může naznačovat jeho nižší kvalitu. Takový plod pak nemusí být schopen dostatečně aktivovat mateřský imunitní systém, a tak je potřeba, aby matka tento zranitelnější plod více chránila, například aktivací behaviorálního imunitního systému v podobě zvýšeného znechucení.

Tato asociace však nebyla prokázána u žen v ProfiGyn. Nekonzistentnost těchto výsledků může být způsobena rozdíly ve vzdělání a s tím možnou lepší zdravotní situací u žen v ProfiGyn, což může být spojeno i s menším počtem žen, které by měly příliš nízké hladiny PAPP-A resp. hCG, jelikož těhotenství u těchto žen bylo pravděpodobně na základě kontroly kvality zárodku brzy spontánně ukončeno. Této hypotéze ovšem neodpovídá rozložení hladin PAPP-A resp. hCG (viz graf 2 resp. graf 1), který přesto, že znázorňuje výsledné měřené hodnoty v jiných jednotkách, ukazuje podobné rozložení nízkých a vysokých hodnot v obou studiích. Studii je proto nutné zopakovat na novém nezávislém souboru dat a do statistických analýz zařadit více proměnných, které pravděpodobně ovlivňují výslednou míru disgustu u těhotných žen.

Jelikož bylo zjištěno, že 10. tt je nejvhodnější pro screening hCG a PAPP-A (Wald et al., 1996), jejichž koncentrace jsou kritériem stanovení některých rizik (například chromosomálních abnormalit), standardně probíhají krevní odběry právě v tomto období těhotenství. V našem výzkumu však byla míra disgustu reportována v jiném týdnu těhotenství. Nekonzistentní výsledky mezi studii tedy mohou být dány těmito časovými rozdíly mezi krevními odběry a vyplňováním dotazníku na disgust, přičemž v obou studiích byla tato odchylka odlišná. Ve studii „Apolinář“ vyplňovaly ženy dotazník mezi 11.-14. tt (průměrně 12,81 tt; SD = 0,57), zatímco krev jim byla odebírána před tímto obdobím, konkrétně v 10. tt (průměrně 10. tt; SD = 0,75). Ve studii ProfiGyn vyplňovaly ženy dotazník mezi 6.-8. tt (průměrně 7,45 tt; SD = 1,35), zatímco krevní odběry probíhaly až po tomto období, mezi 10.-12. tt (průměrně 10,35 tt; SD = 1,39). Z toho plyne závěr, že ve studii „Apolinář“ bychom mohli své výsledky

interpretovat tak, že hladiny naměřených biomarkerů v 10. tt mohou predikovat míru znechucení mezi 11.-14. tt. Naopak u ProfiGyn byl dotazník vyplňován přibližně tři týdny před odběry, což je zásadní rozdíl vzhledem k tomu, jak rychle se mění koncentrace hCG v tomto období (viz Tab. 1).

Při analýze prvorodiček a vícero-diček zvlášť bylo zjištěno, že u vícero-diček žádný efekt koncentrace PAPP-A ani hCG na znechucení pozorován nebyl, naopak u prvorodiček byl pozorován statisticky významný vliv koncentrace PAPP-A i hCG na znechucení, stejně jako v celém souboru žen. Tento rozdíl může být způsoben odlišnou koncentrací biomarkerů v závislosti na paritě, bylo totiž pozorováno, že prvorodičky mají vyšší koncentrace hCG oproti vícero-dičkám (Mooney et al., 1995).

V obou studiích bylo prokázáno, že koncentrace PAPP-A významně koreluje s mírou nevolností, přičemž u žen s vyšší koncentrací PAPP-A byla míra nevolností vyšší. Pozorované efekty byly středně silné (Cohen's $d = 0,40$; Cohen's $d = 0,53$). Tyto výsledky jsou v souladu se studií Derbent et al. (2011). Autoři této studie ukázali, že ženy, které trpěly hyperemesis gravidarum měly signifikantně vyšší koncentrace PAPP-A. Svě výsledky diskutují možným vlivem prozánětlivých cytokinů na stimulaci exprese PAPP-A (Resch et al., 2004). Jelikož účinky prozánětlivých cytokinů mohou být částečně zprostředkovány oxidačním stresem a u těhotenství s hyperemesis gravidarum byly ve srovnání s normálními těhotenstvími zaznamenány nízké antioxidační aktivity enzymů a zvýšený oxidační stres (Aksoy et al., 2009; Güney et al., 2007), může to být důvodem vyvolané exprese PAPP-A.

Obecně je nízká hladina PAPP-A asociována s předčasným porodem, nízkou porodní hmotností nebo potratem (Barrett et al., 2008; Peterson and Simhan, 2008). Je tedy pravděpodobné, že dostatečně vysoké hladiny PAPP-A signalizují správně probíhající těhotenství, ke kterému patří i spuštění nevolností, jež mají adaptivní ochrannou funkci. Tuto teorii podporují výsledky řady studií, které ukazují, že u žen s nevolnostmi, dochází procentuálně méně často k úmrtí plodu (Hinkle et al., 2016), předčasnému porodu (Czeizel and Puhó, 2004) a hmotnost jejich dětí při porodu je vyšší (Tiersen et al., 1986; Weigel and Weigel, 1989a). Dokonce ty ženy, které měly vážnější projevy nevolností, tedy byly spojeny i se zvracením, měly signifikantně nižší riziko potratu oproti ženám s mírnějšími příznaky (Wiegel and Wiegel, 1989b) a naopak absence symptomů spojených s těhotenskými nevolnostmi byla spojena se zvýšeným rizikem samovolného potratu (Chan et al., 2010). Ve třetím trimestru byl vliv koncentrace PAPP-A opačný, tedy vyšší hladiny PAPP-A byly asociovány s menšími nevolnostmi, což dále

podporuje hypotézu o správně probíhajícím těhotenství, ke kterému většinou nepatří nevolnosti v takto pozdních obdobích (Chou et al., 2008b; Lacroix et al., 2000).

Koncentrace hCG neměla žádný prokazatelný vliv na míru těhotenských nevolností ve studii II – ProfiGyn, nicméně ve studii I – „Apolinář“ byla hodnota p blízko signifikanci. Jelikož souvislost vyšší koncentrace hCG s vyšší nevolností již byla reportována (Derbent et al. 2011; Kuo et al. 2010), pro testování dat by mohly být použity jednostranné testy a efekt by byl signifikantní. Nicméně naše výsledky spíše naznačují (slabší síla efektu: Cohenovo $d = 0,28$), že hladiny hCG pravděpodobně nebudou hlavní proximální příčinou těhotenské nevolnosti.

Jelikož je PAPP-A proteáza specifická pro inzulinu podobný růstový faktor vázající protein 4 (IGFBP-4) (Lawrence et al., 1999) a vazba IGFBPs inhibuje biologickou dostupnost IGF, který má významný vliv na fetoplacentární růst (Baker et al., 1993; Constância et al., 2002), může být právě proteolytická aktivita PAPP-A zvyšující dostupnost IGF mechanismem důležitým pro správný průběh těhotenství a tím i přítomnost nevolností. Smith et al. (2002) ukázali, že na rozdíl od PAPP-A hladiny hCG nepředpovídaly zhoršený růst plodu. A tak i přesto, že jsou oba tyto proteiny syntetizovány syncytiotrofoblastem placenty a koncentrace obou se používají jako biomarkery, na základě kterých se hodnotí správně probíhající těhotenství, pravděpodobně PAPP-A spouští jiný mechanismus než hCG, který má vliv na správný vývoj plodu, například výše zmiňovaný systém IGF. To může být důvodem, proč na rozdíl od PAPP-A nebyla zaznamenána souvislost mezi hCG a nevolnostmi.

6.5 Vliv věku na znechucení a těhotenskou nevolnost

Ani v jedné studii nebyl zaznamenán statisticky významný vliv věku na znechucení. Mohlo by to být způsobeno homogenním vzorkem účastnic studie, jelikož všechny ženy, které byly zahrnuty do výzkumu, musely být z podstaty věci v reprodukčním věku, a tedy jejich stáří bylo ve velmi úzkém rozmezí v porovnání s průměrným vzorkem populace. Ze studií, ve kterých byl zaznamenán vliv věku na znechucení (ve vyšším věku byla nižší míra znechucení) (Curtis et al., 2004; Fessler et al., 2003) je patrné, že rozsah věku účastníků byl větší a rozdíly v pociťování znechucení mohly být způsobeny velmi nízkým či vysokým věkem některých účastníků.

Co se týče nevolností, výsledky u studie I – „Apolinář“, nejsou v souladu s naším předpokladem, jelikož nebyl zaznamenán žádný vliv věku na nevolnosti, ale naopak u studie II – ProfiGyn bylo zaznamenáno, že mladší ženy měly vyšší míru těhotenských nevolností, což je v souladu s naším předpokladem i recentním výzkumem (Hinkle et al., 2016). Mohlo by to souviset s hladinou hCG, jelikož u mladších žen byly naměřené vyšší koncentrace hCG (Haavaldsen et al. 2014) a vyšší hladiny hCG jsou spojovány s vyšší mírou nevolností (Derbent et al., 2011; Niebyl, 2010). Nižší hladiny hCG u starších žen tedy mohou mít za následek menší nevolnosti a tím případné přežití i méně kvalitního plodu, což by mohlo mít souvislost s životní rozmnožovací strategií žen. Starší ženy totiž nemají čas investovat do výběru nejkvalitnějšího partnera, a tak pokud se chtějí rozmnožit, musí při výběru dělat určité kompromisy, což se může následně negativně odrazit na kvalitě plodu. Tuto hypotézu podporují závěry studie (Forbes, 1997), které ukazují, že u starších žen, v rámci jejich strategie se rozmnožit, je vyšší výskyt chromosomálních abnormalit potomků, který tak může být vedlejším produktem zvýšené pravděpodobnosti úspěšného těhotenství. Tento předpoklad podporuje i vyšší výskyt defektů plodu u starších žen (Aymé and Lippman-Hand, 1982), přičemž autoři této studie to zdůvodňují právě sníženou embryonální selektivitou. Nicméně v naší studii nebyl prokázán vliv hCG na míru nevolností, trend byl však, stejně jak je zmiňováno výše, pozitivní a u Apolináře se hodnota p blížila statistické hladině signifikance.

Souhrnně můžeme konstatovat, že oba naše výsledky mají podporu v odborné literatuře, jelikož ve studiích jsou ohledně této hypotézy také nekonzistentní výsledky (Gadsby et al., 1997; Louik et al., 2006).

6.6 Vliv pohlaví potomka na znechucení a těhotenskou nevolnost

Pohlaví potomka nemělo žádný vliv na míru znechucení. Tyto výsledky nepotvrzují závěry z dřívější studie (Żelaźniewicz and Pawlovski, 2015), ve které autoři zjistili, že ženy, které očekávají potomka samčího pohlaví, vykazují během prvního a druhého trimestru vyšší citlivost na znechucení než ženy, které očekávají potomka samičího pohlaví. Tyto výsledky však byly pozorované pouze v podškále core disgust.

Pohlaví potomka mělo ovšem vliv na délku trvání těhotenské nevolnosti. Byl zaznamenán statisticky významný rozdíl u žen ve druhém a třetím trimestru, přičemž ženy, které očekávaly potomka samčího pohlaví měly větší nevolnosti. To může být dané rozdílnou koncentrací

hormonů u žen v závislosti na pohlaví plodu, zejména pak hCG (Cowans et al., 2009; Yaron et al., 2002), testosteronu (Meulenberg and Hofman, 1991) nebo kortizolu (DiPietro et al., 2011). Jelikož testosteron i kortizol mají imunopresivní účinky (Folstad and Karter, 1992; Siiteri et al., 1977), mohou být tyto hormony zodpovědné za vyšší míru nevolností u žen, které očekávají zranitelnější plod, tedy potomka samčího pohlaví. V prvním trimestru nebyl tento fenomén pozorován, což může být způsobené tím, že v začátcích těhotenství není pohlaví potomka ještě diferencované, embryo je tzv. bipotenciální (Jost, 1970), přičemž hormony potřebné pro normální vývoj samčího plodu se produkují od 7. - 8. týdne těhotenství (Siiteri and Wilson, 1974). Je tedy možné, že odlišné hormonální prostředí je během druhého a třetího trimestru důvodem pro různou míru nevolností.

V prvním trimestru mohou být podstatou těhotenských nevolností velké fyziologické změny probíhající zejména v tomto období, jejich přetrvání v druhém trimestru pak může odrážet jiné adaptivní mechanismy, zde například ochranu zranitelnějšího samčího plodu.

6.7 Vliv vzdělání a kouření na znechucení a těhotenskou nevolnost

V rámci exploračních analýz bylo zjištěno, že ženy, které dosáhly vyššího vzdělání, byly méně citlivé ke znechucení. V souladu s profylaktickou kompenzační hypotézou (Fessler et al., 2005) se předpokládá, že horší zdravotní stav by měl být asociován s vyšší mírou znechucení (Fessler and Navarrete, 2003), mohl by tak pozorovaný fenomén souviset s tím, že ženy s vyšším vzděláním mají větší zájem o informace ohledně zdravého životního stylu, proto například více užívají suplementaci v podobě vitamínů či jiných kvalitních doplňků stravy a mohou tak vykazovat lepší zdravotní stav. Vliv vzdělání na míru znechucení nebyl pozorován ve studii v ProfiGyn, což může být vysvětleno tím, že tato ordinace je soukromá a dochází do ní většinou ženy s vyšším dosaženým vzděláním a v souboru osob tudíž nebyla dostatečná variabilita dat v této proměnné. Rozdíl v dosaženém vzděláním mezi oběma studii byl statisticky významný (viz Charakteristika souboru osob, Tab. 3).

V našich analýzách bylo dále pozorováno, že ženy, které kouřily, reportovaly větší znechucení oproti nekuřačkám. Vzhledem k tomu, že kouření má supresivní efekt na různé komponenty imunitního systému (Geng et al., 1999), je zvýšení znechucení opět v souladu s kompenzační profylaktickou hypotézou (Fessler et al., 2005).

Efekt kouření na zvýšení znechucení může také souviset s pozorovanou korelací mezi hladinou PAPP-A a mírou znechucení, jelikož bylo zjištěno, že ženy, které kouří, mají nižší hladiny PAPP-A (Spencer, 1999) a z našich analýz vyplynulo, že nižší hladiny PAPP-A souvisely se zvýšenou mírou znechucení. Spolupůsobení negativního vlivu kouření a nízkých hladin PAPP-A by mohlo být důvodem, proč u žen z ProfiGyn nebyla nalezena asociace mezi hladinami PAPP-A a mírou znechucení, neboť v ProfiGyn, jak již bylo zmíněno, byly jen 2 kuřačky.

Jelikož proměnné „kouření“ a „vzdělání“ měly stejný a silný efekt, byly použity pro následnou path analýzu, která odhalila, že statisticky významný vliv na znechucení má pouze vzdělání. Efekt, který byl nalezen u kouření byl způsoben pravděpodobně tím, že proměnné „kouření“ a „vzdělání“ mezi sebou silně korelovaly, přičemž ženy s vyšším vzděláním méně kouřily. Tato korelace může souviset s tím, že ženy s vyšším vzděláním se pravděpodobně více zajímají o své zdraví a investují spíše do zdravého životního stylu, což podporují i výsledky studie, které ukázaly, že lidé s vyšším vzděláním méně kouří (Koning et al., 2015).

Na rozdíl od znechucení nebyl prokázán významný vliv vzdělání a kouření na těhotenskou nevolnost. Vzdělání mělo vliv na míru nevolností pouze ve studii v ProfiGyn a to pouze ve třetím trimestru, přičemž čím vyšší měly ženy dosažené vzdělání, tím slabší měly nevolnosti. To by mohlo být způsobené tím, že ženy s vyšším vzděláním se, jak již bylo zmíněno, patrně více zajímají o informace spojené se svým zdravím i zdravím plodu a jelikož nevolnosti ve třetím trimestru většinou nebývají spojené s normálním průběhem těhotenství (Chou et al., 2008b; Lacroix et al., 2000), mohly by být způsobené například nesprávným životním stylem, konkrétně příjmem nevhodných potravin. Nicméně vzhledem k tomu, že tato asociace byla pozorována jen ve třetím trimestru a s malou silou efektu (Cohenovo $d = 0,18$), lze předpokládat, že získané výsledky budou spíše náhodné.

Na těhotenskou nevolnost nemělo vliv ani kouření, což není v souladu s výzkumem Källéna et al. (2003), ve kterém ženy, které kouřily, měly nižší nevolnosti. Naše výsledky mohou být dané nízkým počtem žen v souboru osob, které kouřily ($N = 12$).

6.8 Změny znechucení u jednotlivých podškál

Obecně lze shrnout, že mezi výsledky analýz, které byly zaměřeny na vliv vybraných faktorů na jednotlivé podškály dotazníku DS-R, nebyl žádný společný trend, který by vyčlenil některou z podškál jako dominující při pozorovaných efektech. Také některé výsledky byly statisticky významné v literatuře, ale nikoliv v tomto výzkumu, což může být způsobeno například tím, že nalezené korelace ve studii se týkaly pouze některé z podškál disgustu (např. Żelaźniewicz and Pawlovski, 2015).

Jelikož byla testována reliabilita, tedy spolehlivost otázek u dotazníků, vyjádřená pomocí koeficientu vnitřní konzistence (Cronbachovo α), můžeme dle nižších hodnot v podškálách a vyšších hodnot v celkovém dotazníku (DS-R) (viz tab. 4) soudit, že spolehlivost u jednotlivých podškál není tak vysoká, a proto by měla být pozornost při statistické analýze zaměřena spíše na korelace s celkovým skóre. Může to být způsobeno tím, že některé otázky mohou být respondenty pochopeny jinak, tedy stále s významem vztahujícím se ke znechucení, ale v kontextu jiné podškály, než do které byla podle autorů zařazena. Podle Tybur et al. (2009) navíc otázky, na které respondenti odpovídají mírou souhlasu či nesouhlasu, nemusí reportovat citlivost ke znechucení, ale může se jednat o jinou emoci (např. strach, překvapení, hněv, smutek). Například položka „Raději bych si zašel/la, abych nemusel/a jít přes hřbitov“ bude spíše ukazovat na strach než znechucení. Poukazuje i na to, že v podškále animal-reminder disgust je většina položek s tímto typem odpovědi. Podobně také upozorňuje na fakt, že některé otázky nemají jasné zařazení do dané podškály a mohou být na individuální úrovni vnímány rozdílně.

7 Závěr

1. Vliv parity na míru znechucení byl pozorován pouze ve studii I – „Apolinář“, přičemž prvorodičky reportovaly nižší míru znechucení oproti vícerodičkám.
2. Ani v jedné studii nebyl pozorován žádný vliv parity na míru těhotenské nevolnosti.
3. Byla zaznamenána pozitivní korelace mezi nevolnostmi a znechucením v prvním trimestru těhotenství ve studii II – ProfiGyn. Naopak ve studii I – „Apolinář“ žádná souvislost prokázána nebyla.
4. Byla zaznamenána pozitivní korelace mezi nevolnostmi a znechucením ve druhém trimestru těhotenství.
5. Míra znechucení v prvním trimestru predikovala intenzitu těhotenských nevolností ve třetím trimestru, zatímco intenzita nevolností v prvním trimestru nebyla nijak asociována s intenzitou nevolností ve třetím trimestru.
6. Ve studii I – „Apolinář“ byl zaznamenán vliv hCG na míru znechucení, přičemž čím nižší byla naměřená koncentrace hCG, tím větší reportovaly ženy pocit znechucení. Ve studii II – ProfiGyn žádný vliv zaznamenán nebyl.
7. Ve studii I – „Apolinář“ byl zaznamenán vliv PAPP-A na míru znechucení, přičemž čím nižší byla naměřená koncentrace PAPP-A, tím větší ženy pociťovaly znechucení. Ve studii II – ProfiGyn žádný vliv zaznamenán nebyl.
8. Ani v jedné studii nebyl pozorován vliv koncentrace hCG na míru těhotenské nevolnosti.
9. V obou studiích byl pozorován významný vliv koncentrace PAPP-A na míru těhotenských nevolností, přičemž čím vyšší měly ženy hladinu PAPP-A, tím větší u nich byla míra nevolností.
10. Ani v jedné studii nebyl prokázán vliv věku na znechucení.
11. Ve studii II – ProfiGyn byl pozorován významný vliv věku na těhotenskou nevolnost, přičemž s rostoucím věkem se snižovala míra nevolnosti. Ve studii I – „Apolinář“ žádný vliv věku zaznamenán nebyl.
12. Ani v jedné studii nebyl pozorován žádný vliv pohlaví potomka na míru znechucení v průběhu těhotenství.
13. V prvním trimestru těhotenství nebyl pozorován žádný vliv pohlaví potomka na míru nevolností. Významný vliv pohlaví potomka byl však pozorován u žen ve druhém

i třetím trimestru, přičemž ženy očekávající potomka mužského pohlaví pocitovaly větší nevolnosti.

14. V rámci exploračních analýz byl zjištěn ve studii I – „Apolinář“ vliv vzdělání na znechucení, přičemž čím vyšší měly ženy dosažené vzdělání, tím slabší byl u nich pocit znechucení. Ve studii II – ProfiGyn mělo vzdělání vliv na znechucení pouze ve třetím trimestru, přičemž čím vyšší měly ženy vzdělání, tím slabší u nich byly nevolnosti.

Dále byl zaznamenán vliv kouření na znechucení, přičemž nekuřačky pocitovaly nižší míru znechucení.

15. V rámci explorační analýzy byl navrhnout model path analýzy, na kterém byl pozorován kauzální vztah mezi vzděláním a mírou znechucení. Naopak touto analýzou nebylo potvrzeno, že by kouření ovlivňovalo míru znechucení.

Na základě získaných výsledků lze shrnout, že pravděpodobně existuje souvislost mezi znechucením a nevolnostmi, což dokazuje i skutečnost, že jak nevolnosti, tak i znechucení mají adaptivní funkci. Na druhou stranu fyziologické mechanismy stojící za oběma jevy se zdají být mnohem komplexnější, než se předpokládalo. O tom svědčí i naše výsledky, které například poukazují na opačný vliv PAPP-A na obě studované proměnné a podobný efekt se zdá, že budou mít i hladiny hCG.

Výsledky předložené diplomové práce mohou být přínosem jak v oblasti vědecké, přičemž nastíní směr dalšího výzkumu, tak následně i v klinické praxi. Mohou umožnit pochopení mechanismu různé míry znechucení či nevolností a jejich interpretace v průběhu těhotenství. Do budoucího výzkumu je plánováno minimalizovat limitace této studie, zejména synchronizovat období odběru krevních vzorků a vyplnění dotazníků, aby měly souvislosti ze statistické analýzy mezi získanými skóry z dotazníků a koncentrací hormonů či jiných biomarkerů co největší vypovídající hodnotu. V dalších ověřujících analýzách by bylo vhodné zvýšit počet žen, aby bylo možné provést komplexnější analýzy s více proměnnými. Jako důležité proměnné pro budoucí výzkum souvislostí mezi znechucením a nevolnostmi se zdají být parita, vzdělání, koncentrace hCG a PAPP-A. Dále by bylo vhodné se zaměřit na další biochemické markery, které podrobněji odrážejí zdravotní stav (aktivaci imunitního systému), například cytokiny účastnící se imunitní odpovědi, případně další hormony. Ženám, které jsou již v této době součástí následného výzkumu, je předkládán další dotazník na disgust a to TDDS

(Tybur et al., 2009), který je právě v kombinaci s předchozími dotazníky na disgust s oblibou využíván (Żelaźniewicz et al., 2016; Shook et al., 2017).

8 Seznam použité literatury

Aksoy, H., Aksoy, A. N., Ozkan, A., & Polat, H. (2009). Serum lipid profile, oxidative status, and paraoxonase 1 activity in hyperemesis gravidarum. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 23(2), 105–109.

Al-Shawaf, L., Lewis, D. M. G., & Buss, D. M. (2018). Sex Differences in Disgust: Why Are Women More Easily Disgusted Than Men? *Emotion Review*, 10(2), 149–160.

Angyal, A. (1941). Disgust and related aversions. *The Journal of Abnormal and Social Psychology*, 36(3), 393–412.

Aymé, S., & Lippman-Hand, A. (1982). Maternal-age effect in aneuploidy: Does altered embryonic selection play a role? *American Journal of Human Genetics*, 34(4), 558–565.

Baker, J., Liu, J.-P., Robertson, E. J., & Efstratiadis, A. (1993). Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell*, 75(1), 73–82.

Bammann, B. I., Coulam, C. B., & Jiang, N.-S. (1980). Total and free testosterone during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 137(3), 293–298.

*Bansal, A. S., Bora, S. A., Saso, S., Smith, J. R., Johnson, M. R., & Thum, M.-Y. (2012). Mechanism of human chorionic gonadotrophin-mediated immunomodulation in pregnancy. *Expert Review of Clinical Immunology*, 8(8), 747–753.

Barrett, S. L., Bower, C., & Hadlow, N. C. (2008). Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenatal Diagnosis*, 28(1), 28–35.

Barnea, E. R., Neubrun, D., & Shurtz-Swirski, R. (1993). Effect of insulin on human chorionic gonadotrophin secretion by placental explants. *Human Reproduction*, 8(6), 858–862.

Barnea, E. R., & Kaplan, M. (1989). Spontaneous, Gonadotropin-releasing hormone-induced, and progesterone-inhibited pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin in the first trimester placenta in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 69(1), 215–217.

Barnhart, K. T. (2009). Ectopic Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 361(4), 379–387.

Barjaktarovic, M., Korevaar, T. I. M., Jaddoe, V. W. V., de Rijke, Y. B., Peeters, R. P., & Steegers, E. A. P. (2019). Human chorionic gonadotropin and risk of pre-eclampsia: Prospective population-based cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 54(4), 477–483.

Barjaktarovic, M., Korevaar, T. I. M., Jaddoe, V. W. V., de Rijke, Y. B., Visser, T. J., Peeters, R. P., & Steegers, E. A. P. (2017). Human chorionic gonadotropin (hCG) concentrations during the late first trimester are associated with fetal growth in a fetal sex-specific manner. *European Journal of Epidemiology*, 32(2), 135–144.

Berndt, S., Perrier d’Hauterive, S., Blacher, S., Péqueux, C., Lorquet, S., Munaut, C., Applanat, M., Hervé, M. A., Lamandé, N., Corvol, P., van den Brûle, F., Frankenne, F., Poutanen, M., Huhtaniemi, I., Geenen, V., Noël, A., & Foidart, J.-M. (2006). Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20(14), 2630–2632.

Billingham, R. E., Brent, L., & Medawar, P. B. (1953). Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*, 172(4379), 603–606.

*Billington, W. D. (2003). The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. *Journal of Reproductive Immunology*, 60(1), 1–11.

Bolten, M. I., Wurmser, H., Buske-Kirschbaum, A., Papoušek, M., Pirke, K.-M., & Hellhammer, D. (2011). Cortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight. *Archives of Women’s Mental Health*, 14(1), 33–41.

Boneva, R. S., Moore, C. A., Botto, L., Wong, L. Y., & Erickson, J. D. (1999). Nausea during pregnancy and congenital heart defects: A population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 149(8), 717–725.

Brambati, B., Tului, L., Bonacchi, I., Shrimanker, K., Suzuki, Y., & Grudzinskas, J. G. (1994). Serum PAPP-A and free β -hCG are first-trimester screening markers for down syndrome. *Prenatal Diagnosis*, 14(11), 1043–1047.

*Broussard, C. N., & Richter, J. E. (1998). Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America*, 27(1), 123–151.

Carlsen, S. M., Vanky, E., & Jacobsen, G. (2003). Nausea and vomiting associate with increasing maternal androgen levels in otherwise uncomplicated pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 82(3), 225–228.

Carr, B. R., Parker, C. R., Madden, J. D., MacDonald, P. C., & Porter, J. C. (1981). Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 139(4), 416–422.

Cisler, J. M., Olatunji, B. O., & Lohr, J. M. (2009a). Disgust sensitivity and emotion regulation potentiate the effect of disgust propensity on spider fear, blood-injection-injury fear, and contamination fear. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 40(2), 219–229.

*Cisler, J. M., Olatunji, B. O., & Lohr, J. M. (2009b). Disgust, Fear, and the Anxiety Disorders: A Critical Review. *Clinical psychology review*, 29(1), 34–46.

Collins, M. K., Tay, C.-S., & Erlebacher, A. (2009). Dendritic cell entrapment within the pregnant uterus inhibits immune surveillance of the maternal/fetal interface in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(7), 2062–2073.

Constância, M., Hemberger, M., Hughes, J., Dean, W., Ferguson-Smith, A., Fundele, R., Stewart, F., Kelsey, G., Fowden, A., Sibley, C., & Reik, W. (2002). Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature*, 417(6892), 945–948.

Cowans, N. J., Stamatopoulou, A., Maiz, N., Spencer, K., & Nicolaides, K. H. (2009). The impact of fetal gender on first trimester nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A MoM in normal and trisomy 21 pregnancies. *Prenatal Diagnosis*, 29(6), 578–581.

Creinin, M. D., Schlaff, W., Archer, D. F., Wan, L., Freziers, R., Thomas, M., Rosenberg, M., & Higgins, J. (2006). Progesterone Receptor Modulator for Emergency Contraception: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*, 108(5), 1089–1097.

Curtis, V. (2014). Infection-avoidance behaviour in humans and other animals. *Trends in Immunology*, 35(10), 457–464.

- Curtis, V., Aunger, R., & Rabie, T. (2004). Evidence that disgust evolved to protect from risk of disease. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 271, 131–133.
- Curtis, V., & Biran, A. (2001). Dirt, disgust, and disease. Is hygiene in our genes? *Perspectives in Biology and Medicine*, 44(1), 17–31.
- Curtis, V., & de Barra, M. (2018). The structure and function of pathogen disgust. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 373(1751).
- Czaja, J. A. (1975). Food rejection by female rhesus monkeys during the menstrual cycle and early pregnancy. *Physiology & Behavior*, 14(5), 579–587.
- Czeizel, A., & Puhó, E. (2004). Association between severe nausea and vomiting in pregnancy and lower rate of preterm birth. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 18, 253–259.
- Danzer, H., Braunstein, G. D., Rasor, J., Forsythe, A., & Wade, M. E. (1980). Maternal Serum Human Chorionic Gonadotropin Concentrations and Fetal Sex Prediction. *Fertility and Sterility*, 34(4), 336–340.
- Darwin, C. R. (1872). *The expression of emotions in man and animals*. London: John Murray. Reprinted Chicago: University of Chicago Press, 1965.
- *Davey, G. C. L., Buckland, G., Tantow, B., & Dallos, R. (1998). Disgust and eating disorders. *European Eating Disorders Review*, 6(3), 201–211.
- Davey, G. C. L., Forster, L., & Mayhew, G. (1993). Familial resemblances in disgust sensitivity and animal phobias. *Behaviour Research and Therapy*, 31(1), 41–50.
- de Barra, M., Islam, M. S., & Curtis, V. (2014). Disgust Sensitivity Is Not Associated with Health in a Rural Bangladeshi Sample. *PLoS ONE*, 9(6).
- Delhanty, P. J., & Han, V. K. (1993). The expression of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-2 and IGF-II genes in the tissues of the developing ovine fetus. *Endocrinology*, 132(1), 41–52.
- Denson, T. F., Spanovic, M., & Miller, N. (2009). Cognitive appraisals and emotions predict cortisol and immune responses: A meta-analysis of acute laboratory social stressors and emotion inductions. *Psychological Bulletin*, 135(6), 823–853.

Derbent, A. U., Yanik, F. F., Simavli, S., Atasoy, L., Ürün, E., Kuşçu, Ü. E., & Turhan, N. Ö. (2011). First trimester maternal serum PAPP-A and free β -HCG levels in hyperemesis gravidarum. *Prenatal Diagnosis*, 31(5), 450–453.

DiPietro, J. A., Costigan, K. A., Kivlighan, K. T., Chen, P., & Laudenslager, M. L. (2011). Maternal salivary cortisol differs by fetal sex during the second half of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 588–591.

*Druckmann, R., & Druckmann, M.-A. (2005). Progesterone and the immunology of pregnancy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 97(5), 389–396.

Einarson, T. R., Piwko, C., & Koren, G. (2013). Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: A meta-analysis. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 20(2), Article 2.

Ekman, P., & Friesen, W. V. (1975). *Unmasking the face: A guide to recognizing emotions from facial clues*. Prentice-Hall.

Elwood, L. S., & Olatunji, B. O. (2009). A cross-cultural perspective on disgust. In *Disgust and its disorders: Theory, assessment, and treatment implications*, American Psychological Association, 99–122.

Fan, Q., & Olatunji, B. O. (2013). Individual differences in disgust sensitivity and health-related avoidance: Examination of specific associations. *Personality and Individual Differences*, 55(5), 454–458.

Faust, Z., Laškarin, G., & Rukavina, D. (1999). Progesterone-Induced Blocking Factor Inhibits Degranulation of Natural Killer Cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, 42(2), 71–75.

Felton, J. S., Healy, S., Stuermer, D., Berry, C., Timourian, H., Hatch, F. T., Morris, M., & Bjeldanes, L. F. (1981). Mutagens from the cooking of food: I. Improved extraction and characterization of mutagenic fractions from cooked ground beef. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 88(1), 33–44.

*Fessler, D. M. (2001). Luteal phase immunosuppression and meat eating. *Rivista Di Biologia*, 94(3), 403–426.

- Fessler, D. M. T. (2002). Reproductive Immunosuppression and Diet: An Evolutionary Perspective on Pregnancy Sickness and Meat Consumption. *Current Anthropology*, 43(1), 19–61.
- Fessler, D., Eng, S., & Navarrete, C. (2005). Elevated Disgust Sensitivity in the First Trimester of Pregnancy: Evidence Supporting the Compensatory Prophylaxis Hypothesis. *Evolution and Human Behavior*, 26, 344–351.
- Fessler, D. M. T., Arguello, A. P., Mekdara, J. M., & Macias, R. (2003). Disgust sensitivity and meat consumption: A test of an emotivist account of moral vegetarianism. *Appetite*, 41(1), 31–41.
- Fessler, D. M. T., & Navarrete, C. D. (2003). Domain-specific variation in disgust sensitivity across the menstrual cycle. *Evolution and Human Behavior*, 24(6), 406–417.
- Finch, J. W. (1949). Nausea and vomiting induced by pregnancy or by administration of synthetic estrogens; treatment with antihistaminic compounds; a further study of an additional 50 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 58(3), 591–594.
- *Flaxman, S. M., & Sherman, P. W. (2000). Morning Sickness: A Mechanism for Protecting Mother and Embryo. *The Quarterly Review of Biology*, 75(2), 113–148.
- Fleischman, D. S., & Fessler, D. M. T. (2011). Progesterone's effects on the psychology of disease avoidance: Support for the compensatory behavioral prophylaxis hypothesis. *Hormones and Behavior*, 59(2), 271–275.
- Folstad, I., & Karter, A. J. (1992). Parasites, Bright Males, and the Immunocompetence Handicap. *The American Naturalist*, 139(3), 603–622.
- Forbes, L. S. (1997). The evolutionary biology of spontaneous abortion in humans. *Trends in Ecology & Evolution*, 12(11), 446–450.
- Freud, S. (1905). Three Essays on the Theory of Sexuality. *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud Volume VII (1901-1905): A Case of Hysteria, Three Essays on Sexuality and Other Works*, 127-231.
- Gadsby, R., Barnie-Adshead, A. M., & Jagger, C. (1993). A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *British Journal of General Practice*, 43(371), 245–248.

Gadsby, R., Barnie-Adshead, A. M., & Jagger, C. (1997). Pregnancy nausea related to women's obstetric and personal histories. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 43(2), 108–111.

Geng, Y., Savage, S. M., Johnson, L. J., Seagrave, J., & Sopori, M. L. (1995). Effects of nicotine on the immune response. I. Chronic exposure to nicotine impairs antigen receptor-mediated signal transduction in lymphocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 135(2), 268–278.

*Gluckman, P. D., & Harding, J. E. (1997). The Physiology and Pathophysiology of Intrauterine Growth Retardation. *Hormone Research in Paediatrics*, 48(1), 11–16.

Goetzl, L., Krantz, D., Simpson, J. L., Silver, R. K., Zachary, J. M., Pergament, E., Platt, L. D., Mahoney, M. J., & Wapner, R. J. (2004). Pregnancy-Associated Plasma Protein A, Free β -hCG, Nuchal Translucency, and Risk of Pregnancy Loss. *Obstetrics & Gynecology*, 104(1), 30–36.

Gol, M., Altunyurt, S., Cimrin, D., Guclu, S., Bagci, M., & Demir, N. (2004). Different maternal serum hCG levels in pregnant women with female and male fetuses: Does fetal hypophyseal--adrenal--gonadal axis play a role? *Journal of Perinatal Medicine*, 32(4), 342–345.

*Goldstein, D. P. & Berkowitz, R. S. (1994). Current management of complete and partial molar pregnancy. *The Journal of Reproductive Medicine*, 39(3):139–146.

*Granot, I., Gnainsky, Y., & Dekel, N. (2012). Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome. *Reproduction (Cambridge, England)*, 144(6), 661–668.

Guibourdenche, J., Frendo, J.-L., Pidoux, G., Bertin, G., Luton, D., Muller, F., Porquet, D., & Evain-Brion, D. (2003). Expression of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) during human villous trophoblast differentiation in vitro. *Placenta*, 24(5), 532–539.

Güney, M., Oral, B., & Mungan, T. (2007). Serum lipid peroxidation and antioxidant potential levels in hyperemesis gravidarum. *American Journal of Perinatology*, 24(5), 283–289.

Haavaldsen, C., Fedorcsak, P., Tanbo, T., & Eskild, A. (2014). Maternal age and serum concentration of human chorionic gonadotropin in early pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 93(12), 1290–1294.

Haidt, J., Rozin, P., McCauley, C., & Imada, S. (1997). Body, Psyche, and Culture: The Relationship between Disgust and Morality. *Psychology and Developing Societies*, 9(1), 107–131.

Haidt, J., McCauley, C., & Rozin, P. (1994). Individual differences in sensitivity to disgust: A scale sampling seven domains of disgust elicitors. *Personality and Individual Differences*, 16(5), 701.

Hajenius, P. J., Mol, B. W., Ankum, W. M., van der Veen, F., Bossuyt, P. M., & Lammes, F. B. (1995). Suspected ectopic pregnancy: Expectant management in patients with negative sonographic findings and low serum hCG concentrations. *Early Pregnancy: Biology and Medicine : The Official Journal of the Society for the Investigation of Early Pregnancy*, 1(4), 258–262.

Hanson, F. W., Powell, J. E., & Stevens, V. C. (1971). Effects of HCG And Human Pituitary LH on Steroid Secretion and Functional Life of the Human Corpus Luteum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(2), 211–215.

Hatcher, R. A., Namnoum, A. B. (2004). The menstrual cycle. *Contraceptive Technology*, 18, 8-14.

Hay, D. L. (1988). Placental histology and the production of human choriogonadotrophin and its subunits in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 95(12), 1268–1275.

Hájek, Z., Kulovaný, E., Macek, M. (2000): Základy prenatalní diagnostiky. Grada Publishing: 41–46, 56–57.

Hinkle, S. N., Mumford, S. L., Grantz, K. L., Silver, R. M., Mitchell, E. M., Sjaarda, L. A., Radin, R. G., Perkins, N. J., Galai, N., & Schisterman, E. F. (2016). Association of Nausea and Vomiting During Pregnancy With Pregnancy Loss: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 176(11), 1621–1627.

Hook, E. B. (1976). Changes in tobacco smoking and ingestion of alcohol and caffeinated beverages during early pregnancy: are these consequences, in part, of fetoprotective mechanisms diminishing maternal exposure to embryotoxins? In: Kelly S., Hook, E. B.,

Janrich, D. T., Porter, I. H., editors. Birth defects: risks and consequences. New York: Academic Press, 173–183.

*Huxley, R. R. (2000). Nausea and vomiting in early pregnancy: Its role in placental development. *Obstetrics & Gynecology*, 95(5), 779–782.

Chan, R. L., Olshan, A. F., Savitz, D. A., Herring, A. H., Daniels, J. L., Peterson, H. B., & Martin, S. L. (2010). Severity and duration of nausea and vomiting symptoms in pregnancy and spontaneous abortion. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 25(11), 2907–2912.

Check, J. H., Szekeres-Bartho, J., & O’Shaughnessy, A. (1996). Progesterone Induced Blocking Factor Seen in Pregnancy Lymphocytes Soon After Implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*, 35(3), 277–280.

Choe, J. K., Khan-Dawood, F. S., & Yusoff-Dawood, M. (1983). Progesterone and estradiol in the saliva and plasma during the menstrual cycle. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 147(5), 557–562.

Chortatos, A., Haugen, M., Iversen, P. O., Vikanes, Å., Eberhard-Gran, M., Bjelland, E. K., Magnus, P., & Veierød, M. B. (2015). Pregnancy complications and birth outcomes among women experiencing nausea only or nausea and vomiting during pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 15, 138.

Chou, F.-H., Avant, K. C., Kuo, S.-H., & Fetzer, S. J. (2008a). Relationships between nausea and vomiting, perceived stress, social support, pregnancy planning, and psychosocial adaptation in a sample of mothers: A questionnaire survey. *International Journal of Nursing Studies*, 45(8), 1185–1191.

Chou, F.-H., Kuo, S.-H., & Wang, R.-H. (2008b). A longitudinal study of nausea and vomiting, fatigue and perceived stress in, and social support for, pregnant women through the three trimesters. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 24(6), 306–314.

Ille, R., Schöny, M., Kapfhammer, H.-P., & Schienle, A. (2010). Elevated disgust proneness in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychology*, 66(10), 1090–1100.

*James, W. H. (2013). Studies of human sex ratios at birth may lead to the understanding of several forms of pathology. *Human Biology*, 85(5), 769–788.

*Jamieson, D. J., Theiler, R. N., & Rasmussen, S. A. (2006). Emerging Infections and Pregnancy. *Emerging Infectious Diseases*, *12*(11), 1638–1643.

Johansson, E. D. (1969). Plasma levels of progesterone in pregnancy measured by a rapid competitive protein binding technique. *Acta Endocrinologica*, *61*(4), 607–617.

Jones, B. C., Hahn, A. C., Fisher, C. I., Wang, H., Kandrik, M., Lee, A. J., Tybur, J. M., & DeBruine, L. M. (2018). Hormonal correlates of pathogen disgust: Testing the compensatory prophylaxis hypothesis. *Evolution and Human Behavior*, *39*(2), 166–169.

*Jost, A. (1970). Hormonal factors in the sex differentiation of the mammalian foetus. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *259*(828), 119–131.

Kalisch-Smith, J., Simmons, D., Pantaleon, M., & Moritz, K. (2017). Sex differences in rat placental development: From pre-implantation to late gestation. *Biology of Sex Differences*, *8*.

Källén, B. (1987). Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: A registry study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*, *26*(4), 291–302.

Kane, N., Kelly, R., Saunders, P. T. K., & Critchley, H. O. D. (2009). Proliferation of uterine natural killer cells is induced by human chorionic gonadotropin and mediated via the mannose receptor. *Endocrinology*, *150*(6), 2882–2888.

Källén, B., Lundberg, G., & Åberg, A. (2003). Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *82*(10), 916–920.

Keikkala, E., Vuorela, P., Laivuori, H., Romppanen, J., Heinonen, S., & Stenman, U.-H. (2013). First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum – A marker of early-onset preeclampsia. *Placenta*, *34*(11), 1059–1065.

Koning, P., Webbink, D., & Martin, N. G. (2015). The effect of education on smoking behavior: New evidence from smoking durations of a sample of twins. *Empirical Economics*, *48*(4), 1479–1497.

Krusemark, E. A., & Li, W. (2011). Do All Threats Work the Same Way? Divergent Effects of Fear and Disgust on Sensory Perception and Attention. *The Journal of Neuroscience*, *31*(9), 3429–3434.

Kuo, S.-H., Yang, Y.-H., Wang, R.-H., Chan, T.-F., & Chou, F.-H. (2010). Relationships Between Leptin, hCG, Cortisol, and Psychosocial Stress and Nausea and Vomiting Throughout Pregnancy. *Biological Research For Nursing*, *12*(1), 20–27.

Lacroix, R., Eason, E., & Melzack, R. (2000). Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *182*(4), 931–937.

Lagiou, P., Tamimi, R., Mucci, L. A., Trichopoulos, D., Adami, H.-O., & Hsieh, C.-C. (2003). Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: A prospective study. *Obstetrics & Gynecology*, *101*(4), 639–644.

Lawrence, J. B., Oxvig, C., Overgaard, M. T., Sottrup-Jensen, L., Gleich, G. J., Hays, L. G., Yates, J. R., & Conover, C. A. (1999). The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(6), 3149–3153.

Levenson, R. W., Ekman, P., & Friesen, W. V. (1990). Voluntary Facial Action Generates Emotion-Specific Autonomic Nervous System Activity. *Psychophysiology*, *27*(4), 363–384.

Little, R. E., & Hook, E. B. (1979). Maternal alcohol and tobacco consumption and their association with nausea and vomiting during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *58*(1), 15–17.

Louik, C., Hernandez-Diaz, S., Werler, M. M., & Mitchell, A. A. (2006). Nausea and vomiting in pregnancy: Maternal characteristics and risk factors. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *20*(4), 270–278.

Lumey, L. H. (1998). Compensatory placental growth after restricted maternal nutrition in early pregnancy. *Placenta*, *19*(1), 105–111.

- Mancini, F., Gragnani, A., & D'Olimpio, F. (2001). The connection between disgust and obsessions and compulsions in a non-clinical sample. *Personality and Individual Differences*, 31(7), 1173–1180.
- Masson, G. M., Anthony, F., & Chau, E. (1985). Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein 1(SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 92(3), 211–215.
- Masuzaki, H., Ogawa, Y., Sagawa, N., Hosoda, K., Matsumoto, T., Mise, H., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Tanaka, I., Mori, T., & Nakao, K. (1997). Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Medicine*, 3(9), 1029–1033.
- Meulenbergh, P. M., & Hofman, J. A. (1991). Maternal testosterone and fetal sex. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 39(1), 51–54.
- Miller, S. L., & Maner, J. K. (2011). Sick body, vigilant mind: The biological immune system activates the behavioral immune system. *Psychological Science*, 22(12), 1467–1471.
- Milkowska, K., Galbarczyk, A., & Jasienska, G. (2019). Disgust sensitivity in relation to menstrual cycle phase in women with and without an infection. *American Journal of Human Biology*, 31(3), e23233.
- Miłkowska, K., Galbarczyk, A., Klimek, M., Zabłocka-Słowińska, K., & Jasienska, G. (2021). Pathogen disgust, but not moral disgust, changes across the menstrual cycle. *Evolution and Human Behavior*.
- Minturn, L., & Weiher, A. W. (1984). The influence of diet on morning sickness: A cross-cultural study. *Medical Anthropology*, 8(1), 71–75.
- Mitsuda, N., Eitoku, M., Maeda, N., Fujieda, M., & Suganuma, N. (2019). Severity of Nausea and Vomiting in Singleton and Twin Pregnancies in Relation to Fetal Sex: The Japan Environment and Children's Study (JECS). *Journal of Epidemiology*, 29(9), 340–346.

Mooney, R. A., Aryan, D. A., Saller, D. N., French, C. A., & Jeanne Peterson, C. (1995). Decreased maternal serum hcg levels with increasing gravidity and parity. *Obstetrics & Gynecology*, 86(6), 900–905.

*Mor, G. (2008). Inflammation and Pregnancy: the role of toll-like receptors in trophoblast-immune interaction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1127(1), 121–128.

*Mor, G., & Cardenas, I. (2010). The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989)*, 63(6), 425–433.

*Mor, G., Cardenas, I., Abrahams, V., & Guller, S. (2011). Inflammation and pregnancy: The role of the immune system at the implantation site. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1221(1), 80–87.

Mori, M., Amino, N., Tamaki, H., Miyai, K., Tanizawa, O. (1988). Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 72, 355–359.

*Muenchhoff, M., & Goulder, P. J. R. (2014). Sex differences in pediatric infectious diseases. *The Journal of Infectious Diseases*, 209 Suppl 3, 120-126.

Muller, F., Cuckle, H., Teisner, B., & Grudzinskas, J. G. (1993). Serum PAPP-A levels are depressed in women with fetal Down syndrome in early pregnancy. *Prenatal Diagnosis*, 13(7), 633–636.

*Niebyl, J. R. (2010). Clinical practice. Nausea and Vomiting in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 363(16), 1544–1550.

O'Brien, B., Relyea, J., & Lidstone, T. (1997). Diary Reports of Nausea and Vomiting during Pregnancy. *Clinical Nursing Research*, 6(3), 239–252.

Olatunji, B. O. (2010). Changes in disgust correspond with changes in symptoms of contamination-based OCD: A prospective examination of specificity. *Journal of Anxiety Disorders*, 24(3), 313–317.

Olatunji, B. O., Cox, R. C., & Li, I. (2020). Disgust regulation between menstrual cycle phases: Differential effects of emotional suppression and reappraisal. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 68.

- Olatunji, B. O., Williams, N. L., Lohr, J. M., & Sawchuk, C. N. (2005). The structure of disgust: Domain specificity in relation to contamination ideation and excessive washing. *Behaviour Research and Therapy*, *43*(8), 1069–1086.
- Olatunji, B. O., Williams, N. L., Tolin, D. F., Abramowitz, J. S., Sawchuk, C. N., Lohr, J. M., & Elwood, L. S. (2007). The Disgust Scale: Item analysis, factor structure, and suggestions for refinement. *Psychological Assessment*, *19*(3), 281–297.
- Ortner, S. B. (1973). Sherpa Purity. *American Anthropologist*, *75*(1), 49–63.
- *O'Shaughnessy, P. J., & Fowler, P. A. (2014). Development of the human fetal testis. *Annales D'endocrinologie*, *75*(2), 48–53.
- Østensen, M., Aune, B., & Husby, G. (1983). Effect of Pregnancy and Hormonal Changes on the Activity of Rheumatoid Arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *12*(2), 69–72.
- Pepper, G. V., & Craig Roberts, S. (2006). Rates of nausea and vomiting in pregnancy and dietary characteristics across populations. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *273*(1601), 2675–2679.
- Peterson, L. S., Stelzer, I. A., Tsai, A. S., Ghaemi, M. S., Han, X., Ando, K., Winn, V. D., Martinez, N. R., Contrepolis, K., Moufarrej, M. N., Quake, S., Relman, D. A., Snyder, M. P., Shaw, G. M., Stevenson, D. K., Wong, R. J., Arck, P., Angst, M. S., Aghaeepour, N., & Gaudilliere, B. (2020). Multiomic immune clockworks of pregnancy. *Seminars in Immunopathology*, *42*(4), 397–412.
- Peterson, S. E., & Simhan, H. N. (2008). First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *198*(5), 43–45.
- Profet, M. (1992). Pregnancy sickness as adaptation: a deterrent to maternal ingestion of teratogens. In: Barkow, J. H., Cosmides, L., Tooby, J., editors. *The adapted mind: evolutionary psychology and the generation of culture*. New York: Oxford University Press, 327–365.
- Prokop, P., & Fančovičová, J. (2016). Mothers are less disgust sensitive than childless females. *Personality and Individual Differences*, *96*, 65–69.

Quigley, J. F., Sherman, M. F., & Sherman, N. C. (1997). Personality disorder symptoms, gender, and age as predictors of adolescent disgust sensitivity. *Personality and Individual Differences, 22*(5), 661–667.

*Racicot, K., Kwon, J.-Y., Aldo, P., Silasi, M., & Mor, G. (2014). Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989), 72*(2), 107–116.

Radwanska, E., Frankenberg, J., & Allen, E. I. (1978). Plasma Progesterone Levels in Normal and Abnormal Early Human Pregnancy, *Fertility and Sterility, 30*(4), 398–402.

*Raghupathy, R. (1997). Th 1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunology Today, 18*(10), 478–482.

Raghupathy, R., Makhseed, M., Azizieh, F., Omu, A., Gupta, M., & Farhat, R. (2000). Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Human Reproduction, 15*(3), 713–718.

Raymond, E. G., Creinin, M. D., Barnhart, K. T., Lovvorn, A. E., Rountree, R. W., & Trussell, J. (2000). Meclizine for prevention of nausea associated with use of emergency contraceptive pills: A randomized trial. *Obstetrics and Gynecology, 95*(2), 271–277.

Resch, Z. T., Chen, B.-K., Bale, L. K., Oxvig, C., Overgaard, M. T., & Conover, C. A. (2004). Pregnancy-Associated Plasma Protein A Gene Expression as a Target of Inflammatory Cytokines. *Endocrinology, 145*(3), 1124–1129.

Rhodes, V. A., & McDaniel, R. W. (1999). The Index of Nausea, Vomiting, and Retching: A new format of the Index of Nausea and Vomiting. *Oncology Nursing Forum, 26*(5), 889–894.

Rohrmann, S., Schienle, A., Hodapp, V., & Netter, P. (2004). Experimentelle Überprüfung des Fragebogens zur Erfassung der Ekelempfindlichkeit (FEE). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie, 33*(2), 91–100.

Roussev, R. G., Higgins, N. G., & McIntyre, J. A. (1993). Phenotypic characterization of normal human placental mononuclear cells. *Journal of Reproductive Immunology, 25*(1), 15–29.

*Rozin, P., & Fallon, A. (1987). A perspective on disgust. *Psychological Review*, 94(1), 23–41.

Rozin, P., Fallon, A., & Mandell, R. (1984). Family resemblance in attitudes to foods. *Developmental Psychology*, 20(2), 309–314.

Rozin P., Haidt J., & McCauley, C. (2008). Disgust In M. Lewis & J.M. Haviland-Jones (Eds.), *Handbook of Emotions*, 3rd Edition, 757–776.

Rozin, P., Hammer, L., Oster, H., Horowitz, T., & Marmora, V. (1986). The child's conception of food: Differentiation of categories of rejected substances in the 16 months to 5 year age range. *Appetite*, 7(2), 141–151.

Rubbert, A., Pirner, K., Wildt, L., Kalden, J. R., & Manger, B. (1992). Pregnancy Course and Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *American Journal of Reproductive Immunology*, 28(3–4), 205–207.

Sadler, T. W. (2011). *Langmanova lékařská embryologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2640-3, 116.

Saito, S., Sakai, M., Sasaki, Y., Tanebe, K., Tsuda, H., & Michimata, T. (1999). Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clinical and Experimental Immunology*, 117(3), 550–555.

Savović, S. N., Ninčić, D. P., Lemajić, S. N., Pilija, V. I., Mandić, A., Rajović, J., & Ivetić-Petrović, V. R. (2002). Olfactory perception in women with physiologically altered hormonal status (during pregnancy and postmenopause). *Medicinski pregled*, 55(9–10), 380–383.

Sawchuk, C. N., Lohr, J. M., Tolin, D. F., Lee, T. C., & Kleinknecht, R. A. (2000). Disgust sensitivity and contamination fears in spider and blood–injection–injury phobias. *Behaviour Research and Therapy*, 38(8), 753–762.

Shaheen, S. O., Hines, M., Newson, R. B., Wheeler, M., Herrick, D. R. M., Strachan, D. P., Jones, R. W., Burney, P. G. J., & Henderson, A. J. (2007). Maternal testosterone in pregnancy and atopic outcomes in childhood. *Allergy*, 62(1), 25–32.

Sharma, S., Godbole, G., & Modi, D. (2016). Decidual Control of Trophoblast Invasion. *American Journal of Reproductive Immunology*, 75(3), 341–350.

Sherman, P., & Flaxman, S. (2001). Protecting Ourselves from Food: Spices and morning sickness may shield us from toxins and microorganisms in the diet. *American Scientist*, 89, 142–151.

Shook, N. J., Ford, C. G., & Boggs, S. T. (2017). Dangerous worldview: A mediator of the relation between disgust sensitivity and social conservatism. *Personality and Individual Differences*, 119, 252–261.

Schaller, M., & Duncan, L. A. (2007). The behavioral immune system: Its evolution and social psychological implications. In *Evolution and the social mind: Evolutionary psychology and social cognition*, 293–307.

*Scheibl, P., & Zerbe, H. (2000). Effect of progesterone on the immune system in consideration of bovine placental retention. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 107(6), 221–227.

Schienle, A., Stark, R., Walter, B., & Vaitl, D. (2003). The connection between disgust sensitivity and blood-related fears, faintness symptoms, and obsessive-compulsiveness in a non-clinical sample. *Anxiety, Stress, & Coping*, 16(2), 185–193.

Siiteri, P. K., Febres, F., Clemens, L. E., Chang, R. J., Gondos, B., & Stites, D. (1977). Progesterone and maintenance of pregnancy: Is progesterone nature's immunosuppressant? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 286, 384–397.

Siiteri, P. K., & Wilson, J. D. (1974). Testosterone Formation and Metabolism During Male Sexual Differentiation in the Human Embryo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 38(1), 113–125.

Smith, G. C. S., Stenhouse, E. J., Crossley, J. A., Aitken, D. A., Cameron, A. D., & Connor, J. M. (2002). Early Pregnancy Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein A and the Risk of Intrauterine Growth Restriction, Premature Birth, Preeclampsia, and Stillbirth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(4), 1762–1767.

Spencer, G. S. G., & Robinson, G. M. (1993). Stimulation of placental, fetal and neonatal growth by thyroxine administration to pregnant rats. *Journal of Endocrinology*, 139(2), 275–279.

Spencer, K. (1999). The influence of smoking on maternal serum PAPP-A and free beta hCG levels in the first trimester of pregnancy. *Prenatal Diagnosis*, 19(11), 1065–1066.

Stahl, A. B., Dunbar, R. I. M., Homewood, K., Ikawa-Smith, F., Kortlandt, A., McGrew, W. C., Milton, K., Paterson, J. D., Poirier, F. E., Sugardjito, J., Tanner, N. M., & Wrangham, R. W. (1984). Hominid Dietary Selection Before Fire [and Comments and Reply]. *Current Anthropology*, 25(2), 151–168.

Steier, J., Myking, O., & Bergsjø, P. (1999). Correlation between fetal sex and human chorionic gonadotropin in peripheral maternal blood and amniotic fluid in second and third trimester normal pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 78(5), 367–371.

Stevenson, R. J., Case, T. I., & Oaten, M. J. (2009). Frequency and recency of infection and their relationship with disgust and contamination sensitivity. *Evolution and Human Behavior*, 30(5), 363–368.

Streth, C. (2018). The Effect of Sublingual Testosterone on Ischemic Pain Sensitivity. *Psychology ETDs*.

Sugimura, T. (1982). Mutagens in Cooked Food. In R. A. Fleck & A. Hollaender (Ed.), *Genetic Toxicology: An Agricultural Perspective*, 243–269.

Surguladze, S. A., El-Hage, W., Dalglish, T., Radua, J., Gohier, B., & Phillips, M. L. (2010). Depression is associated with increased sensitivity to signals of disgust: A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychiatric Research*, 44(14), 894–902.

Susskind, J. M., Lee, D. H., Cusi, A., Feiman, R., Grabski, W., & Anderson, A. K. (2008). Expressing fear enhances sensory acquisition. *Nature Neuroscience*, 11(7), 843–850.

Szekeres-Bartho, J., Autran, B., Debre, P., Andreu, G., Denver, L., & Chaouat, G. (1989). Immunoregulatory effects of a suppressor factor from healthy pregnant women's lymphocytes after progesterone induction. *Cellular Immunology*, 122(2), 281–294.

*Szekeres-Bartho, J., Barakonyi, A., Polgar, B., Par, G., Faust, Z., Palkovics, T., & Szereday, L. (1999). The Role of γ/δ T Cells in Progesterone-Mediated Immunomodulation During Pregnancy: A Review. *American Journal of Reproductive Immunology*, 42(1), 44–48.

Szekeres-Bartho, J., Faust, Z., & Varga, P. (1995b). The Expression of a Progesterone-Induced Immunomodulatory Protein in Pregnancy Lymphocytes. *American Journal of Reproductive Immunology*, 34(6), 342–348.

- Szekeres-Bartho, J., Kilař, F., Falkay, G., Csernus, V., Török, A., & Pacsa, A. S. (1985). The mechanism of the inhibitory effect of progesterone on lymphocyte cytotoxicity: I. Progesterone-treated lymphocytes release a substance inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis. *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology: AJRIM*, 9(1), 15–18.
- Szekeres-Bartho, J., & Wegmann, T. G. (1996). A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1Th2 balance. *Journal of Reproductive Immunology*, 31(1), 81–95.
- Szekeres-Bartho, J., Wegmann, T. G., Kelemen, K., Bognar, I., Faust, Z., & Varga, P. (1995a). Interaction of progesterone and cytokine-mediated immunomodulatory mechanisms in favor of successful gestation. *Regional Immunology*, 6(5–6), 315–319.
- Tal, R., Taylor, H. S., Burney, R. O., Mooney, S. B., & Giudice, L. C. (2000). Endocrinology of Pregnancy. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, L. Perreault, J. Purnell, R. Rebar, F. Singer, D. L. Trencze, ... D. P. Wilson (Ed.), *Endotext*. MDText.com, Inc.
- Team, R. C. (2018). R: A language and environment for statistical computing.: R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria.
- Tierson, F. D., Olsen, C. L., & Hook, E. B. (1986). Nausea and vomiting of pregnancy and association with pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155(5), 1017–1022.
- Trivers, R. (1972). Parental Investment and Sexual Selection. In *Sexual Selection and the Descent of Man*, 136-179.
- Troop, N. A., Treasure, J. L., & Serpell, L. (2002). A further exploration of disgust in eating disorders. *European Eating Disorders Review*, 10(3), 218–226.
- Tulchinsky, D., & Hobel, C. J. (1973). Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17 α -hydroxyprogesterone in human pregnancy: III. Early normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 117(7), 884–893.

Tybur, J. M., Lieberman, D., & Griskevicius, V. (2009). Microbes, mating, and morality: Individual differences in three functional domains of disgust. *Journal of Personality and Social Psychology*, *97*(1), 103–122.

*Vaitl, D., Schienle, A., & Stark, R. (2005). Neurobiology of fear and disgust. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *57*(1), 1–4.

Wald, N. J., George, L., Smith, D., Densem, J. W., & Pettersonm, K. (1996). Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *103*(5), 407–412.

Walsh, J. W., Hasler, W. L., Nugent, C. E., & Owyang, C. (1996). Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *The American Journal of Physiology*, *270*(3), 506-514.

Weigel, M. M., Coe, K., Castro, N. P., Caiza, M. E., Tello, N., & Reyes, M. (2011). Food Aversions and Cravings during Early Pregnancy: Association with Nausea and Vomiting. *Ecology of Food and Nutrition*, *50*(3), 197–214.

Weigel, R. M., & Weigel, M. M. (1989). Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *96*(11), 1312–1318.

Weigel, M. M., & Weigel, R. M. (1989). Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *96*(11), 1304–1311.

Wulff, C., Dickson, S. E., Duncan, W. C., & Fraser, H. M. (2001). Angiogenesis in the human corpus luteum: Simulated early pregnancy by HCG treatment is associated with both angiogenesis and vessel stabilization. *Human Reproduction*, *16*(12), 2515–2524.

Xiao, M. (2015). *Human Chorionic Gonadotropin (hCG)—A potent immunosuppressive hormone and a potenial treatment for autoimmunity* [UC San Diego].

Yanikkerem, E., Ay, S., & Piro, N. (2013). Planned and unplanned pregnancy: Effects on health practice and depression during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *39*(1), 180–187.

Yaron, Y., Lehavi, O., Orr-Urtreger, A., Gull, I., Lessing, J. B., Amit, A., & Ben-Yosef, D. (2002). Maternal serum HCG is higher in the presence of a female fetus as early as week 3 post-fertilization. *Human Reproduction*, *17*(2), 485–489.

*Ygberg, S., & Nilsson, A. (2012). The developing immune system – from foetus to toddler. *Acta Paediatrica*, *101*(2), 120–127.

Zhou, Q., O'Brien, B., & Relyea, J. (1999). Severity of Nausea and Vomiting During Pregnancy: What Does It Predict? *Birth*, *26*(2), 108–114.

Żelaźniewicz, A., Borkowska, B., Nowak, J., & Pawłowski, B. (2016). The progesterone level, leukocyte count and disgust sensitivity across the menstrual cycle. *Physiology & Behavior*, *161*, 60–65.

Żelaźniewicz, A., & Pawłowski, B. (2015). Disgust in pregnancy and fetus sex—Longitudinal study. *Physiology & Behavior*, *139*, 177–181.

Internetové zdroje:

<https://americanpregnancy.org/getting-pregnant/hcg-levels/>

*Pokud je literatura označená hvězdičkou, jedná se o přehledový článek - review.

9 Seznam použitých zkratk

CAR – centrum asistované reprodukce

DC – dendritická buňka, dendritic cell

DS – dotazník znechucení, Disgust scale

DS-R – revidovaný dotazník znechucení, Disgust sensitivity scale revised

GnRH – hormon uvolňující gonadotropin, gonadotropin-releasing hormone

hCG – lidský choriový gonadotropin, human chorionic gonadotropin

IFN- γ – interferon- γ

IgE – imunoglobulin E

IGF – inzulínu podobný růstový faktor, insulin-like growth factor

IGFBP-4 – IGF vázající protein 4, insulin-like growth factor binding protein 4

INVR – indikátor nevolnosti, zvracení a zvedání žaludku; The index of nausea, vomiting, and retching

IUI – intrauterinní inseminace

IVF – in vitro fertilizace

OCD – obsedantně kompulzivní porucha, obsessive-compulsive disorder

PAPP-A – plazmatický specifický těhotenský protein A, pregnancy-associated plasma protein A

PIBF – blokující faktor indukovaný progesteronem, progesterone-induced blocking factor

TDDS – třídoménový dotazník znechucení; Three-domain disgust scale

TNF – tumor nekrotizující faktor, tumor necrosis factor

T4 – tyroxin

uNK – děložní NK, uterine natural killer

VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor, vascular endothelial growth factor

10 Přílohy

1. INVR

Níže uvedené otázky se vztahují k Vaší zkušenosti s nevolností a zvracením během těhotenství (tzv. “těhotenská nevolnost” nebo “ranní nevolnost”) za **poslední dva týdny TOHOTO těhotenství**.

U každé otázky zvolte tu, která nejvíce odpovídá Vaší zkušenosti (tj. na každém řádku zvolte pouze jednu odpověď).

Jednotlivé příznaky hodnotíte v jejich nejhorší podobě, ve které se u Vás projevily a odpovídejte v závislosti na tom, jak často se u Vás projevily během dvanáctihodinového období.

1	Zvracela jsem _____ krát	7 a vícekrát	5-6	3-4	1-2	Nezvracela jsem
2	Ze zvedání žaludku jsem měla _____ bolesti	žádné	slabé	mírné	velké	vážné
3	Ze zvracení jsem měla _____ bolesti	vážné	velké	mírné	slabé	žádné
4	Cítila jsem nevolnost, zvedání žaludku	vůbec	1 hodinu či méně	2-3 hodiny	4-6 hodiny	více než 6 hodin
5	Z nevolnosti jsem cítila _____ bolesti	žádné	slabé	mírné	velké	vážné
6	Během každého zvracení jsem vyvrátila _____ množství tekutin	velmi velké (3 a více hrnků)	velké (2-3 hrnky)	středně velké (0.5 – 2 hrnky)	malé (do 0.5 hrnku)	nezvracela jsem
7	Cítila jsem nevolnost, zvedání žaludku	7 a vícekrát	5-6	3-4	1-2	nezvracela jsem
8	Zvedal se mi žaludek bez zvracení _____ krát	ani jednou	1-2	3-4	5-6	7 a vícekrát
9	Přibližně v kterém týdnu těhotenství se poprvé tyto příznaky projevily?					
10	Přibližně v kterém týdnu těhotenství tyto příznaky zmizely?					

2. DS-R

Jméno a příjmení:

Pohlaví:

Věk:

Rozhodněte prosím u následujících tvrzení, **do jaké míry s nimi souhlasíte či nesouhlasíte, jak moc jsou pro Vás pravdivá**. Svou odpověď pro každé tvrzení vyznačte zakroužkováním čísla (0-4) z následující škály:

- 0 = Výrazně nesouhlasím (velmi nepravdivé)
1 = Částečně nesouhlasím (spíše nepravdivé)
2 = Něco mezi (ani souhlas, ani nesouhlas)
3 = Částečně souhlasím (spíše pravdivé)
4 = Výrazně souhlasím (velmi pravdivé)

1. Za určitých okolností bych byl/a ochoten/na sníst opičí maso.	0	1	2	3	4
2. Vadilo by mi, kdybych na hodině biologie viděl/a lidskou ruku naloženou vláhvi.	0	1	2	3	4
3. Vadí mi, když někdo vykašlává hleny.	0	1	2	3	4
4. Nikdy se nedotýkám žádnou částí svého těla záchodového prkýnka na veřejných toaletách.	0	1	2	3	4
5. Raději bych si zašel/la, abych nemusel/a jít přes hřbitov.	0	1	2	3	4
6. Nevadilo by mi vidět švába v cizím domě.	0	1	2	3	4
7. Nesmírně by mi vadilo dotknout se mrtvoly.	0	1	2	3	4
8. Když vidím někoho zvracet, dělá se mi špatně od žaludku.	0	1	2	3	4
9. Pravděpodobně bych nešel/la do své oblíbené restaurace, kdybych zjistil/a, že je kuchař nachlazený.	0	1	2	3	4
10. Vůbec by mi nevadilo, kdybych viděl/a člověka, jak si z očního důlku vyndává skleněné oko.	0	1	2	3	4
11. Vadilo by mi, kdyby mi v parku přeběhla přes cestu krysa.	0	1	2	3	4
12. Raději bych snědl/a kus ovoce než kus papíru.	0	1	2	3	4
13. I kdybych byl/a hladový/á, nesnědl/a bych svoji oblíbenou polévku, kdyby byla zamíchaná použitou, ale pečlivě umytou plácačkou na mouchy.	0	1	2	3	4
14. Vadilo by mi spát v hezkém hotelovém pokoji, ve kterém předchozí noc zemřel muž na infarkt.	0	1	2	3	4

Za jak odporné byste považoval/a následující situace?

Svou odpověď pro každé tvrzení vyznačte zakroužkováním čísla (0-4) z následující škály:

0 = Nijak odporné

1 = Mírně odporné

2 = Středně odporné

3 = Velmi odporné

4 = Nesmírně odporné

15. V popelnici uvidíte červy lezoucí po kusu masa.	0	1	2	3	4
16. Vidíte někoho, jak jí jablko nožem a vidličkou.	0	1	2	3	4
17. Když jdete podchodem pod železnici, ucítíte moč.	0	1	2	3	4
18. Dáte si doušek minerálky a pak si uvědomíte, že jste se napil/a ze sklenice, ze které již pil váš známý.	0	1	2	3	4
19. Kočka vašeho kamaráda zemřela a vy musíte její mrtvé tělo zvednout holýma rukama.	0	1	2	3	4
20. Vidíte někoho, jak si dá kečup na vanilkovou zmrzlinu a sní ji.	0	1	2	3	4
21. Vidíte člověka po nehodě, který má vyhřezlá střeva.	0	1	2	3	4
22. Zjistíte, že váš kamarád si mění spodní prádlo jen jednou za týden.	0	1	2	3	4
23. Kamarád vám nabídne čokoládu ve tvaru psiho hovínka.	0	1	2	3	4
24. Náhodou se dotknete popelu z člověka, který byl zpopelněn.	0	1	2	3	4
25. Chystáte se vypít sklenici mléka, když ucítíte, že je zkažené.	0	1	2	3	4
26. Během sexuální výchovy jste požádán, abyste pomocí svých úst nafoukl nový nelubrikovaný kondom.	0	1	2	3	4
27. Jdete bosý/á po betonu a šlápnete na žízalu.	0	1	2	3	4