

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie



Lucie Hanišová

Důsledky časného stresu pro další vývoj mozku
Effects of early life stress on brain development

Typ závěrečné práce

Bakalářská

Školitel: doc. PharmDr. Hana Kubová, DrCs.

Praha, 2015

Prohlášení:

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

V Praze, 3. 8. 2015

Podpis

Poděkování: Chtěla bych poděkovat paní docentce Kubové, za její cenné rady a typy při psaní bakalářské práce.

ABSTRAKT

Negativní zkušenost v průběhu tzv. kritických vývojových period může vést ke zvýšenému riziku výskytu mentálních problémů či k ovlivnění průběhu neuropsychiatrických onemocnění v pozdějším životě. Důsledky časného stresu jsou závislé na věku, kdy byl stres vyvolán, pohlaví jedince, jeho dispozicích a jsou významně ovlivněny i charakterem stresoru. Mezi nejvýznamnější kritické vývojové periody patří kromě období prenatálního i doba časně po narození a dále období adolescence. Studie s použitím laboratorních zvířat, které umožňují přesně charakterizovat stresor i ostatní vnější i vnitřní faktory, působící na daného jedince, jasně ukazují negativní dopad působení především sociálního stresu na další vývoj jedince. Animální studie zároveň umožňují postupně identifikovat molekulární, celulární i strukturální změny, ke kterým působením stresoru dochází, a jejich roli ve vzniku pozdějších mentálních problémů.

Klíčová slova: prenatální stres, časný stres, adolescentní stres, neuropsychiatrická onemocnění, animální modely

ABSTRACT

Adverse life experience during so called critical developmental periods is known to exert detrimental effects on central nervous system. Early stress may predispose to cognitive impairment, depression or other mental problems as well as to aggravation of existing neuropsychiatric problems. Consequences of early stress are highly age-dependent and affected by sex, genetic predispositions and type of stressor. In addition to prenatal stages, also postpartum period and adolescence are considered as periods of increased sensitivity to environmental disturbances of various origins (chemical, hormonal, physical and particularly social). Utilization of animal models is a direct approach to find out whether exposure to specific stressor alters mental functions and increases risk of behavioral problems. Animal studies also enable to study stress-induced molecular, cellular and structural changes and their role in later development of behavioral alterations.

Key words: prenatal stress, early life stress, adolescent stress, neuropsychiatric diseases, animal models

Obsah

1	ÚVOD	1
2	STRES	1
2.1	<i>STRESOVÉ OSY</i>	2
2.2	<i>EXPERIMENTÁLNÍ MODELY</i>	4
2.3	<i>MODELY STRESOVÁNÍ</i>	6
3	VĚKOVÁ ZÁVISLOST	7
3.1	<i>PRENATÁLNÍ STRES</i>	8
3.2	<i>ČASNÝ STRES</i>	10
3.3	<i>ADOLESCENTNÍ STRES</i>	12
4	DOPADY STRESU DLE POHLAVÍ, SOCIÁLNÍHO POSTAVENÍ A TEMPERAMENTU JEDINCE	13
5	PATOLOGIE	16
6	ZÁVĚR	18

1 ÚVOD

V průběhu celého života mozek vykazuje značnou míru plasticity, která umožňuje organismu v dostatečné míře reagovat na změny vnějšího i vnitřního prostředí a přizpůsobovat se měnícím se podmínkám. Vysoká míra plasticity je typická především pro nezralý mozek a je nezbytná k formování neuronálních sítí. Citlivost mozku na okolní vlivy v průběhu vývoje kolísá, což vede k existenci tzv. kritických vývojových period, které se vyznačují zvýšenou citlivostí. Mezi nejkritičtější fáze vývoje patří prenatální, časně postnatální a adolescentní období (Lupien et al., 2009). Výrazným rysem těchto vývojových fází je, že důsledky působení chemických, fyzikálních, psychosociálních či zdravotních faktorů se mohou projevit až po uplynutí značně dlouhé doby, například až v dospělosti.

2 STRES

Stres je většinou definován jako reakce na vnější či vnitřní stimul, vedoucí k narušení homeostázy organismu. Zatímco přiměřená míra akutního stresu organismus nijak neohrožuje a naopak spíše motivuje k většímu výkonu a dalšímu rozvoji (eustres), působení chronického nebo nepřiměřeného stresu (distres) může vést k trvalému poškození jedince a zvyšovat riziko vzniku některých onemocnění či vést přímo k poruchám zdraví. I když stresorem může být i příjemná životní událost (vítězství, svatba), je stres většinou vnímán negativně (Večeřová-Procházková, 2004). Mezi výrazné negativní stresory řadíme: hádky, šikanu, přírodní katastrofy, sociální izolaci, hluk, zimu či životní události typu úmrtí partnera (shrnutí v Maccari, 2003; Brunton, 2010; Kittnar et al., 2010; Eiland a Romeo, 2013). Mezi vnitřní pak zahrnujeme např. horečku, strach, žízeň či vnitřní prožitek (Möstl a Palme, 2002; Večeřová-Procházková a Honzák, 2009). Hlavními mozkovými oblastmi, zpracovávajícími stresovou situaci, jsou limbický systém (amygdala a hipokampus) a některé korové oblasti (frontální kůra). Jejich funkcí je tvorba emočních procesů (strach, agresivní chování, sexuální chování, emoční paměť), kognitivních procesů (učení, paměť), (Knierim, 2006) a spuštění primární stresové reakce „útok-útek“ (Lee et al., 1998). Působení stresu popsal Hans Selye jako všeobecný adaptační syndrom. Ten má tři etapy: poplachovou, adaptační a koncovou fázi vyčerpání. V první fázi dochází převážně k aktivaci katecholaminů - adrenalinu a noradrenalinu, které zajišťují rychlou reakci organismu. V sekundární fázi se jedinec snaží adaptovat na účinky stresu nebo jeho působení alespoň minimalizovat. V této fázi působí

hlavně glukokortikoidy. V koncové části nemá tělo dostatek energie pro odolávání stresu. Následkem toho může vznikat poškození imunitního systému, až smrt (Kittnar, 2010).

2.1 STRESOVÉ OSY

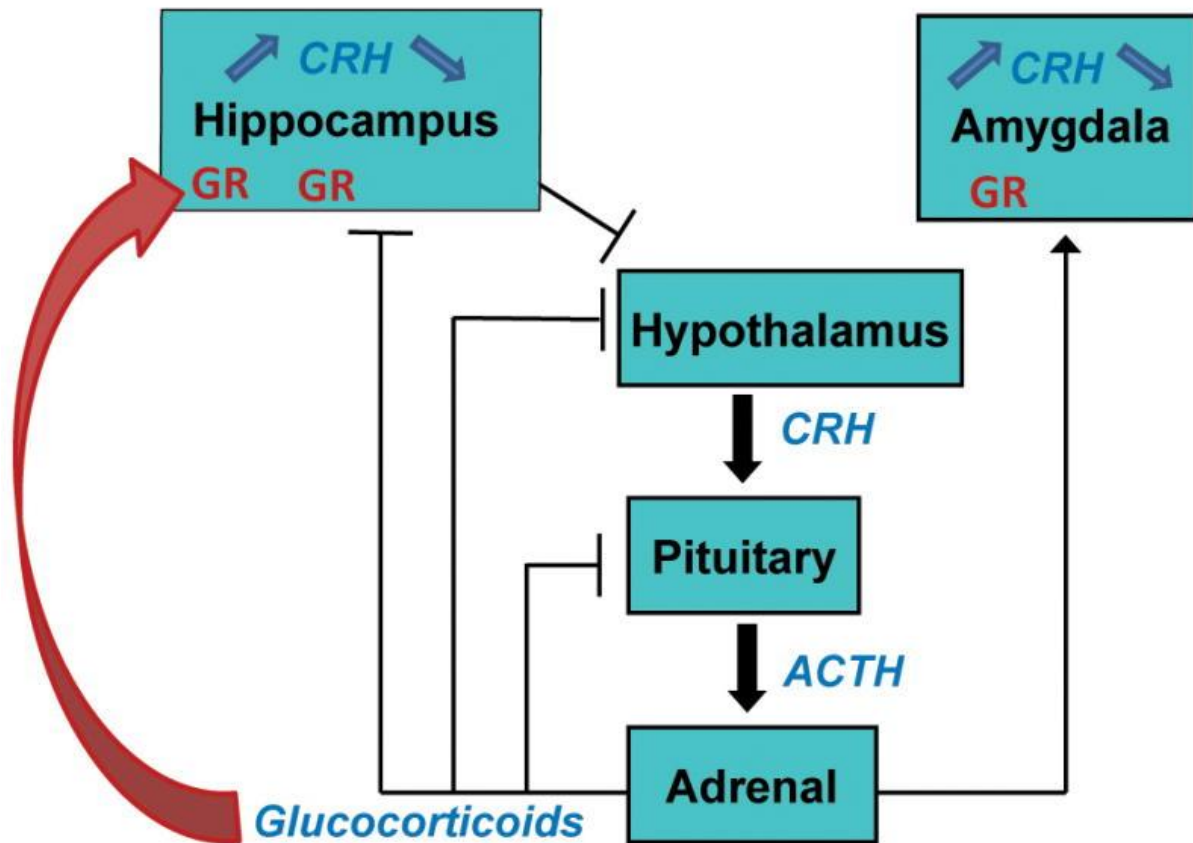
Reakce na stres je velice komplexní odpověď organismu (Mravec a Kiss, 2004), která se skládá z jednotlivých reakcí vytvářejících výslednou odpověď. Konkrétní odpověď organismu na stres je soubor fyziologických, behaviorálních a hormonálních reakcí, závislých na mnoha faktorech (typu stresoru, pohlaví, atd.). Obecně však u savců existují dvě hlavní stresové osy - HPA osa a SAM osa (Kittnar et al., 2010).

SAM osa je tvořena sympatickým nervovým systémem. SAM osa zprostředkovává rychlou odpověď organismu, která je vytvořena během několika vteřin až minut. Hlavními neurotransmitery této reakce jsou katecholaminy: adrenalin, noradrenalin a dopamin (což je základní látka pro tvorbu předchozích dvou), (Kittnar et al., 2010). Dělí se na část sympatiko-neurální a adreno-medulární. V sympatiko-neurální části jsou základem sympatické nervy, jejichž činnost je řízena pomocí krátkých okruhů (spinální reflex) a dlouhých okruhů (zapojen centrální nervový systém - hypotalamus a prodloužená mícha). Ze sympatických nervů se po podráždění uvolňuje neurotransmitter noradrenalin a ovlivní funkci cílových orgánů (Pacák a Palkovits, 2001). Druhá část adreno-medulární je řízena nervovou cestou. Po nervové stimulaci dřeně nadledvin dochází k vyplavování adrenalinu přímo do krve (Goldstein, 1995). Účelem vylití adrenalinu a noradrenalinu je aktivace organismu, uvolnění energie, zvýšení bdělosti (Kittnar et al., 2010).

HPA osa (viz obrázek 1) může být pokračováním SAM osy nebo může být aktivována samostatně ze smyslových orgánů. Pomocí nervových drah je signál veden do mozkové kůry (Kittnar et al., 2010), tam dojde k jeho zpracování a následnému převedení do počátečního centra HPA osy. Počáteční centrum se nachází v hypotalamu a je jím nucleus hypotalamicus paraventriculari (Kiss, 1999). Zde dochází k integraci přijatých signálů, vytvoření stresového hormonu kortikoliberinu (CRH) a jeho vyplavení do krevního řečiště. Krevním řečištěm se kortikoliberin dostává k přednímu laloku hypofýzy (Kittnar et al., 2010), což je signál pro tvorbu adrenokortikotropního hormonu (ACTH), který dále putuje z hypofýzy do kůry nadledvin a spouští uvolňování glukokortikoidů (GC), kortizolu a kortikosteronu, pro které existují dva typy intracelulárních receptorů: mineralokortikoidní a glukokortikoidní receptory (Harfstrand et al., 1986; de Kloet et al., 2009). Regulace HPA osy se děje humorálně

prostřednictvím negativní zpětné vazby. Celková rychlost HPA osy je tedy menší než rychlost SAM osy (Kittnar et al., 2010).

The hippocampal-hypothalamic-adrenal stress system



Obrázek 1 HPA osa. Působením stresoru se aktivuje zvýšené vyplavování kortikotropinu CRH z amygdaly a hypotalamu, který se naváže na CRH receptory v hypofýze a zpustí vyplavování adrenokortikotropního hormonu ACTH, což vede k vyplavování glukokortikoidů z nadledvin. Glukokortikoidy se krevním řečištěm dostávají do mozku (McClelland, 2011).

Působením glukokortikoidů dochází k mobilizaci energie, zlepšení kognitivních funkcí, a potlačení všech ostatních systémů, které bezprostředně nesouvisí s přežitím organismu. Příkladem je potlačení reprodukce, omezení imunitního systému nebo zpomalení trávení a růstu (Kittnar et al., 2010). Při tvorbě stresové odpovědi spolu obě osy interagují.

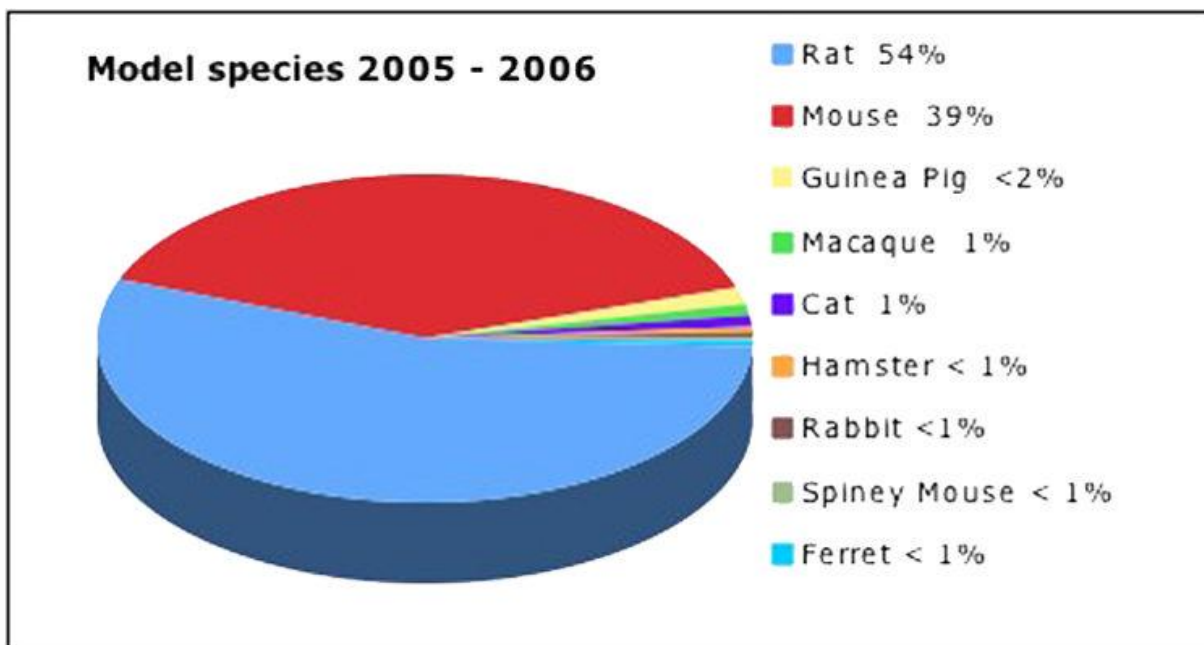
V závislosti na temperamentu jedince dochází k aktivaci stresové osy. Pokud je jedinec temperamentní, pak i jeho reakce bude prudší, rychlejší, charakterizovaná typem „útok-útěk“, u těchto jedinců dochází častěji k aktivaci stresové osy sympato- adreno- medulární (SAM osa). Oproti tomu klidnější jedinci mívají i klidnější reakce a častěji u nich dochází

k aktivaci stresové osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (neboli HPA osy), (Korte et al., 2005).

2.2 EXPERIMENTÁLNÍ MODELY

K přesnému sledování účinků jednotlivých stresorů a studiu mechanismů jejich působení jsou využívány různé animální modely, které umožňují stanovit důsledky působení jednotlivých typů stresorů za přesně definovaných podmínek a bez působení dalších rušivých podmínek (Eiland a Romeo, 2013). Pro tento druh studií se používá několik druhů laboratorních zvířat, které se liší řadou parametrů, zejména citlivostí k jednotlivým typům stresorů.

Současný výzkum používá ze široké škály druhů jen některé z laboratorních zvířat, které svými vlastnostmi vyhovují nejen testování, ale i chovu a přepravě. Z článků za rok 2005-2006 vyplývá, že nejvíce používanými druhy laboratorních zvířat jsou tyto: potkan, myš, morče, makak, kočka, křeček, králík, myš bodlinatá a fretka (Clancy et al., 2007).

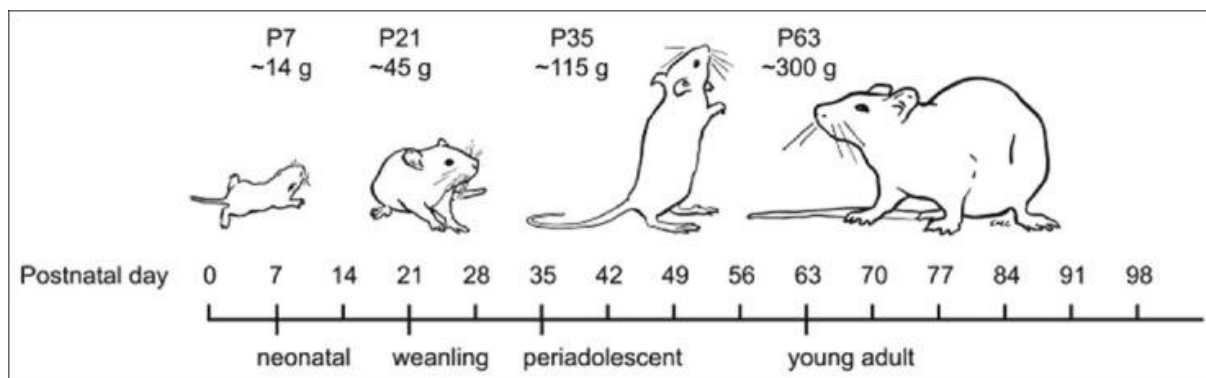


Obrázek 2 Přehled využívání některých modelových organismů při laboratorních pokusech. Data pochází z publikovaných článků za období 2005-2006. Procentuální zastoupení jednotlivých organismů je: potkan 54%, myš 39%, morče méně než 2%, makak 1%, kočka 1%. Ostatní zmíněné druhy - křeček, králík, myš bodlinatá a fretka, jsou využíváni v méně než 1% pokusů (Clancy et al., 2007).

Nejvíce zastoupenými druhy jsou myši a potkani. Tito hlodavci jsou vybíráni díky velkému počtu mláďat v jednom vrhu, snadnému chovu, manipulaci a jejich nulovému zemědělskému využití, ale také pro existenci řady geneticky odlišných kmenů a v případě myší i možností genetických manipulací. Trvání březosti je relativně krátké, 19-23 dní. Dalšími hlodavci s krátkou dobou březosti jsou křečci, s délkou 15,5 dne. Společnou vlastností těchto druhů je, že jejich mláďata se rodí relativně nezralá (Clancy et al., 2007).

Novorozený potkan je na stejné somatické úrovni vývoje, jako plod člověka ve třetím trimestru (Kleiber et al., 2014), proto se používají na studium časného neurologického vývoje. I fretka, jako modelový organismus se rodí v dřívějším stadiu vývoje. Výhodou fretky je stavba jejího mozku, fretky mají větší mozek než hlodavci a jeho struktura je více podobná tomu lidskému (Clancy et al., 2007).

Nejčastěji používaným druhem laboratorního zvířete pro studium funkcí a vývoje mozku je potkan. Doba březosti potkaních samic trvá přibližně 21-23 dní (Eiland a Romeo, 2013). Po porodu váží mláďě potkana v průměru 5 gramů (Sengupta, 2013). Matka se stará o mláďata do zhruba 28. dne, kdy dochází k přirozenému odstavu. Časně postnatální období se dělí na období, kdy jsou mláďata odkázána pouze na příjem mateřského mléka (suckling – do 17. postnatálního dne) a období postupného odstavování a přechodu na pevnou stravu (weaning – 18. - 28. postnatální den), (Babický et al., 1970), (Ošťádová a Babický, 2012). Od konce „weaning“ fáze do cca 30. poporodního dne jsou mláďata v preadolescentním období. Následnou fází je adolescence neboli dospívání. Dospívání začíná nejprve pubertou a končí sexuální vyspělostí jedince. Pro potkany je tato perioda determinována cca od 30. do cca 60. poporodního dne (Eiland a Romeo, 2013). V té době dosahuje potkan sexuální vyspělosti. Průměrná váha dospělé samičky laboratorního potkana druhu *Rattus norvegicus*, by měla být 250-300 gramů (viz obrázek 3). U sameček stejného druhu je váha vyšší 450-550 gramů. Celková délka potkaního života je 2 až 3,5 roku (Pass a Freeth, 1993). Pokud bychom srovnávali rychlosti vývojových stadií mezi potkanem a člověkem, pak bychom měli podotknout, že se jejich korelace v každém období vývoje liší. Potkani rodu Wistar a Sprague-Dawley se stávají nejvíce využívanými druhy laboratorního potkana (Sengupta, 2013).



Obrázek 3 Zde je zobrazen postnatální vývoj samice laboratorního potkana *Rattus norvegicus*, kde jsou zaznamenány postnatální dny (P7-postnatální den 7, až P63), spolu s jejími hmotnostními údaji a vývojovými stádii (Sengupta, 2013).

2.3 MODELY STRESOVÁNÍ

Pro navození stresu laboratorních zvířat se používá mnoho stresových modelů, zahrnujících chemický (Sánchez et al., 2001), sociální (viz. níže – Brunton a Russell, 2010) a fyzikální stres (chlad, hluk, apod. (Eiland a Romeo, 2013)). Vystavení organismů odlišným modelům stresování může vyvolat i odlišné typy změn. Například pro navození predáčního stresu se využívá model, při kterém je potkan umístěn do klece s možností pro predátora se částečně dostat dovnitř (Chen et al, 2014). Jiným případem je stres psychosociální, pro jehož navození se využívá několik dalších modelů.

Nejčastějšími modely, využívajícími psychosociální stres jsou:

- sociální izolace, modelový organismus je separován od zbytku skupiny
- těsnání, modelový organismus je umístěn do přeplněné klece
- “resident-intruder“ test, kdy se k jedinci umístěnému v jeho domácí kleci přidá jiné, neznámé zvíře (Brunton a Russell, 2010).

Při plánování experimentu je třeba zohlednit i rozdílnou citlivost jednotlivých kmenů potkana, danou geneticky. Podle reakčnosti na stres můžeme druhy potkanů rozdělit: na kmeny málo reagující na stresové podněty a (LR) a kmeny silně reagující na stres (HR), (Eiland a Romeo, 2013).

- Pro zjištění důsledků stresu se využívá celá řada metodických přístupů. Vliv stresu lze studovat na úrovni molekulární, buněčné, strukturální i systémové s použitím molekulární biologie, histologických a morfologických metod (Clancy et al., 2007),

speciálních behaviorálních metod (Chen et al., 2014) i s použitím měření obecných fyziologických parametrů, jakými jsou krevní tlak, metabolické parametry, apod.

Pro sledování změn chování a pro stanovení případného zvýšení rizika vzniku psychiatrických onemocnění, kognitivních poruch či vývojové retardace se používá řada behaviorálních testů. Tyto testy jsou zaměřeny na nejrůznější formy učení, dlouhodobou či krátkodobou paměť – pro hlodavce se nejčastěji používají nejrůznější formy bludišť (Chen et al., 2014), ale lze testovat i paměť sociální, nejčastěji schopnost rozlišit mezi známým a neznámým jedincem vlastního druhu. Pomocí speciálních testů lze stanovit i některé znaky deprese, jakými jsou například anhedonie, tedy neschopnost vnímat libé pocity (Lin et al., 2005; shrnuto v Gobinath et al., 2015), naučená bezmocnost či ztráta motivace. Existuje i řada testů, zaměřených na změny emocionality (úzkost, nepřiměřená agrese), (Chen et al., 2014).

Projev patologií způsobených stresem se nemusí dostavit ihned po konci jeho působení. Pokud vystavíme jedince stresu v průběhu některé z kritických vývojových period, mohou se některé změny projevit až v dospělém věku, i když biologický podklad těchto změn vznikl podstatně dříve (perinatal programming shrnuto v Maccari et al., 2003). Některé změny mohou být ovšem pouze přechodné a objevit se pouze v určitém období života. Z těchto důvodů je nezbytné sledovat zvířata delší dobu po ukončení působení stresoru a volit opakované testování.

3 VĚKOVÁ ZÁVISLOST

Srovnávání průběhu vývoje mezi jednotlivými živočišnými druhy je velmi komplikované. Pro možný přenos výsledků, získaných u laboratorních zvířat, na člověka, je nezbytné vytvořit alespoň určitou srovnávací vývojovou osu, která zachytí nejvýznamnější vývojové mezníky (Eiland a Romeo, 2012). Existence kritických vývojových období byla prokázána u všech druhů laboratorních zvířat, i když její načasování a především citlivost ke konkrétním podnětům je výrazně druhově závislá (Orchinik, 1998 citováno z Kittnar et al., 2010). Během těchto vývojových stádií je možné pozitivně i negativně ovlivnit mozkovou strukturu i funkci (shrnuté v Teicher et al., 2003).

Pokud vystavíme jedince negativním zážitkům během těchto vývojových fází, zvyšujeme riziko vzniku nějakého poškození. Ať už se jedná o abnormality typu: kognitivních nedostatků (Paris et al., 2011; Seckl a Holmes, 2007) neuropsychiatrických onemocnění,

fyzického, behaviorálního či jiného poškození (shrnutí v Teicher et al., 2003; shrnutí v Gobinath et al., 2015; shrnutí v Maccari et al., 2003).

3.1 PRENATÁLNÍ STRES

Během prenatálního vývoje, je fungování jedince úzce propojeno s životem matky. Při vývoji plodu je mozek vysoce plastický, dochází k utváření nových neuronálních drah. Pokud je samice během těhotenství vystavena zvýšené hladině stresu, je možné, že se to negativně projeví na organismu potomka. Prostřednictvím endokrinního systému jsou potkaní mláďata připravována na podmínky vnějšího prostředí. Nastane-li rozdíl mezi očekávanou a nastolenou situací, může to vést ke vzniku nedostatků (Seckl a Holmes, 2007). Charakter abnormalit je velice rozmanitý, zahrnuje modulace jak v chování, tak v endokrinním systému, s častým projevem na HPA ose (Brunton, 2010).

Jako možná primární abnormalita, evokovaná stresem, se může projevit odlišná doba březosti. U potkaních samic, vystavených nadměrnému stresu během těhotenství, může dojít k jeho předčasnému přerušení, převážně v jeho časném stádiu, kdy jsou těhotné samice potkana vůči stresu citlivější. Mechanismus, kterým stres může vyvolat potrat, není úplně znám. Působením stresu dochází u březích samic k aktivaci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA), čímž dochází k vyššímu vyplavování kortikotropního hormonu (CRH) a tím k zablokování gonadotropinu, uvolňovaného z hypotalamu. Spolu s tím se zvyšuje vyplavování luteinizačního hormonu z předního laloku hypofýzy a k zastavení progesteronové produkce, což by mohl být důvod předčasného ukončení těhotenství (shrnutí v Brunton, 2013). V pozdější fázi (třetím trimestru) je oslabena odpověď stresové HPA osy, takže se redukuje její vliv na progesteron (Brunton et al., 2009).

Kromě narušení normálního průběhu březosti může docházet k projevům dalších patologií i následně po porodu. Mezi ně patří například nižší porodní váha, omezený plodový růst (Goetz et al., 2008; Brunton a Russell, 2010; Paris et al., 2011) nebo redukovaný počet samčích mláďat v jednom vrhu (Pratt a Lisk, 1991 citováno z Brunton, 2013). Prenatální stres může vést ke zvýšené úmrtnosti novorozenech mláďat, oproti stejně starým novorozenech mláďatům kontrolní skupiny u experimentálních modelů (shrnutí Maccari et al., 2003).

Dalšími důsledky stresu, působícího u potkanů během prenatálního období, jsou změny v mnoha dalších oblastech, jako je sociální chování, reprodukční chování (Ward a Weisz, 1980; Richardson et al., 2006; Ashworth et al., 2011) nebo modulace v cirkadiálních rytmech projevující se až v dospělosti. U cirkadiálních rytmů dochází ke změnám, jako jsou

například poruchy spánku nebo špatná adaptace na nové nastavení střídání světla a tmy. Na to mohou navazovat změny v lokomoční aktivitě (shrnuto v Maccari et al., 2003) nebo fakt, že na rozdíl od běžných samic, prenatalně stresované samice rodí častěji za tmy (Goetz et al., 2008). Podobné nedostatky v cirkadiálních rytmech a spánkové aktivitě, které se objevují u prenatalně stresovaných jedinců, můžeme nalézt i u pacientů trpících depresemi (shrnuto v Maccari et al., 2003).

Kromě změn v cirkadiálních rytmech, dochází také k narušení reprodukční osy. U prenatalně stresovaných samic se může redukovat počet folikulů, u samců pak množství pohlavních hormonů (Ashworth et al., 2011; Ward a Weisz, 1980), (více viz. pohlavní závislosti v kapitole 4).

Prenatální stres potkanů je spojován i se vznikem kardiovaskulárních onemocnění (shrnuto v Maccari et al., 2003; Seckl a Holmes, 2007), poškození kognitivních funkcí (Paris et al., 2011; Sackl a Holmes, 2007) či metabolických disfunkcí, jako je třeba narušená homeostáza pro glukózu, rezistence vůči inzulínu či dietou způsobená obezita (Seckl a Holmes, 2007). Kromě toho je prenatální stres spojován se zvýšeným rizikem psychiatrických onemocnění, jako jsou deprese, schizofrenie, autismus nebo úzkostné stavy (shrnuto v Brunton, 2013). Přesný mechanismus, jak se stres v prenatalním období přenáší z matky na plod, není plně objasněn. Jednou z možností je modulace HPA osy a spolu s tím spojené změny hladin pro glukokortikoidy. Další možností jsou změny spojené s hladinou katecholaminů či nedostatečnou mateřskou péčí. Tyto změny mohou být následně odpovědné se vznikem některých onemocnění dále v průběhu života shrnuto v Maccari et al., 2003; Kraepelin, 1904 citováno z Vetulani, 2013). Stres působící v prenatalním období může vést ke změnám mateřského chování a negativně ovlivnit péči o mláďata (Bosch et al., 2007 citováno z Brunton, 2013). Potkaní matky, vystavené stresu během březosti, vykazují sníženou péči o mláďata. Redukovaná péče matky se může negativně projevit na fungování jedince. Důsledkem nedostatečné perinatální či časně postnatální péče může být zvýšená emotivita, úzkostný fenotyp či modulovaná stresová odpověď. U prenatalně stresovaných potkaních jedinců se v dospělosti zvyšuje reakce HPA osy na stresový podnět. Tito jedinci prenatalně vystavení časnému stresu mají ovlivněné množství receptorů pro kortikoliberin-CRH, nalézajících se v amygdale (Jarvis et al., 2005 citováno z Brunton, 2013), což by mohlo být jednou z možných příčin vzniku uvedených změn.

Modulace HPA osy není vždy jednotná, existují práce, které ukazují její fluktuaci během vývoje, kdy dochází jak k jejímu zvyšování, tak snižování. U prenatalně stresovaných potkanů se po porodu nejprve odpověď HPA osy snižuje, ale v pozdější fázi života se její reaktivita zvyšuje. Zvýšená odpověď HPA osy, může způsobovat prodlouženou aktivaci HPA osy, zvýšeným vyplavováním glukokortikoidů a redukcí jejich receptorů v hipokampu. Změněná hladina glukokortikoidů je považována za příčinu nízké porodní váhy, kardiovaskulárních onemocnění (shrnutí v Teicher et al., 2003) a redukce tvorby nových buněk v hipokampu. Snižovaná neurogeneze buněk hipokampu by mohla být příčinou učebních nedostatků, které se projevují u prenatalně stresovaných jedinců (Lemaire, 2000 citováno z Maccari et al., 2003).

3.2 ČASNÝ STRES

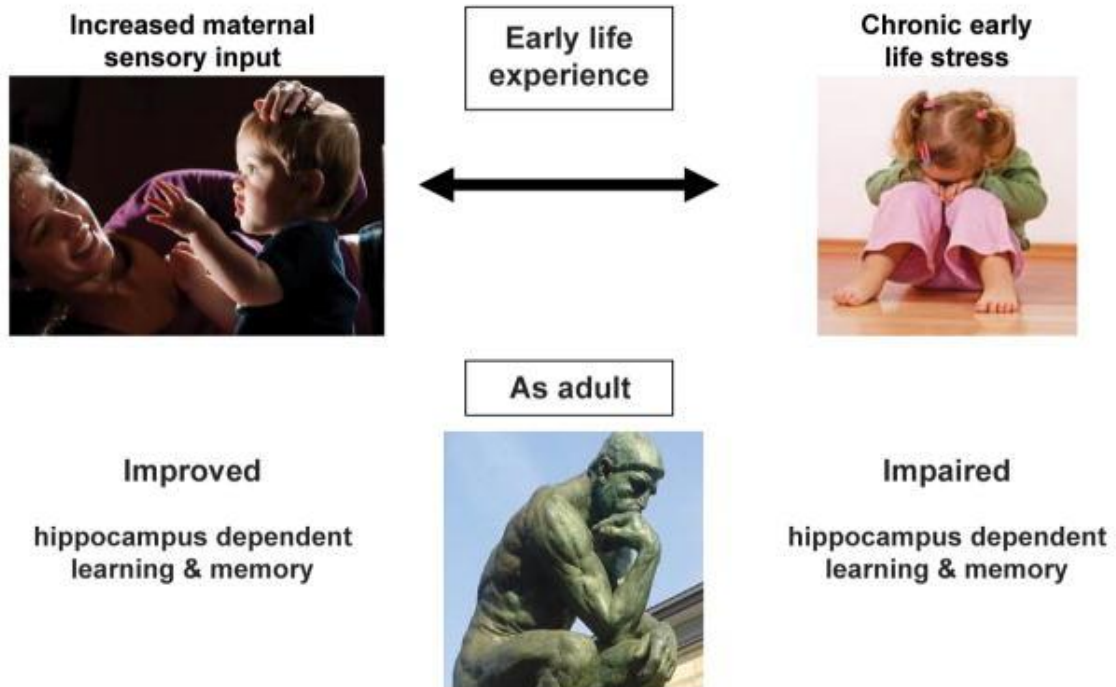
Časné postnatální období představuje z hlediska působení stresu a jeho důsledků jedno z nejrizikovějších období. Stresem není ovlivněna pouze mozková plasticita, ale k mnoha změnám dochází i v ostatních oblastech.

Z preklinických a klinických testů vyplývá, že významnou anatomickou změnou je zmenšený corpus callosum. Opice individuálně ubytované v laboratorním prostředí, vykazovaly menší velikost corpus callosum, než opice ubytované v napůl přírodních podmínkách. Ovlivněná komunikace mezi hemisférami způsobená změnami corpus callosum byla zaznamenána i u koťat vystavených časnému stresu. Časným stresem dochází k jeho poškození a tím, k narušení komunikace mezi oběma hemisférami. Ovlivnění corpus callosum časným stresem bylo zaznamenáno i u lidí, u kterých byly důsledky časného stresu závislé na pohlaví dítěte a typu stresoru (více viz. pohlavní závislosti v kapitole 4), (Teicher, 2000 citováno z Teicher et al., 2003). Z klinických údajů vyplývá, že časný stres negativně ovlivňuje i vývoj ostatních částí mozku a to amygdaly, hippocampu (shrnutí v Teicher et al., 2003) a levého neokortexu. Abnormality hippocampu se často vyskytují u jedinců trpících úzkostí a panikou. Pokud dojde k narušení v čelním laloku, může se to projevit zvýšenou agresivitou (Teicher et al., 2003).

Kromě strukturních změn byly v klinických studiích prokázány i změny myelinizace, tvorby buněk nebo počtu synapsí. Pokud dojde vlivem stresu k redukcí počtu synapsí (shrnutí v Teicher et al., 2003), může se to negativně projevit na fungování paměti (Nestler a Hyman, 2010 citováno z McClelland, 2011). V kontrastu s tím, je v několika člancích zmiňovaný i pozitivní vliv stresu na paměť. Existují tvrzení, že čím více je daná situace

emočně vypjatá, (čím více se bojíme a stresujeme), tím lépe si ji budeme pamatovat (Klenerová a Hynie, 2007).

Bi-directional programming of cognitive function by early-life experience



Obrázek 4 Dopady časného chronického stresu na paměť. Vystavení modelových zvířat časnému chronickému stresu vede ke ztrátě nervových spojení (dendritické atrofii), což by mohla být příčina nedostatků v paměti těchto jedinců. Naopak pokud vystavíme jedince obohacným zážitkům (např. speciálně zvýšené pozornosti matky) během časně fáze života, mláďata vykazují lepší paměť a učení, než kontrolní skupina. Oba tyto mechanismy závisí na plasticitě, která je modelována stresovým systémem a s tím spojenou genovou expresí. (McClelland, 2011).

Stres i strach jsou modulovány společnými stresovými hormony. Příkladem silných okamžiků, které mohou být snáze vryty do paměti, jsou události typu: tsunami, války, teroristické útoky (pád dvojčat v New Yorku), ale i takové události, s kterými se můžeme setkat i v běžném životě, související s vyšším emočním vypětím. Lépe si tedy vybavíme, co se dělo v době, kdy jsme byly vystaveni velkému strachu, doprovázenému stresem, než probíhající den před ním. Data pro tyto závěry jsou sbírána z klinických i experimentálních studií (Korol a Gold, 1998; Klenerová a Hynie, 2007; McClelland, 2011;).

Dalším příkladem protikladných účinků časného stresu tentokrát u hlodavců, je mateřská separace. V tomto případě se mění účinky stresu v závislosti na délce odloučení mláďat od matky. Mláďata jsou na matku silně vázána a její nepřítomnost je pro ně vždy stresující. Za normálních podmínek, (pokud je matka přítomna a věnuje se mláďatům), se přítomností matky zvyšuje hladina oxytocinu u potomků, podporuje se hipokampální vývoj a snižuje se jejich reaktivita na stres (Liu et al., 2000 citováno z Vetulani, 2013). Pokud však matka opustí mláďata na delší čas, vykazují potomci projevy negativní formy stresu zvýšenou pohybovou aktivitou (Hofer, 1970 citováno z Vetulani, 2013). Dlouhodobá mateřská separace může vést ke zvýšené aktivaci HPA osy v dospělosti, vzniku nedostatků v socialitě nebo k anhedonii, neboli ztrátě zájmu a neschopnosti cítit potěšení. Anhedonie se bere jako jeden z příznaků klinické deprese. Kromě negativního dopadu se mohou projevit i účinky pozitivní a to v případě, že matka opouští mláďata jen na krátký čas. Po návratu vykazují krátce separované matky zvýšený zájem o potomky, což vede k jejich správnému vývoji. Takoví potomci pak v dospělosti projevují sníženou reakci na stres a sníženou obavu z novinek (Francis et al., 1999).

Další možností je vystavení potkana během časně fáze života predačnímu stresu. Na rozdíl od většiny prací (shrnutí v Chen et al., 2014), které ukazují negativní dopady na psychiku jedince (úzkost, depresivní chování), Chen a kolektiv uvádí, že vystavením potkanů predačnímu stresu se snížila jejich spontánní aktivita, ale nedochází k projevům depresivního či úzkostného chování. V tomto případě by se jeho efekt dal referovat jako lehce ochranný, což by ukazovalo na jeho spíše pozitivní dopad (Chen et al, 2014).

3.3 ADOLESCENTNÍ STRES

Dalším kritickým stadiem ve vývoji jedince, kdy je organismus vysoce náchylný vůči stresorům, je období adolescence, které začíná pubertou a končí sexuální zralostí. Spolu se změnami hladin pohlavních hormonů, dochází v tomto období ke změnám, týkajícím se jak vzhledu jedince, tak jeho fyziologických i emocionálních parametrů. Za normálních okolností dochází během dospívání ke správnému nastavení imunitních a kognitivních vlastností. Silný stresový faktor, působící v období adolescence zvyšuje riziko vzniku duševních poruch i vzniku drogové závislosti (shrnutí v Eiland a Romeo, 2013).

U potkanů vystavených stresu v adolescenci, se mohou (tak jako u prenatálního stresu) projevit změny ve funkčnosti HPA osy. V této souvislosti, se může zvýšit produkce adrenokortikotropního hormonu a kortikosteronu. A tím, může dojít k prodloužení doby pro

opětovný návrat k základní hladině hormonů, což trvá až dvakrát déle (Foilb et al., 2011 citováno z Eiland a Romeo, 2013). Kromě těchto funkčních změn, může docházet ke změnám ve velikosti některých mozkových oblastí, zvláště hipokampu. Se změnami ve struktuře a velikosti hipokampu jsou spojovány problémy v prostorové orientaci. Chronický stres působí jako zvýšená zátěž pro metabolismus dospívajícího. Pokud mu je adolescentní jedinec dlouhodobě vystaven, dochází u něj k výraznějším ztrátám hmotnosti, než jakých by bylo u něj dosaženo vystavením stejné dávky stresu v dospělosti (Eiland et al., 2012 citováno z Eiland a Romeo, 2013). Mechanismus, jehož působením dochází ke změnám v HPA ose, není znám. Dospívající jedinci vykazují intenzivnější vyplavování stresových hormonů, speciálně kortikosteronu. Adolescentním stresem může také dojít k emočním změnám. Jeho hlavním dopadem je změněné sociální chování (Klein et al., 2010 citováno z Eiland a Romeo, 2013), což může následně vést k poruchám v emocionální oblasti (Einon a Morgan, 1977 citováno z Eiland a Romeo, 2013).

4 DOPADY STRESU DLE POHLAVÍ, SOCIÁLNÍHO POSTAVENÍ A TEMPERAMENTU JEDINCE

Stresová odpověď je komplexní reakce, kde výslednou odpověď tvoří souhrn dílčích reakcí (Mravec a Kiss, 2004). Faktory, které mohou modulovat dopad stresu, jsou například pohlaví, temperament či sociální postavení jedince ve skupině. Každé pohlaví má svá specifika. Hlavní rozdíly mezi samci a samicemi lze najít v rozdílech pohlavních hormonů. Pohlavní hormony se podílí na správném fungování organismu. S rozdílnými pohlavními hormony souvisí i odlišné důsledky stresu u obou pohlaví. Zatímco některé typy stresu působí změny jen u jednoho typu pohlaví, jiné typy stresu mohou vyvolat změny u nich obou, ale s tím, že změny u stresovaných jedinců mohou mít odlišný charakter. Odlišné jsou i jejich reakce na stres. Obecně lze říci, že ženy jsou k působení stresoru náchylnější, než muži. Stejně tak je tomu i u potkanů. Reakce samic v odpovědi na stresor jsou výraznější, spojené s emočním doprovodem (McCormic et al., 1995; Handa et al., 1994).

Příkladem stresu, který může mít účinek na obě pohlaví, je prenatální psychosociální stres. Jeho působením u experimentálních modelů může dojít ke změnám v reprodukční oblasti. Po dosažení puberty, se u prenatálně stresovaných prasnic projevují změny v orgánech spojených s reprodukcí. Samice vykazují snížený počet folikulů (Asworth, 2011). U potkaních samců dochází ke změnám v hladině pohlavních hormonů, hlavně testosteronu a

estradiolu. Působením stresu dochází k potlačení produkce testosteronu, což u potkaních samců vede ke ztrátě maskulinních znaků a feminizaci (Ward, 1972). Za normálních podmínek, kdy jedinec má dostatek testosteronu, u něj dochází k potlačení HPA osy a úzkostného chování (Handa et al., 1994). Ale pokud dojde u prenatalně stresovaných samců k minimalizaci testosteronu, může to vést k úzkostným až depresivním stavům (Kapoor a Matthew, 2011 citováno z Brunton, 2013). Snížená hladina testosteronu vyvolaná kastrací potkanů také vede k zvýšené stresové odpovědi organismu (Gaskin a Kitay, 1971). U dospělých samců modelových organismů, kteří byli prenatalně vystaveni stresu, dochází také k redukci kopulační aktivity a ztrátě sexuální výkonnosti (Holson et al, 1995 citováno z Brunton, 2013).

Naproti tomu prenatalně stresované potkaní samice se v adolescentním věku stávají více maskulinní a při páření projevují zvýšenou agresivitu vůči samcům (Zielinsky et al., 1991 citováno z Brunton, 2013). Během estrálního cyklu samic, kdy dochází k fluktuaci pohlavních hormonů, se mění i hladiny stresových hormonů - kortikosteronu a ACTH. Nejvyšší úrovně dosahují v období proestru (Viau a Meaney, 1991). Pohlavní hormon samic, který hraje svou úlohu při tvorbě stresové odpovědi a má vliv na zvyšování hladiny stresových hormonů, je estrogen. Po působení stresoru, se pomocí estrogenu zvyšuje hladina kortikosteronu a ACTH (Burges a Handa, 1992). Přes prodloužené vyplavování ACTH, je narušena negativní zpětná vazba. Estrogen by mohl mít v této reakci funkci neuromodulátoru (Halbreich a Kahn, 2001).

Dalším pohlavním hormonem samic, který má významný efekt v průběhu březosti a ovlivňuje funkci HPA osy, je oxytocin, který působí především v pozdějších stádiích. Jeho působením se u samic snižuje bázlivost a úzkostné stavy (Windle et al, 2006). Oxytocin hraje roli také v sociálním chování. Ovlivňuje mateřskou péči a agresivní chování matky (Bosch et al., 2004). Dále je funkce oxytocinu spojována s laktací. Pokud matku vystavíme časnému stresu, může u ní dojít ke snížené produkci plasmatického oxytocinu, což může mít za následek narušenou laktaci a depresivní mateřskou péči (Carini a Nephew, 2013). Spolu s oxytocinem se mění hladiny i u estradiolu a prolaktinu. Estradiol je spojován s tvorbou receptorů pro vasopresin a oxytocin (Bale a Dorsa, 1995). Snížení těchto tří hormonů, zvyšuje hladinu kortikosteronu a je spojováno s mateřským depresivním chováním. Z klinických testů vyplývá, že pokud matka po porodu trpí depresí, může to vést k ovlivnění její mateřské péče a je možné, že se to negativně projeví na potomcích mužského pohlaví. Takoví mužští jedinci

budou vykazovat sníženou inteligenci a u obou pohlaví to povede ke zvýšené tendenci depresivního a úzkostného chování (shrnutí v Gobinath et al., 2015).

U potkanů vystavených časné mateřské separaci dochází v pozdější fázi života (mladistvém a dospělém věku) ke změnám v hladinách kortikosteronu, dle délky odloučení. Zatímco u potkanů separovaných první dva poporodní týdny, vykazují změny v hladině kortikosteronu samice. Při prodloužení separace bývají ovlivňováni samci. Při dvoutýdenní poporodní separaci se hladina kortikosteronu u samic snižuje (Slotten et al., 2006 citováno z Gobinath et al., 2015), oproti tomu při dlouhodobé separaci se hladina kortikosteronu u samců zvyšuje (Aisa et al., 2008 citováno z Gobinath et al., 2015). Jinak je tomu u klinických studií, pokud vystavíme jedince adolescentnímu stresu. Dospívající třináctileté dívky mají v porovnání se stejně starými chlapci, při stresové odpovědi zvýšené vyplavování kortikosteronu (Gunnar et al., 2009 citováno z Eiland a Romeo, 2013).

Dalšími příkladem pohlavních rozdílů v reakci na adolescentní stres, tentokrát u experimentálních modelů jsou zaznamenány změny ve funkčnosti pyramidových buněk dospělých potkaních samců. V závislosti na konkrétní mozkové oblasti byly pyramidové buňky atrofovány či hypertrofovány (v hipokampu atrofovaly, v části amygdaly hypertrofovaly). U adolescentně stresovaných samic se tento efekt pyramidových buněk nemusí vždycky dostavit (shrnutí v Eiland a Romeo, 2013).

Pohlavní rozdíly v účinku stresu u potkanů nacházíme i v dopadu na metabolismus. U jedinců, jejichž matky jsou během těhotenství vystaveny sociálnímu stresu, může dojít ke změnám v hladině glukózy či inzulínu. U potomků těchto matek se dopady liší v závislosti na pohlaví, samice mohou vykazovat zvýšenou hladinu inzulínu, samci zvýšenou hladinu glukózy. U samců se prenatálním stresem projevuje změna glukokortikového a lipidového metabolismu v játrech a kosterních svalech, zatímco u samic dochází ke změnám v podkožním tuku (Brunton et al., 2013 citováno z Brunton, 2013).

Existují i pohlavní rozdíly v závislosti na typu psychiatrického onemocnění. Pokud je perinatální období jedince narušeno stresovými zážitky, bývají takoví samci (na rozdíl od samic) více náchylnější k onemocněním jako je autismus a schizofrenie. Oproti tomu v klinických testech se u lidí vystavených adolescentnímu stresu projevují psychická onemocnění spojená s úzkostí a depresivním chováním mnohem častěji u žen, než mužů (shrnutí v Gobinath et al., 2015).

V klinických studiích byly zjištěny i rozdílné účinky stresu mezi pohlavími, které se netýkají přímo pohlavních hormonů. Jedním z těchto případů jsou anatomické rozdíly mezi muži a ženami ve velikosti corpus callosum. Jak u mužů, tak u žen dochází působením stresu k jeho zmenšení, ovšem na základě odlišných podnětů. Zatímco ženy jsou více citlivé k sexuálnímu týrání, muži k zanedbávání (Teicher, 2000 citováno z Teicher et al., 2003).

Stresová odpověď na stejný podnět se může kvantitativně či kvalitativně lišit i v závislosti na genetických predispozicích jedince. Pokud je jedinec náchylnější, pak v takovém případě mohou častěji vznikat patologické stavy (McGuffin, 2001). Odpověď organismu na stresor, se liší nejen vlastním charakterem jedince, ale i jeho typem taxonu (Orchinik, 1998 citováno z Kittnar et al., 2010).

Dalším modulátorem stresové odpovědi, který ovlivňuje působení stresu, může být například sociální postavení jedince. Pokud je jedinec součástí skupiny, ve které je jeho postavení přesně definováno a není nutné o něj soupeřit, jsou dominantní samci vystaveni vyššímu stresu, v rámci obrany teritoria a ostatních členů skupiny. S dominantním postavením je spojena i zvýšená hladina glukokortikoidů. Ke zvýšení hladiny glukokortikoidů dochází i tehdy, pokud jsou samci nuceni vést boje o výhradní rozmnožování. V důsledku toho, se mohou u dominantních samců projevovat zdravotní problémy, jako jsou poruchy metabolismu cukrů či vyšší krevní tlak (Kittnar et al., 2010).

5 PATOLOGIE

U jedinců vystavených stresu dochází často ke vzniku některého z uvedených psychiatrických onemocnění, jako je deprese, schizofrenie či autismus, pro které existují vysoké indexy dědičnosti. Kromě vysokých indexů dědičnosti se na vzniku onemocnění mohou podílet i negativní vlivy prostředí, (Andersen, 2003). Kromě deprese a schizofrenie se u stresovaných organismů setkáváme i s onemocněním jako je autismus (shrnuto v Gobinath et al., 2015), epilepsie (Danzer, 2012), či úzkostné stavy. Nejčastěji zmiňovanou patologií v souvislosti s působením stresu je deprese.

Deprese je psychiatrické onemocnění, jehož dopady mohou znesnadnit fungování jedince ve společnosti. Podle klinických záznamů světové zdravotnické organizace je pravděpodobné, že se roku 2020 se deprese stane druhým nejrozšířenějším psychiatrickým onemocněním (Holden, 2000). Z klinických záznamů vyplývá, že ženy trpí tímto onemocněním dvakrát častěji, než muži (Gutierrez-Lobos et al., 2002 citováno z Gobinath et

al., 2015). Jedním z možných důvodů zvýšeného výskytu deprese u žen, je přirozeně vyšší hladina kortikosteronu. Depresivní onemocnění se projevují jak u organismů vystavených stresoru, tak u jedinců s fluktuujícími pohlavními hormony, což naznačuje možné spojení obou hormonálních systémů. Ke změnám v hladině pohlavních hormonů dochází během života ženy ve třech obdobích:

- v adolescenci
- po porodu
- během přechodu (shrnutí v Gobinath et al., 2015).

V souvislosti se změnami ženských pohlavních hormonů, vzniklých porodem, dochází u 15 % matek k výskytům poporodní deprese. U takto postižených matek dochází k modulaci HPA osy a ovlivnění nálady (shrnutí v Gobinath et al., 2015). Hlavním modulačním hormonem samic potkana je estrogen, který se také účastní odpovědi na stres. Působením stresoru se aktivuje a v důsledku jeho aktivace dochází k zvýšenému vyplavování kortikosteronu a ACTH (Burges a Handa, 1992).

Při přechodu do menopauzy dochází opět k ovlivnění hladiny pohlavních hormonů. Pohlavní hormony jsou důležitými regulačními faktory v modulaci neuroplasticity a vlivem stárnutí organismu dochází k jejich redukci. U stárnoucích mužů s nižší hladinou testosteronu se častěji projevují příznaky deprese (shrnutí v Gobinath et al., 2015). Z důvodu redukované hladiny pohlavních hormonů se projevují známky deprese i u žen (Gobinath et al., 2015).

Důležitým procesem mozku spojeným s depresí, pohlavními hormony a stresem, je postnatální hipokampální neurogeneze, jejíž snížení je přímo spojováno se vznikem deprese (shrnutí v Danzer, 2012). Podávání antidepresiv, léků používaných k léčbě deprese, vede ke snížení symptomů spojených s psychiatrickými onemocněními. Klinické studie ukazují, že zvýšením tvorby nových neuronů hipokampu může být využita k vymizení depresivního chování (DeCarolis et al., 2009, Madsen et al., 2000 citováno z Danzer, 2012).

6 ZÁVĚR

I když běžný stres v přiměřené míře motivuje k lepším výkonům a tím k dalšímu rozvoji, je působení stresu vnímáno především negativně. Chronické působení stresoru či jeho nepřiměřená síla je spojována se vznikem nejrůznějších onemocnění či se zvýšením rizik jejich vzniku. Důsledky působení stresu jsou značně individuální a závisí nejen na genetické dispozici jedince, ale i na dalších faktorech, jakými je pohlaví či věk. Vývojové studie prokázaly existenci tzv. kritických vývojových period, během kterých je mozek mimořádně citlivý ke změnám vnitřního a vnějšího prostředí, tedy i k působení stresu. Klinické i experimentální studie prokazují, že vystavení stresu v průběhu těchto období zvýšené citlivosti vede ke zvýšení rizika vzniku poruch chování a dokonce i ke vzniku psychiatrických onemocnění. Mechanismy, odpovědné za zvýšenou citlivost k působení stresoru, i mechanismy zapojené do vzniku negativních důsledků stresu, jsou intenzivně studovány mnoha obory. Rostoucí zájem o problematiku stresu jasně potvrzuje jeho biologický i sociální význam. Výsledky tohoto výzkumu mohou v budoucnu vést k získání nových léčiv či terapeutických postupů, které mohou omezit či zcela zabránit rozvoji negativních důsledků nepřiměřeného stresu.

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 HPA osa. Působením stresoru se aktivuje zvýšené vyplavování kortikotropinu CRH z amygdaly a hypotalamu, který se naváže na CRH receptory v hypofýze a zpustí vyplavování adrenokortikotropního hormonu ACTH, což vede k vyplavování glukokortikoidů z nadledvin. Glukokortikoidy se krevním řečištěm dostávají do mozku (McClelland, 2011). 3

Obrázek 2 Přehled využívanosti některých modelových organismů při laboratorních pokusech. Data pochází z publikovaných článků za období 2005-2006. Procentuální zastoupení jednotlivých organismů je: potkan 54%, myš 39%, morče méně než 2%, makak 1%, kočka 1%. Ostatní zmíněné druhy - křeček, králík, myš bodlinatá a fretka, jsou využíváni v méně než 1% pokusů (revue Clancy et al., 2007). 4

Obrázek 3 Zde je zobrazen postnatální vývoj samice laboratorního potkana *Rattus norvegicus*, kde jsou zaznamenány postnatální dny (P7-postnatální den 7, až P63), spolu s jejími hmotnostními údaji a vývojovými stádii (Sengupta, 2013). 6

Obrázek 4 Dopady časného chronického stresu na paměť. Vystavení modelových zvířat časnému chronickému stresu vede ke ztrátě nervových spojení (dendritické atrofii), což by mohla být příčina nedostatků v paměti těchto jedinců. Naopak pokud vystavíme jedince obohaceným zážitkům (např. speciálně zvýšené pozornosti matky) během časné fáze života, mláďata vykazují lepší paměť a učení, než kontrolní skupina. Oba tyto mechanismy závisí na plasticitě, která je modelována stresovým systémem a s tím spojenou genovou expres. (McClelland, 2011). 11

SEZNAM LITERATURY

Ashworth, C.J., Hogg, C.O., Hoeks, C.W.F., Donald, R.D., Duncan, W.C., Lawrence, A.B., and Rutherford, K.M.D. (2011). Pre-natal social stress and post-natal pain affect the developing pig reproductive axis. *Reproduction* *142*, 907-914.

Babicky, A., Ostadalo, I., Parizek, J., Kolar, J., and Bibr, B. (1970). Use of radioisotope techniques for determining weaning period in experimental animals. *Physiologia Bohemoslovaca* *19*, 457-&.

Bale, T.L., and Dorsa, D.M. (1995). Sex-differences in and effects of estrogen on oxytocin receptor messenger-ribonucleic-acid expression in the ventromedial hypothalamus. *Endocrinology* *136*, 27-32.

Bosch, O.J., Kromer, S.A., Brunton, P.J., and Neumann, I.D. (2004). Release of oxytocin in the hypothalamic paraventricular nucleus, but not central amygdala or lateral septum in lactating residents and virgin intruders during maternal defence. *Neuroscience* *124*, 439-448.

Brunton, P.J. (2013). Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring. *Reproduction* *146*, R175-R189.

Brunton, P.J., McKay, A.J., Ochedalski, T., Piastowska, A., Rebas, E., Lachowicz, A., and Russell, J.A. (2009). Central Opioid Inhibition of Neuroendocrine Stress Responses in Pregnancy in the Rat Is Induced by the Neurosteroid Allopregnanolone. *Journal of Neuroscience* *29*, 6449-6460.

Brunton, P.J., and Russell, J.A. (2010a). Prenatal Social Stress in the Rat Programmes Neuroendocrine and Behavioural Responses to Stress in the Adult Offspring: Sex-Specific Effects. *Journal of Neuroendocrinology* *22*, 258-271.

Brunton, P.J., and Russell, J.A. (2010b). Prenatal Social Stress in the Rat Programmes Neuroendocrine and Behavioural Responses to Stress in the Adult Offspring: Sex-Specific Effects. *Journal of Neuroendocrinology* *22*, 258-271.

Burgess, L.H., and Handa, R.J. (1992). Chronic estrogen-induced alterations in adrenocorticotropin and corticosterone secretion, and glucocorticoid receptor-mediated functions in female rats. *Endocrinology* *131*, 1261-1269.

Carini, L.M., and Nephew, B.C. (2013). Effects of early life social stress on endocrinology, maternal behavior, and lactation in rats. *Hormones and Behavior* *64*, 634-641.

Chen, L.-j., Shen, B.-q., Liu, D.-d., and Li, S.-t. (2014). The Effects of Early-Life Predator Stress on Anxiety- and Depression-Like Behaviors of Adult Rats. *Neural Plasticity*.

Clancy, B., Finlay, B.L., Darlington, R.B., and Arland, K.J.S. (2007). Extrapolating brain development from experimental species to humans. *Neurotoxicology* *28*, 931-937.

Cynader, M., Lepore, F., and Guillemot, J.P. (1981). Inter-hemispheric competition during postnatal-development. *Nature* 290, 139-140.

Danzer, S.C. (2012). Depression, stress, epilepsy and adult neurogenesis. *Experimental Neurology* 233, 22-32.

de Kloet, E.R., Joels, M., and Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience* 6, 463-475.

DeCarolis, N.A., and Eisch, A.J. (2010). Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: A critical evaluation. *Neuropharmacology* 58, 884-893.

Eiland, L., and Romeo, R.D. (2013). Stress and the developing adolescent brain. *Neuroscience* 249, 162-171.

Francis, D.D., Caldji, C., Champagne, F., Plotsky, P.M., and Meaney, M.J. (1999). The role of corticotropin-releasing factor-norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biological Psychiatry* 46, 1153-1166.

Gaskin, J.H., and Kitay, J.I. (1971). Hypothalamic and pituitary regulation of adrenocorticalfunction in hamster – sffects of gonadectomy and gonadal hormone replacement. *Endocrinology* 89, 1047-&.

Gobinath, A.R., Mahmoud, R., and Galea, L.A.M. (2015). Influence of sex and stress exposure across the lifespan on endophenotypes of depression: focus on behavior glucocorticoids, and hippocampus. *Frontiers in Neuroscience* 8.

Goetz, A.A., Wolf, M., and Stefanski, V. (2008). Psychosocial maternal stress during pregnancy: Effects on reproduction for F0 and F1 generation laboratory rats. *Physiology & Behavior* 93, 1055-1060.

Goldstein, DS. (2001). Adrenalin and noradrenalin, in: *Encyklopedia of Life Sciences*, Nature Publishing Group, 1-8

Halbreich, U., and Kahn, L.S. (2001). Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *Cns Drugs* 15, 797-817.

Handa, R.J., Burgess, L.H., Kerr, J.E., and Okeefe, J.A. (1994). Gonadal-steroid hormone receptors and sex-differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Hormones and Behavior* 28, 464-476.

Harfstrand, A., Fuxe, K., Cintra, A., Agnati, L.F., Zini, I., Wikstrom, A.C., Okret, S., Yu, Z.Y., Goldstein, M., Steinbusch, H., et al. (1986). Glucocorticoid receptor immunoreactivity in monoaminergic neurons of rat-brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83, 9779-9783.

Holden, C. (2000). Mental health - Global survey examines impact of depression. *Science* 288, 39-40.

Kiss, A. (1999) Hypotalamo – hypofýzo – adrenokortikálna os: Organizácia dynamické aspekty a vplyv stresu na aktivitu CRH neurónov. *Bratislav. lek. listy* 100, 611-624

Kittnar, O., Skarlandtová, H., Fraňková, M., Frynta, D. (2010). Stres a stresové hormony u savců, *Československá fyziologie* č. 2

Kleiber, M.L., Laufer, B.I., Stringer, R.L., and Singh, S.M. (2014). Third Trimester-Equivalent Ethanol Exposure Is Characterized by an Acute Cellular Stress Response and an Ontogenetic Disruption of Genes Critical for Synaptic Establishment and Function in Mice. *Developmental Neuroscience* 36, 499-519.

Klenerová, V., Hynie, S. (2007). Existuje vzťah medzi stresom, pamätí a silnými emociami, jako jsou obavy a strach?, *Československá fyziologie* č.3

Knierim, J.J., Lee, I., and Hargreaves, E.L. (2006). Hippocampal place cells: Parallel input streams, subregional processing, and implications for episodic memory. *Hippocampus* 16, 755-764.

Korol, D.L., and Gold, P.E. (1998). Glucose, memory, and aging. *American Journal of Clinical Nutrition* 67, 764S-771S.

Korte, S.M., Koolhaas, J.M., Wingfield, J.C., and McEwen, B.S. (2005). The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29, 3-38

Lee, G.P., Bechara, A., Adolphs, R., Arena, J., Meador, K.J., Loring, D.W., and Smith, J.R. (1998). Clinical and physiological effects of stereotaxic bilateral amygdalotomy for intractable aggression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 10, 413-420.

Lin, Y.H., Liu, A.H., Xu, Y., Tie, L., Yu, H.M., and Li, X.J. (2005). Effect of chronic unpredictable mild stress on brain-pancreas relative protein in rat brain and pancreas. *Behavioural Brain Research* 165, 63-71.

Lupien, S.J., McEwen, B.S., Gunnar, M.R., and Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 434-445.

Maccari, S., Darnaudery, M., Morley-Fletcher, S., Zuena, A.R., Cinque, C., and Van Reeth, O. (2003). Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27, 119-127.

McClelland, S., Korosi, A., Cope, J., Ivy, A., and Baram, T.Z. (2011). Emerging roles of epigenetic mechanisms in the enduring effects of early-life stress and experience on learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory* 96, 79-88.

McCormick, C.M., Smythe, J.W., Sharma, S., and Meaney, M.J. (1995). Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult-rats. *Developmental Brain Research* *84*, 55-61.

McGuffin, P., Riley, B., and Plomin, R. (2001). Genomics and behavior - Toward behavioral genomics. *Science* *291*, 1232-+.

Mostl, E., and Palme, R. (2002). Hormones as indicators of stress. *Domestic Animal Endocrinology* *23*, 67-74.

Mravec, B., Kiss, A. (2004). Katecholamíny mozgu: stručná anatómia a účasť v stresovej reakcii a regulácii kardiovaskulárnej činnosti, *Československá fyziologie* č. 3

Ostadalova, I., and Babicky, A. (2012). Periodization of the Early Postnatal Development in the Rat With Particular Attention to the Weaning Period. *Physiological Research* *61*, S1-S7.

Pacak, K., and Palkovits, M. (2001). Stressor specificity of central neuroendocrine responses: Implications for stress-related disorders. *Endocrine Reviews* *22*, 502-548.

Paris, J.J., Brunton, P.J., Russell, J.A., and Frye, C.A. (2011). Immune stress in late pregnant rats decreases length of gestation and fecundity, and alters later cognitive and affective behaviour of surviving pre-adolescent offspring. *Stress-the International Journal on the Biology of Stress* *14*, 652-664.

Pass, D., Freeth, G. (1993). The rat. *Anzcart News*;*6:1-4*

Pryce, C.R., and Feldon, J. (2003). Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: manipulations, effects and mediating mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* *27*, 57-71.

Richardson, H.N., Zorrilla, E.P., Mandyam, C.D., and Rivier, C.L. (2006). Exposure to repetitive versus varied stress during prenatal development generates two distinct anxiogenic and neuroendocrine profiles in adulthood. *Endocrinology* *147*, 2506-2517.

Sanchez, M.M., Ladd, C.O., and Plotsky, P.M. (2001). Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: Evidence from rodent and primate models. *Development and Psychopathology* *13*, 419-449.

Seckl, J.R., and Holmes, M.C. (2007). Mechanisms of Disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* *3*, 479-488.

Sengupta, P. (2013). The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's, *International Journal of Preventive Medicine*. *4(6)*: 624-630.

Teicher, M.H., Andersen, S.L., Polcari, A., Anderson, C.M., Navalta, C.P., and Kim, D.M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27, 33-44.

Večeřová-Procházková, A. (2004). Psychoneuroimmunologie, *Acta psychiatrica postgradualia bohemica*, Galén, Praha: 164-175

Večeřová-Procházková, A., Honzák, R. (2008). Stres, eustres a distres. *Interní medicína* 10 (4): 188-192

Vetulani, J. (2013). Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. *Pharmacological Reports* 65, 1451-1461.

Viau, V., and Meaney, M.J. (1991). Variations in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress during the estrous-cycle in the rat. *Endocrinology* 129, 2503-2511.

Ward, I.L. (1972). Prenatal stress feminizes and demasculinizes behavior of males. *Science* 175, 82-&.

Ward, I.L., and Weisz, J. (1980). Maternal stress alters plasma testosterone in fetal males. *Science* 207, 328-329.

Windle, R.J., Gamble, L.E., Kershaw, Y.M., Wood, S.A., Lightman, S.L., and Ingram, C.D. (2006). Gonadal steroid modulation of stress-induced hypothalamo-pituitary-adrenal activity and anxiety behavior: Role of central oxytocin. *Endocrinology* 147, 2423-2431.