# Biologické aspekty psychického vývoje

Marie Vágnerová
Lidka Lisá

KAROLINUM

**Biologické aspekty psychického vývoje**

**Marie Vágnerová, Lidka Lisá**

———

Recenzenti:
doc. PhDr. Mgr. Roman Procházka, Ph.D.
MUDr. Jaroslav Škvor, CSc.

Vydala Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum
Ovocný trh 560/5, 116 36 Praha 1
www.karolinum.cz, redakcenk@ruk.cuni.cz
Praha 2026
Redakce Lenka Ščerbaničová
Grafická úprava Jan Šerých
Grafická úprava obálky a vytvoření ilustračního akvarelu Anna Issa Šotolová
Sazba DTP Nakladatelství Karolinum
Grafická spolupráce Polina Kazakova
Vydání první

© Univerzita Karlova, 2026
© Marie Vágnerová, Lidka Lisá, 2026

ISBN 978-80-246-6396-8
ISBN 978-80-246-6408-8 (pdf)



Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

# OBSAH

Předmluva 7

I. ÚVOD
1. Význam genetických dispozic a jejich epigenetické modifikace 10
1.1 Varianty genetického přenosu 17
2. Význam signálních látek – hormonů a neurotransmiterů 21
3. Faktory ovlivňující prenatální vývoj 25

II. HORMONY A JEJICH VLIV NA PSYCHICKÝ VÝVOJ
1. Nervová a hormonální reakce na stres 30
1.1 Vliv stresu na vývoj plodu v prenatálním období 33
1.2 Vliv stresu v raném postnatálním období 35
1.3 Vliv raného stresu na imunitní a útrobní nervový systém 44
1.4 Posttraumatická stresová porucha 48
1.5 Projevy posttraumatické stresové poruchy v dětském věku 53
2. Hormony štítné žlázy 56
2.1 Vliv štítné žlázy na vývoj motoriky a psychických funkcí 59
3. Oxytocin a vasopresin 65
3.1 Oxytocin 65
3.2 Vasopresin 71
3.3 Vliv oxytocinu a vasopresinu na rodičovské chování 73
4. Vývoj sociálních kompetencí 75
5. Porucha autistického spektra 84
5.1 Příčiny vzniku poruchy autistického spektra 88
6. Závislost psychického vývoje na pohlavních hormonech 97
6.1 Vliv pohlavních hormonů na prenatální vývoj mozku 103
6.2 Vliv pohlavních hormonů na postnatální vývoj mozku 106
6.3 Poruchy spojené se změnou počtu X chromozomů 112
6.4 Poruchy spojené s narušením X chromozomu 117
6.5 Syndrom rezistence k androgenům 120

6.6 Pohlavní hormony přispívají k diferenciaci mozku v době dospívání 123
6.7 Vývoj genderové identity a sexuální orientace 129

III. NEUROTRANSMITEROVÉ SYSTÉMY A JEJICH VLIV NA PSYCHICKÝ VÝVOJ
1. Glutamát a gama-aminomáselná kyselina 141
1.1 Glutamát 141
1.2 Gama-aminomáselná kyselina (GABA) 143
2. Serotonin 145
2.1 Působení serotoninu v prenatálním období 146
2.2 Působení serotoninu v postnatálním období 147
3. Dopamin 153
3.1 Působení dopaminu v prenatálním a postnatálním období 155
4. Noradrenalin 162
5. Acetylcholin 165
6. Temperament 167
7. Poruchy chování 171
8. Vývoj emočního prožívání a jeho regulace 174
8.1 Vývoj deprese v dětství a dospívání 180
8.2 Vývoj úzkostných poruch v dětství a dospívání 184
9. Vývoj regulačních funkcí 190
10. Porucha pozornosti s hyperaktivitou – ADHD 197
10.1 Příčiny vzniku ADHD 200
11. Inteligence jako schopnost myslet a učit se 205

Summary 213
Seznam zkratek 215
Literatura 216

# PŘEDMLUVA

Text je zaměřen na analýzu biologických aspektů psychického vývoje a jejich propojení s jednotlivými psychickými funkcemi. Čtenář se z něj dozví o vazbě psychického vývoje s biologickým základem a o jejich interakci, která se mění v průběhu celého vývoje, žádoucím i nežádoucím způsobem. Poznání jednotlivých faktorů a jejich působení na psychický vývoj je užitečné pro pochopení různých problémů dětského věku. Psychický vývoj závisí na stavu organismu, na působení různých látek, hormonů a neurotransmiterů, ale i na vlivu vnějšího prostředí. Všechny uvedené faktory jej mohou nějakým způsobem modifikovat.

Psychické funkce procházejí v průběhu dětství a dospívání několika vývojovými fázemi, jejichž průběh je závislý na interakci genetických dispozic a vnějších vlivů. V současné době se ví, že vliv genetických dispozic na vývoj dětské psychiky může být vnějším prostředím aktivován, utlumen nebo zcela změněn. Je zřejmé, že se mnohé vlivy prostředí dost významně změnily, a proto bude i jejich dopad na dětskou psychiku jiný, než byl dřív. Rychlá proměna současného světa a společnosti a s ní související nárůst nových podnětů zprostředkovaných elektronickými přístroji, nebo naopak omezení přirozených sociálních kontaktů může vést k různým psychickým a sociálním obtížím. V raném věku závisí psychický vývoj na chování matky, resp. rodičů, ale na jistotě rodinného zázemí závisí i v pozdějším dětství. Častý rozpad rodiny, rozchod rodičů a střídání prostředí vede k narušení pocitu jistoty a bezpečí a k nárůstu stresu. To se projeví zvýšenou četností úzkostných poruch, sebepoškozováním i poruchami chování. Pro starší děti je důležitá i vrstevnická skupina a jejich postavení v této skupině. V dospívání je psychický vývoj závislý na hormonálních změnách, které ovlivňují strukturu i fungování jednotlivých oblastí mozku, což se projeví v chování i prožívání adolescentů. V této době se rozvíjí i identita jedince, tj. kým se cítí být a kým by být chtěl. To se může projevit i nespokojeností se sebou samým a případně i sebepoškozujícím jednáním či identifikací s agresivními vrstevníky.

Text neobsahuje jenom informace o obvyklém průběhu vývoje, ale i o neurovývojových poruchách vznikajících na základě jeho narušení, k němuž může dojít již v prenatální fázi. Do této kategorie patří porucha autistického spektra, ADHD či snížení úrovně rozumových schopností. K rozvoji dalších problémů, jako jsou poruchy chování, úzkosti či deprese, dochází na základě interakce méně příznivých genetických dispozic s nepříznivými vlivy prostředí, a podle toho je třeba k nim přistupovat. Text nabízí vysvětlení, proč a jak vznikají, z toho vyplývá i volba vhodného přístupu k jejich zvládání. Informace o významu biologických aspektů a jejich vlivu na vývoj psychiky, včetně jeho odchylek, jsou důležité nejenom pro lékaře, ale i pro psychology a speciální pedagogy. Pochopení průběhu standardního i nestandardního vývoje může přispět k lepšímu porozumění dětem i dospívajícím. Vzhledem k mezioborovému zpracování tématu se mohou některé části textu zdát obtížnější, i když jsme se snažily o co největší srozumitelnost a propojení různých, zdánlivě nesouvisejících, poznatků.

V Praze dne 10. 10. 2025

*autorky*

# I. ÚVOD

# 1. VÝZNAM GENETICKÝCH DISPOZIC A JEJICH EPIGENETICKÉ MODIFIKACE

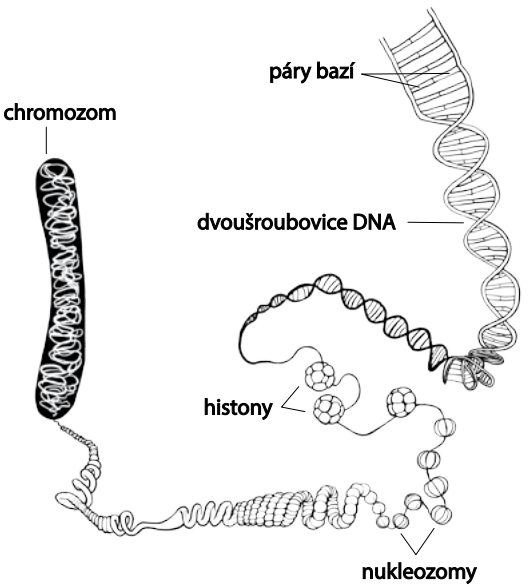
Psychické projevy závisí na struktuře a fungování centrálního nervového systému. Pro jeho vývoj jsou důležité **genetické dispozice i vnější vlivy**, na nichž závisí struktura a fungování různých oblastí mozku. Genetické dispozice tvoří soubor informací uložených ve struktuře DNA, které jsou potřebné k vývoji a následnému fungování organismu. Lidský genom má něco přes 3 miliardy párů bází, ale jen malá část z nich je využívaná k přepisu na nějakou bílkovinu, a u mnoha genů nevíme, k čemu slouží. Většina genetických informací je u všech lidí stejná, ale ty, které jsou odlišné či nějak kombinované, umožňují jedinečný vývoj daného jedince.

**DNA tvoří dvoušroubovici**, která se při přepisu genetické informace rozděluje. Jedno vlákno **je přepisováno do mRNA**, která určuje pořadí aminokyselin v konkrétní bílkovině kódované daným genem. Gen představuje základní informaci pro tvorbu určitého proteinu (bílkoviny), na němž závisí struktura a fungování nějaké oblasti daného organismu. Proteiny slouží jako stavební součásti buněčných struktur nebo jako katalyzátory biochemických reakcí. Mezi proteiny patří i protilátky, které slouží k obraně před různými infekcemi. Lidský genom se skládá z **23 párů chromozomů**, na nichž jsou lokalizované jednotlivé geny. **Struktura chromozomů je většinou stabilní**, i když existují segmenty DNA označované jako **transpozony**, které mohou měnit svou pozici a dostat se na jiné místo, než byly původně, a kde mohou samozřejmě i jinak působit. Vzhledem k tomu, že nemusí zůstat na stejném místě, jsou označované také jako „skákající geny". Takové úseky DNA přispívají k nestabilitě dané

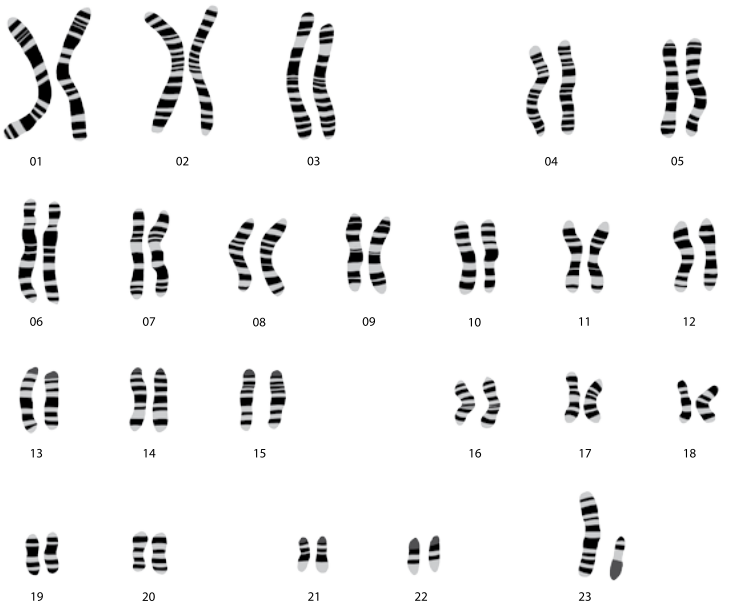
oblasti. Integrace DNA fragmentů do jiné oblasti, než ve které byly původně, může být spojena s narušením funkce příslušného genu. Transpozony jsou zvlášť aktivní v průběhu embryogeneze. Mohou vést k nárůstu četnosti opakovaných sekvencí, které přispívají k plasticitě genomu, ale mohou mít i nežádoucí důsledky. Podílejí se např. na vzniku syndromu lomivého X, spojeného s mentální retardací (Moelling, 2023).

**V DNA je uložen program vývoje**, jeho načasování a posloupnost, **který může být pod vlivem vnějších faktorů modifikován**. Může jít o změny v genetickém kódu označované jako mutace, nebo, což je častější, o epigeneticky, tj. vnějšími vlivy podmíněnou aktivaci či útlum přepisu některých genů.

- **Mutace** se mohou projevit záměnou písmen v genetickém kódu, chyběním nějaké části, nebo naopak jejím zmnohonásobením. Jejich důsledkem bývá strukturální nebo funkční porucha. Např. mutace MESP2 genu se projeví poruchou růstu a zrání mozku u dívek s Rettovým syndromem.
- Epigeneticky, tj. vnějšími vlivy podmíněné **změny genové exprese** přispívají k adaptaci na aktuální podmínky, ale i ony mohou mít negativní důsledky. Mohou ovlivnit vývoj nervového systému, aniž by měnily podstatu




Obrázek č. 1. Přepis genetické informace (Otová, Mihalová, Bobková, 2020).




Obrázek č. 2. Mužský karyotyp zahrnuje 22 párů autozomů a 2 různé pohlavní chromozomy (Otová, Mihalová, Bobková, 2020).

genů, tj. pořadí nukleotidů v DNA. Jsou důležité pro normální vývoj, ale někdy ho mohou i narušovat. Epigenetické mechanismy ovlivňují genovou aktivitu prostřednictvím různých mechanismů: **DNA metylací, modifikací histonů** (histony jsou bílkoviny, které ovlivňují přepis DNA do RNA) a **regulací tvorby bílkovin** prostřednictvím působení nekódující RNA. Epigenetická modifikace genové exprese závisí na získaných zkušenostech a přispívá k jemnějšímu vyladění genové aktivity. Může být projevem adaptace na nestandardní situaci – může např. ovlivnit způsob reagování na stres (Jiang et al., 2008; Fagiolini et al., 2009; Mattick et al., 2009; Szyf, 2011; Lister et al., 2013; Meister et al., 2013; Keverne et al., 2015; Wei Wei et al., 2017; Galegos et al., 2018; Isles, 2018; Jiang et al., 2018; Nestler, 2018; Stenz et al., 2018; Greener, 2019; Howe et al., 2019; Liester a Sullivan, 2019; Rizardi et al., 2019; Reichard a Zimmer-Bench, 2021).

- **Metylace DNA tlumí přepis daného genu**. Přidání metylové skupiny slouží jako zábrana jeho přepisu, má podobnou funkci jako zámek na dveřích. DNA metylace se podílí na mnoha procesech, které jsou důležité pro

raný vývoj, jako je např. inaktivace jednoho z X chromozomů u plodů ženského pohlaví. Na metylaci DNA závisí i raný vývoj mozku, protože ovlivňuje produkci, migraci a diferenciaci nervových buněk. Jeho narušení může vést k rozvoji neurovývojových poruch, např. poruchy autistického spektra. Z tohoto hlediska je důležitý např. přepis BDNF genu pro neurotrofní faktor, na němž závisí tvorba a přežití neuronů, jejich větvení a myelinizace, i tvorba synapsí. K potlačení přepisu určitých genů dochází v lidském mozku od raného věku, do konce adolescence se tímto způsobem změní aktivita 1–2 % genů. To sice není moc, ale může jít o zásadní změny. Metylace příslušných oblastí narůstá nejrychleji v prvních letech života, po 5. roce roste pomaleji. Tento proces souvisí s postupnou stabilizací mozkových funkcí ovlivněnou zráním i **získanými zkušenostmi**.

- **Modifikace histonů a chromatinového uspořádání**. Lidská DNA je přibližně 2 metry dlouhá a je obtočená kolem jádra tvořeného histony. Jednotky DNA tvoří společně s histonovými jádry nukleozom, který je tvořený 200 nukleotidovými páry a 8 histony. Závisí na nich prostorové uspořádání DNA a její dostupnost k přepisu (viz obrázek č. 1). Epigeneticky podmíněné změny se projevují uvolněním nebo zpevněním nukleozomu a následnou změnou dostupnosti příslušného genu, na níž závisí jeho přepis do RNA. Tento mechanismus si lze představit jako knihu, která může být otevřená nebo zavřená, a podle toho v ní můžeme či nemůžeme číst. Geny s relativně uvolněnou strukturou jsou přepisovány, zatímco ty, které jsou pevně zabalené, přepisovány nejsou. Modifikace histonů je důležitou součástí vývoje mozku, která pomáhá řídit produkci a zrání nervových buněk. Epigeneticky podmíněné změny uspořádání chromatinu jsou reakcí na získané zkušenosti, včetně těch traumatických. Oba epigenetické mechanismy, DNA metylace a modifikace chromatinu, fungují v interakci. Jakákoli změna v DNA metylaci ovlivňuje chromatinové uspořádání a naopak.
- Důležitá je i epigeneticky podmíněná modifikace přepisu genetické informace z mRNA do struktury bílkovin, která závisí na **nekódující RNA**. Jen malá část DNA se přepisuje do mRNA, která je nositelem genetické informace a slouží jako předloha k tvorbě bílkovin. Zbytek je nekódující RNA, která se podílí na regulaci přepisu genetické informace z mRNA do struktury bílkoviny. Ačkoliv geny pro nekódující RNA tvoří jen 1 % genomu, mohou ovlivňovat přepis třetiny genů. V lidském mozku se v důležitých fázích vývoje objevuje větší množství nekódující RNA, která reguluje genovou expresi. Její regulace spočívá v zablokování přepisu genetické informace nebo v degradaci již přepsané mRNA. Jde o schopnost

eliminovat informaci, která není žádoucí, podobně jako funguje vymazání SMS zpráv. Nekódující RNA reguluje značné množství biologických procesů, které se odehrávají v mozku. Působí v interakci s dalšími epigenetickými mechanismy, jako je metylace DNA a chromatinové uspořádání. Může se podílet na **mezigeneračním přenosu epigenetických modifikací**, např. zvýšené citlivosti na stres, a ovlivnit určitým způsobem i následující generaci.

**Úspěšný vývoj embrya závisí na kombinaci genetických informací z obou zárodečných buněk**, spermie a vajíčka. Bezprostředně po oplození vajíčka je genom mateřské a otcovské části zygoty ještě krátce oddělený a před jeho uhnízděním dochází k eliminaci většiny epigenetických modifikací, které byly v rodičovských zárodečných buňkách. Jejich eliminace je rychlejší ve spermiích, ve vajíčku probíhá pomaleji a je omezenější, a ani nemusejí být odstraněny všechny. Po uhnízdění oplozeného vajíčka se nejdříve aktivují **geny, které jsou důležité pro další vývoj** embrya. Geny ze spermie řídí růst placenty a žloutkového váčku, geny vajíčka stimulují růst a vývoj embrya. Bez nich by jeho vývoj skončil krátce po oplození. Aktivita genomu embrya je od počátku svého vývoje naprogramovaná, ale existují mechanismy, které mohou tento proces zastavit.

V rané fázi vývoje mohou plod ovlivnit různé látky pocházející z mateřského organismu, např. stresové hormony, léky, alkohol či drogy. Alkohol má na plod neurotoxický vliv, může narušit vývoj jeho mozku a vést ke vzniku fetálního alkoholového syndromu[1]. V rané fázi embryonálního vývoje ovlivňuje alkohol produkci enzymu, který se podílí na aktivaci a útlumu různých genů. Podobné důsledky mají i další chemické látky, např. některé léky či rekreační drogy. Plod je na jejich působení hodně citlivý, což lze chápat jako projev plasticity, která nemusí mít vždycky žádoucí důsledky. Plasticita mozku plodu, tj. jeho citlivost a schopnost reagovat na různé podněty, je pro jeho další vývoj důležitá, ale může přispět i k jeho poškození (Marsit, 2015; Boškovič a Rando, 2018; Breton-Larrivée et al., 2019; Dehorter a del Pino, 2020; Stevenson et al., 2020; Ghai a Kader, 2022; Golding, 2023; Moelling, 2023).

[1] Fetální alkoholový syndrom se projevuje kraniofaciálními abnormalitami, poruchou růstu a vývoje rozumových schopností, i obtížemi v učení a chování.

**Vývoj nervového systému plodu závisí na jeho genetických dispozicích, ale i na působení různých látek**. Jimi navozené změny genové exprese jsou důležitými regulátory mozkového vývoje a mohou vést k trvalejším změnám v jeho struktuře i fungování. Pro lepší porozumění tomuto mechanismu lze použít přirovnání: genetická informace funguje jako hardware, zatímco epigenetické změny lze chápat jako software, na němž závisí aktivita jednotlivých genů i jejich vzájemné působení. Epigenetické modifikace genů, které ovlivňují vývoj nervového systému, zajišťují různé enzymy. Některé z nich mohou sloužit k uchování stávající DNA metylace, zatímco jiné přispívají k její změně, která se projeví diferenciací různých struktur a funkcí. Epigeneticky podmíněné modifikace aktivity jednotlivých genů se mohou v průběhu vývoje měnit, ale důsledky změn, k nimž došlo v klíčových fázích vývoje, bývají nevratné (Kanherkar et al., 2014; Babenko et al., 2015; Sandman, 2015; Lacal a Ventura, 2018; Hamza et al., 2019; Liester a Sullivan, 2019; Mirkovic et al., 2020; Bacon a Diaz Brinton, 2021; Leibovitz et al., 2022).

**Epigeneticky navozené změny** genové aktivity jsou důležité pro **vývoj jednotlivých oblastí mozku a jejich propojování**, ale mohou přispět i ke vzniku neurovývojových poruch. Genetické informace, na nichž závisí vývoj mozku, se uplatňují zejména v rané fázi embryogeneze. Změny jejich aktivity, navozené vnějšími podněty, se mohou projevit různým způsobem. Epigenetické modifikace vysvětlují např., proč se geneticky totožná jednovaječná dvojčata nevyvíjejí ani v prenatálním období úplně stejně, i když mají totožné genetické dispozice. Nemusejí mít stejné zkušenosti, a proto se jejich další vývoj může lišit (Nugent a McCarthy, 2015; Chen et al., 2018; Breton-Larrivée et al., 2019; Kaminen-Ahola, 2020; Meijer et al., 2020).

Vývoj mozku nemusí probíhat jen podle genetického programu ani po narození. Mohou jej ovlivňovat různé vnější faktory, jejichž dopad závisí na aktuální zralosti mozku. **Přísun podnětů je** zejména v senzitivních fázích **důležitou podmínkou rozvoje příslušných mozkových oblastí a jejich propojování**, ale některé podněty jej mohou naopak narušit. Např. zrakový a sluchový systém se rozvíjí, jen pokud je adekvátně stimulován. Dostatek vizuálních podnětů aktivuje přepis genů, na nichž závisí vývoj primární zrakové kůry, a podobně je tomu i při vývoji sluchového systému. Epigenetické mechanismy ovlivňují i vývoj mozkových oblastí, které zpracovávají **emoce** a zajišťují **kognitivní funkce**. V raném věku přispívá přiměřené množství adekvátních podnětů k dalšímu rozvoji kognitivních i emočních funkcí. Nadměrná a nepřiměřená stimulace spojená

s nakumulováním většího množství epigenetických změn může vést k nežádoucímu narušení dalšího vývoje určité oblasti mozku (Fagiolini et al., 2009; Keverne et al., 2015; John a Rougelle, 2018; Liester a Sullivan, 2019).

Vývoj a vylaďování jednotlivých nervových okruhů závisí na interakci genetických dispozic a vnějších vlivů i po narození. Přiměřená stimulace je důležitá pro další vývoj mozku, který je v raném věku hodně plastický a jeho struktury i funkce se mění v závislosti na zrání i na získaných zkušenostech. V raném věku je v mozkové kůře víc aktivačních neuronů (70 %), které přispívají ke změně, a méně inhibičních neuronů (30 %), které jsou důležité pro udržení rovnováhy mezi nabuzením a uklidněním. Správný poměr aktivačních a inhibičních neuronů je důležitý zejména pro adekvátní vývoj mozkové kůry. Vzhledem k tomu se zdá být účinná evolučně zafixovaná strategie produkovat větší množství korových neuronů a jejich propojení, jejichž počet je na základě získané zkušenosti zredukován. I proto má raná stimulace zásadní vliv na další vývoj (Fox et al., 2010; Nugent a McCarthy, 2015; Reichard a Zimmer-Bench, 2021).

Individuální **rozdíly ve vnímavosti k vnějším vlivům mají genetický základ**. Dědičné dispozice ovlivňují citlivost k různým podnětům téměř z 50 %. Avšak geneticky podmíněná citlivost na negativní a pozitivní podněty může být odlišná. Některé děti reagují ve větší míře na negativní podněty, jiné spíš na pozitivní podněty, což souvisí s jejich senzitivitou, snadností nabuzení i s jejich zkušenostmi. Negativní zkušenosti přispívají k většímu zaměření na ohrožení, zatímco převaha pozitivních zkušeností vede k zaměření na uspokojující podněty. Pro další vývoj dítěte jsou důležité **zkušenosti s chováním rodičů**, zejména matky, které **modifikují aktivitu mnoha genů**, např. těch, které se podílejí na zpracování stresu. Epigenetické modifikace senzitivity ke stresu ovlivňují tvorbu vzpomínek v hipokampu, kde jsou nové informace uloženy, a mají vliv i na jejich déledobější uchování v mozkové kůře. Vytvoření paměťové stopy vyžaduje koordinovaný přepis několika genů, které se podílejí na zpracování a udržení získaného poznatku. Jejich potlačení se může projevit obtížemi s dlouhodobým uchováváním některých vzpomínek či s jejich nežádoucím přetrváváním (Szyf, 2011; Szyf a Bick, 2013; Greener, 2019; Assary et al., 2021; Bacon a Diaz Brinton, 2021).

**Shrnutí**: Genetické dispozice tvoří soubor informací uložených ve struktuře DNA. Lidský genom, tj. soubor všech genetických informací, je rozložen do 23 párů chromozomů. V DNA uložený program vývoje organismu může

být vnějšími faktory modifikován. Některé jeho složky se mohou změnit, ale mohou být i utlumeny či deaktivovány. Různé podněty, biologické i sociální, mohou na psychický vývoj působit i později a jejich dopad bude záviset na genetických dispozicích daného jedince.

## 1.1 VARIANTY GENETICKÉHO PŘENOSU

**Epigenetické změny**, které jsou navozené vnějšími podněty, mohou **přetrvávat po celý život** a někdy může dojít i k jejich **transgeneračnímu přenosu** na potomky. Jejich přenos z rodičů na děti závisí na jejich stabilitě. Pokud k epigenetické modifikaci dojde v zárodečných buňkách, mohou se jejich prostřednictvím přenášet z jedné generace na druhou. Epigenetické modifikace však obvykle nevydrží dlouho a po oplození je většina z nich eliminována.

**Závažnější traumata a stresy**, jimž byli rodiče vystaveni ještě před početím dítěte, mohou vést **k epigenetickým modifikacím v zárodečných buňkách**, které se mohou jejich prostřednictvím přenést do další generace. Např. u lidí, kteří přežili pobyt v koncentračním táboře, vedla tato traumatická zkušenost k potlačení exprese genů pro glukokortikoidové receptory, které se podílejí na regulaci prožívaného stresu, a k déledobějšímu zvýšení jejich senzitivity ke stresu. Podobně tomu bylo u žen ve Rwandě, které byly vystaveny násilí, a ještě následujících několik let trpěly posttraumatickou stresovou poruchou. Zvýšená citlivost na stres se projevila i u jejich později narozených dětí. Je zřejmé, že u nich došlo k **mezigeneračnímu přenosu epigenetických změn navozených traumatem**, který ovlivnil reaktivitu na stres jejich potomků prostřednictvím přeprogramování jejich HPA osy (viz další text). Rodičovský stres se může přenést na potomstvo prostřednictvím vajíček i spermií. Na potomky se mohou přenášet i další epigeneticky podmíněné změny, které byly např. navozené pitím alkoholu nebo působením drog, resp. jiných chemických látek. Transgenerační přenos epigenetických modifikací může probíhat různým způsobem a často bývá závislý na pohlaví embrya. Některé epigenetické modifikace zůstanou zachovány jen u plodů určitého pohlaví, případně se mohou u chlapců a dívek projevovat jinak. Epigenetické změny se nepřenášejí do další generace příliš často, obvykle je po oplození většina z nich eliminována.

Z hlediska možného přenosu epigenetických modifikací do embrya se mohou mužské a ženské zárodečné buňky lišit, epigenetické modifikace vajíček a jejich

přenos do další generace bývají častější. Avšak i epigenetické modifikace mužských zárodečných buněk navozené v průběhu spermatogeneze mohou ovlivnit vývoj potomků takových mužů. Mohou se u nich projevit např. nežádoucí důsledky konzumace alkoholu v prekoncepční fázi, tj. v době před oplozením. Dlouhodobější pití alkoholu může mít u otců podobné důsledky jako konzumace alkoholu u těhotných žen. K poškození spermií v době před početím mohou přispět i další toxické látky, jako jsou pesticidy, bifenoly či ftaláty, které mohou vést k malformaci plodu. Např. herbicidy mohou zvýšit riziko rozštěpu páteře (Dietz et al., 2011; Bohacek et al., 2013; Kanherkar et al., 2014; Marsit, 2015; Nugent a McCarthy, 2015; Yehuda et al., 2016; Lacal a Ventura, 2018; Stenz et al., 2018; Breton-Larrivée et al., 2019; Liester a Sullivan, 2019; Bacon a Diaz Brinton, 2021; Chanquemén a Maldorado, 2021; Ghai a Kader, 2022; Golding, 2023).

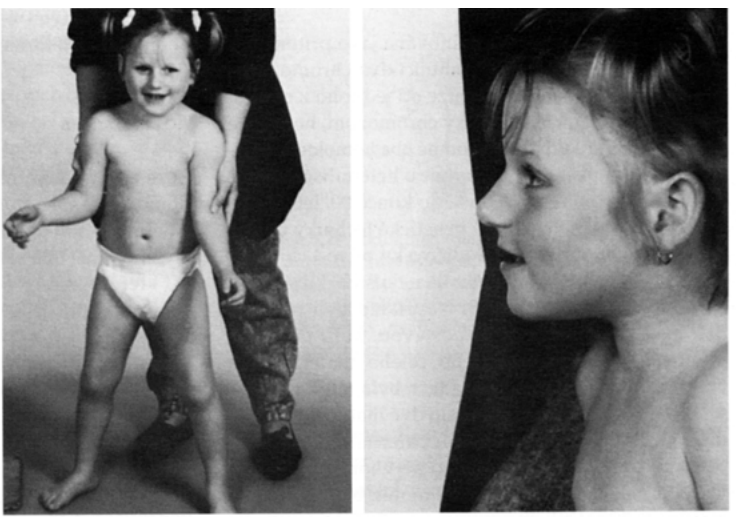
Další variantou genetického přenosu je **genomický imprinting**. Každý jedinec má dvě sady chromozomů, od každého z rodičů jednu, a proto má – s výjimkou pohlavních chromozomů X a Y – 2 varianty každého genu, které nemusejí být úplně stejné. V průběhu vývoje se většinou uplatňují obě, ale v některých případech je aktivní jenom jedna a druhá je utlumena, často v závislosti na tom, od kterého rodiče pochází. Děje se tak u méně než 1 % genů. V průběhu tohoto procesu, který je označován jako genomický imprinting, dochází k **útlumu genetické informace jedné z alel** genového páru. Genomický imprinting je jednou z variant regulace genové exprese, která závisí na původu genu. V lidském genotypu může být tímto způsobem modifikováno až 200 genů, které vytvářejí shluky, takže útlum jednoho z nich může ovlivnit i přepis dalších (Wilkins a Ubeda, 2011; Nugent a McCarthy, 2015; Bartolomei et al., 2020; Hubert a Demars, 2022).

**Genomický imprinting** je modifikace, která **ovlivňuje expresi některých genů v závislosti na tom, zda pocházejí od otce nebo od matky**. Imprinting je podmíněn trvalou změnou v přední části jednoho genu z páru v závislosti na jeho původu, která vede k jeho inaktivaci. Ta je obvykle navozena DNA metylací v zárodečných buňkách, která je odolná vůči přeprogramování, k němuž po oplození obvykle dochází. Může být i důsledkem modifikace histonů či působení nekódující RNA, která tlumí jejich další přepis. K imprintingu obvykle dochází ještě před oplozením, ale může k němu dojít i v období rané embryogeneze. Imprinting zárodečných buněk zajišťuje enzym, který přispívá k uchování metylačních změn v embryu. Po oplození se tato změna může přenést i do dalších buněk a ovlivnit vývoj placenty i embrya. Genomický

imprinting může mít značný vliv i na další vývoj nervového systému plodu, i když ve všech oblastech mozku nepůsobí stejně (Wilkins a Ubeda, 2011; Ishida a Moore, 2013; Gabory et al., 2013; Moore et al., 2015; Bale, 2016; Hanna, 2020; Mirkovic et al., 2020; Navarro-Cobos, 2020; Andergassen et al., 2021; Migliore et al., 2021).

Genomický imprinting může ovlivnit expresi různých genů a jeho výsledný efekt bude záviset na tom, zda pocházejí od otce nebo od matky. Tak je tomu např. u **Angelmanova a Prader-Willi syndromu**, jejichž vznik závisí na tom, od kterého rodiče pochází poškozený gen na 15. chromozomu (Wilkins a Ubeda, 2011).

- **Angelmanův syndrom** (AS), označovaný jako syndrom šťastného dítěte, se rozvíjí v důsledku mutace UBE3A genu na 15. chromozomu pocházejícím od matky. AS je neurovývojová porucha, která postihuje 1 : 15 000 dětí. Projevuje se závažnějším mentálním postižením, narušením vývoje jazyka a řeči, zejména jeho expresivní složky, poruchou pohybu a rovnováhy, dráždivostí a hyperaktivitou, a mnohdy i epileptickými záchvaty. Děti s Angelmanovým syndromem jsou nápadné výraznými projevy radosti, nepřiměřeným smíchem a zvýšeným zájmem o sociální kontakt. Vývojové opoždění se u nich obvykle projevuje již v 1. roce života a relativně brzy se objevují i epileptické záchvaty. Příčinou Angelmanova syndromu je mutace nebo chybění UBE3A genu na dlouhém raménku 15. chromozomu pocházejícího od



Obrázek č. 3. Dívka s Angelmanovým syndromem (Wikipedie).

matky, který kóduje protein ligázu. Ligáza má důležitou roli ve formování synapsí a její nedostatek vede k omezení počtu funkčních spojení a k následnému narušení nervového systému. Otcovská kopie UBE3A genu jej nemůže nahradit, protože jeho exprese je v důsledku genomického imprintingu utlumena (Margolis et al., 2015; Keute et al., 2021; Yang et al., 2021).

- **Prader-Willi syndrom** je důsledkem mutace SNORD genu na 15. chromozomu pocházejícím od otce. Jde o neurovývojovou poruchu, která postihuje 1 z 10 000 dětí. Projevuje se hypotonií svalstva, nevyvinutým sacím reflexem a celkově opožděným vývojem. V raném dětství se rozvine hyperfágie, tj. neukojitelný hlad, spojený s obezitou, a mentální postižení lehčího až středního stupně. Deficit růstového hormonu vede u dětí s Prader-Willi syndromem k narušení růstu rukou a nohou a k hypogonadismu. Porucha je způsobena mutací nebo chyběním SNORD genu, který se podílí na regulaci pocitu sytosti. K rozvoji Prader-Willi syndromu mohou přispět i další geny lokalizované v této oblasti. Mateřská kopie SNORD genu jej nemůže nahradit, protože její aktivita je v důsledku imprintingu utlumena (Wilkins a Ubeda, 2011; Mendiola a LaSalle, 2021).

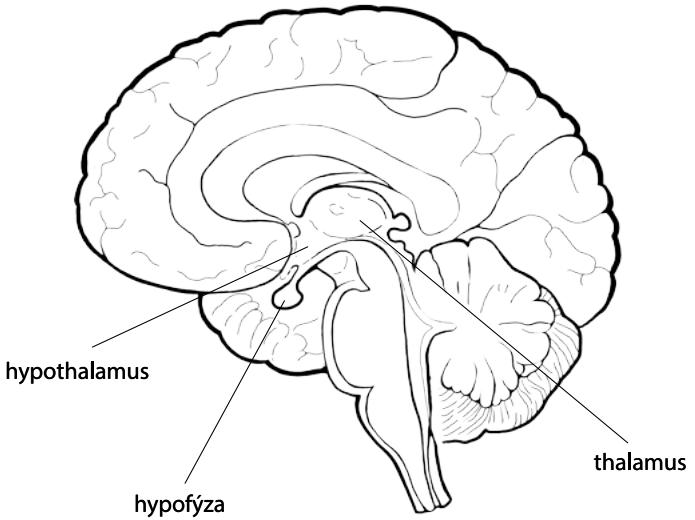


Obrázek č. 4. Dítě s Prader-Willi syndromem (Nussbaum et al., 2004).

# 2. VÝZNAM SIGNÁLNÍCH LÁTEK – HORMONŮ A NEUROTRANSMITERŮ

Vývoj mozku a jednotlivých psychických funkcí závisí na hladině různých signálních látek a na jejich interakci. Signální látky, jako jsou **hormony a neurotransmitery**, se nacházejí v celém těle a tvoří propojený systém. Slouží k přenosu informací, na nichž závisí fungování různých orgánových systémů a zprostředkovaně i prožívání, uvažování a chování daného jedince. Aby mohly signální látky fungovat, potřebují **receptory**, na něž by se navázaly, a **transportéry**, které by je přenesly na správné místo. Pokud by receptory adekvátně nefungovaly nebo pokud by jich bylo málo, signální látka by nemohla vyvolat žádoucí reakci. Je tomu tak např. při necitlivosti k mužským pohlavním hormonům, kdy bez ohledu na produkci testosteronu zůstává u daného jedince zachován ženský habitus (viz text kapitoly 6). Přenos informací probíhá na synapsích nervových buněk. Jakmile signální látka předá informaci, může se pomocí příslušného transportéru vrátit zpět, nebo je příslušným enzymem rozložena. Odpoutání neurotransmiteru od receptoru po předání informace zajistí, aby nepůsobil déle, než je třeba. Většina signálních látek je přítomna v celém těle a je v neustálé interakci s dalšími. Jejich hladinu lze zjistit laboratorním vyšetřením z krve nebo slin. Velmi nízká nebo příliš vysoká hladina některých signálních látek může měnit prožívání i chování. Např. oxytocin v normální koncentraci podporuje prosociální chování, ale pokud by jeho hladina významně klesla, může vést k nárůstu agrese (Zehentbauer, 2012).

**Centrální oblastí řízení hormonální produkce je hypothalamus**, který reguluje fyziologickou a psychickou rovnováhu, chování i prožívání. Je propojen s **hypofýzou**, jejímž prostřednictvím reguluje uvolňování různých hormonů v kůře nadledvin, štítné žláze a v gonádách. Na hypothalamu, navzdory jeho




Obrázek č. 5. Hypothalamus a hypofýza (Wikipedie).

relativně malému objemu, závisí produkce mnoha hormonů a neurotransmiterů. Normální vývoj závisí i na působení prostředí, které může navodit změnu fungování hypothalamu (McCarthy et al., 2009; Alvaréz-Bolado et al., 2015; Xie a Dorsky, 2017).

**Hormony** mohou působit **stimulačně a aktivovat různé reakce**, **ale mohou je i tlumit** a přispívat k celkovému uklidnění. Jejich vliv závisí na fungování různých transportérů, které je dopraví na místo určení, a na navázání na receptory, které umožní jejich působení. Pokud by transportéry nebo receptory nefungovaly standardním způsobem, jejich vliv na příslušnou oblast by mohl být omezený nebo zcela zablokovaný.

- **Hormony štítné žlázy** působí stimulačně. Jejich nedostatek vede k útlumu myšlení, k únavě a apatii. V raném dětství se projevuje zpomalením vývoje mozku.
- **Pohlavní hormony** ovlivňují vývoj mozku a jeho diferenciaci již v embryonálním období. Mužský a ženský pohlavní hormon působí na psychiku odlišným způsobem.
  - **Estrogen** přispívá ke zklidnění, harmonizuje aktivitu autonomního sympatického a parasympatického systému, podporuje pozitivní ladění.

- **Testosteron** působí aktivačně a zvyšuje sklon k nabuzení a k případnému agresivnímu reagování.
- **Oxytocin** navozuje potřebu kontaktu s lidmi a podporuje empatii a rozvoj mezilidských vztahů. Zpracování sociálních podnětů závisí i na **vasopresinu**.
- **Hormony kůry nadledvin**: kortizol a adrenalin ovlivňují reakci na stres a celkovou aktivaci organismu, včetně psychiky.

**Neurotransmitery** jsou látky, které **umožňují přenos informací mezi nervovými buňkami**, ale mohou působit i na jiné buňky, např. acetylcholin působí na svaly. Mohou ovlivňovat fungování různých oblastí mozku rozdílným způsobem a naopak, jeden podnět může stimulovat produkci více neurotransmiterů, které působí podobně, např. serotonin i dopamin ovlivňují emoční ladění. Na hladině různých neurotransmiterů, zejména na jejich interakci, závisí stav mozku a zpracování podnětů, které se projeví v prožívání, uvažování a chování daného jedince

- **Dopamin** působí stimulačně, navozuje bdělost, zvyšuje koncentraci pozornosti a ovlivňuje myšlení. Posiluje dobrou náladu a snižuje úzkost, závisí na něm navození motivace a chování, které je spojené s očekáváním odměny. Má antidepresivní účinky, navozuje pocit uspokojení a štěstí. Snížení jeho hladiny vede ke zhoršení nálady a k obtížím se seberegulací.
- **Serotonin** uklidňuje a přispívá k udržení psychické pohody, zajišťuje vyrovnanost a klid a navozuje pozitivní emoční ladění. Podporuje trpělivost a vytrvalost při zvládání běžných situací. Naopak snížení hladiny serotoninu přispívá k nárůstu deprese.
- **Adrenalin**, který je produkovaný dření nadledvin, udržuje mozek v bdělém stavu a aktivuje autonomní nervový systém, především jeho sympatickou část. Stres stimuluje produkci adrenalinu a nárůst jeho hladiny vede k aktivaci, ke zvýšení bdělosti a k celkovému nabuzení, k navození zlosti a k agresivnímu reagování.
- **Noradrenalin** působí rovněž aktivačně, ale v menší míře. Závisí na něm pozornost, paměť a učení, přispívá k rychlejšímu myšlení, ale i k dobré náladě a ke zvýšení sebevědomí. Příliš velké množství adrenalinu a noradrenalinu může vyvolávat nadměrné nabuzení, které je spojené s neklidem a s nárůstem úzkosti. Naopak nedostatek noradrenalinu vede k únavě, posiluje nerozhodnost a přispívá k rozvoji depresivního ladění.
- **GABA** (kyselina gama-máselná) funguje v postnatálním období jako významný inhibiční neurotransmiter, má uklidňující vliv. Na hladině GABA

závisí rovnováha mezi nabuzením a útlumem, zpracování různých poznatků, jejich zapamatování, ale i emoční prožívání.

- **Glutamát** je aktivující neurotransmiter, který se uplatňuje při vývoji mozku. I na něm závisí rovnováha mezi nabuzením a útlumem, a schopnost reagovat na různé podněty. Ovlivňuje paměť a učení, ale i emoční prožívání.
- **Acetylcholin** aktivuje, navozuje bdělost a pozornost, podporuje paměť a učení. Závisí na něm zpracování získaných poznatků a následně i jejich zapamatování. Acetylcholin je důležitý i pro zpracování stresu.

**Shrnutí**: Vývoj mozku a pozdějších psychických projevů závisí na působení různých hormonů a neurotransmiterů, a jejich interakci. Zjednodušeně lze říci, že psychickou aktivaci spoluurčuje stimulační účinek noradrenalinu a dopaminu, a uklidňující vliv GABA a serotoninu.

# 3. FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ PRENATÁLNÍ VÝVOJ

**Prenatální období je důležitou fází vývoje**, v jehož průběhu může dojít k modifikaci nervových struktur i jejich fungování. **Vývoj mozku plodu** závisí na přenosu různých látek z mateřského organismu přes placentu, ale i na hormonech a neurotransmiterech produkovaných placentou. Jejich komplex ovlivní vývoj mozku plodu, i když se jím navozené změny mohou projevit později. Placenta reguluje růst plodu i adaptaci matky na těhotenství a tlumí mateřský imunitní systém, aby proti plodu nevytvářel protilátky.

**Prenatální vývoj závisí na hormonech**, které přicházejí z těla matky, ale i na těch, které produkuje organismus plodu. Jednotlivé hormony mají různé funkce, přispívají k aktivaci, modulaci nebo k potlačení různých buněčných procesů. Aby mohly hormony působit na cílové buňky, musí se navázat na příslušné receptory. Jejich navázání na určitou oblast DNA může měnit přepis genetické informace. Pohlavní a thyroidní hormony ovlivňují tvorbu nervových buněk, jejich diferenciaci, růst axonů a dendritů i následnou tvorbu synapsí (Silver a Kriegsfield, 2001; Jones a Sloan, 2018; Neibergall et al., 2019).

Vývoj mozku mohou v prenatálním období ovlivňovat i **drogy a alkohol**. Většina drog mění působení některých neurotransmiterů (dopaminu, serotoninu či GABA), na nichž závisí vývoj primárních mozkových struktur a jejich funkčního propojení. Např. marihuana narušuje vývoj bazálních ganglií a insuly, což se projeví pozdějším deficitem v propojování a koordinaci poznatků, dysfunkcí pozornosti a narušením emoční stability. Negativní vliv má také alkohol. Nadměrná konzumace alkoholu může vést u plodu ke vzniku **fetálního alkoholového syndromu** (FAS). Alkohol omezuje v 1. trimestru prenatálního věku tvorbu nervových buněk, ve 2. a 3. prenatálním trimestru narušuje migraci neuronů a vývoj mozkové kůry. Důsledkem toho je **menší objem mozkové**

**kůry**, zejména ve frontálním a parietálním laloku, a **nedostatečná gyrifikace mozkové kůry**, která blokuje neuronální propojování. Důsledkem omezené gyrifikace v horní parietální kůře a prefrontální kůře je narušení vývoje seberegulace a exekutivních funkcí. U dětí s FAS často dochází v dětství k poklesu objemu šedé mozkové hmoty místo jejího obvyklého nárůstu. Alkohol nepůsobí stejně na všechny oblasti mozku v různých fázích prenatálního vývoje, mění se v závislosti na jejich vývojových trajektoriích. FAS může být příčinou i dalších změn, např. obličejové dysmorfie, mikrocefalie a deficitu v oblasti inteligence (Markant a Thomas, 2013; Infante et al., 2015; Hendrickson et al., 2017; Kilpatrick et al., 2021).

Vývoj mozku plodu mohou ovlivňovat i různé fyzikální a chemické látky, označované jako **endokrinní disruptory**, které se dostávají do plodu z organismu matky. Endokrinní disruptory mohou narušit vývoj plodu prostřednictvím změny aktivity genů, na nichž závisí vývoj nervové soustavy a modifikace hormonálních drah. Vnímavost plodu k endokrinním disruptorům závisí na jejich chemických vlastnostech, na genetických dispozicích a pohlaví plodu, i na vývojové fázi, kdy na plod působí. I když se jednotlivé endokrinní disruptory ve svém působení liší, obvykle jde o **zablokování hormonálních receptorů** těmito látkami. Důležitá je aktivace hormonálního receptoru při prvním setkání s příslušnou látkou, která stabilizuje jeho funkci. V průběhu fetálního vývoje, kdy nejsou hormonální receptory ještě plně aktivované, se na ně mohou navázat i jiné látky, které jsou podobné cílovým hormonům, což vede k jejich trvalejšímu poškození. Endokrinní disruptory **mohou narušovat i tvorbu různých neurotransmiterů**, včetně dopaminu, serotoninu a adrenalinu (Gore a Crews, 2009; Gabory et al., 2013; Moosa et al., 2018; Ramirez et al., 2022).

Endokrinní disruptory jsou chemikálie, které **mají negativní vliv na endokrinní systém**. Mohou narušovat jeho fungování navázáním na příslušné hormonální receptory, které vede k potlačení nebo ke stimulaci hormonální produkce a ke změně metabolických drah. Jako endokrinní disruptory mohou působit polychlorované bifenyly, pesticidy, zpomalovače hoření, ftaláty a bisfenyly, zejména bisfenol A. Jde o skupinu látek, které ovlivňují receptory pohlavních hormonů a jejich fungování. Mohou být přenášeny z matky na plod prostřednictvím placenty nebo při kojení.

- Jako endokrinní disruptory mohou působit **pesticidy a polychlorované bifenyly**, které jsou strukturálně podobné estrogenu a **mohou se vázat na estrogenové receptory**. Polychlorované bifenyly, které jsou např. v plastových

hračkách nebo nádobí, mohou napojením na receptory estrogenu narušovat propojení hipokampu a hypothalamu a omezit růst dendritů v hipokampu, což může vést k pozdějším problémům s učením a pamětí. Podobné důsledky má i zpomalovač hoření BDE-153 obsažený v nábytku a v konstrukčních materiálech, který narušuje vývoj prefrontální kůry a následně i pozornost a exekutivní funkce. Na estrogenové receptory působí i bisfenol A (byl např. nalezen v dětské lahvičce), který přispívá k navození předčasného počátku puberty. Zablokování estrogenových receptorů bifenyly vede k narušení produkce dopaminu, které se projeví hyperaktivitou, neregulovanými emocemi a problémy s pozorností.

- Jiné endokrinní disruptory se **mohou vázat na androgenové receptory** a omezovat působení mužských pohlavních hormonů. Do této kategorie patří např. ftaláty, které narušují vývoj reprodukčního systému, vedou k atrofii varlat a potlačují spermatogenezi. Ftaláty se používají jako změkčovače plastů, které jsou obsažené v hračkách i v kosmetických produktech, např. ve sprejích, šamponech, parfémech, a mohou se tak snadno dostat do těla. Endokrinní disruptory mohou ovlivnit nástup puberty prostřednictvím jejich působení na gonadotropin uvolňující hormon (Hood, 2005; Gore a Crews, 2009; Özen a Darean, 2011; Keil a Lein, 2016; Moosa et al., 2018; Neibergall et al., 2019; Kaur-Panesar et al., 2020; Ramirez et al., 2022; Thabault et al., 2022).

Navázání endokrinních disruptorů na **hormonální receptory v mozku plodu** ovlivní tvorbu, migraci, diferenciaci a myelinizaci nervových buněk i následné vytváření synapsí. Jejich nebezpečí spočívá v tom, že působí i v nízkých koncentracích a mohou ovlivnit vývoj plodu během relativně krátkého období. V rané fázi vývoje je mozek zvlášť citlivý, a proto může dojít k jeho trvalejším změnám, přispívajícím ke vzniku ADHD nebo poruchy autistického spektra. Jejich vliv závisí na množství působící látky, na době, kdy je jí organismus plodu vystaven, a na jeho pohlaví. V průběhu prenatálního a raného postnatálního období může vést i nízká dávka neurotoxické látky k trvalému poškození mozku a následnému narušení vývoje kognitivních funkcí nebo ke změně emočního ladění a k nárůstu úzkosti a deprese. Důležitá je i interakce mezi toxickou látkou a genetickými dispozicemi (Parent et al., 2011; Ramirez et al., 2022).

**Endokrinní disruptory** mají v pozdním prenatálním a raném postnatálním období **vliv na hypothalamus.** Narušují regulaci produkce gonadotropin uvolňujícího hormonu a mění **produkci pohlavních hormonů**, na nichž je závislý

vývoj mozku, zejména limbické oblasti (v hipokampu a amygdale). Mohou tak dlouhodobě ovlivnit dětské prožívání i chování. Endokrinní disruptory působí i v oblastech mozku, které jsou důležité pro sexuální orientaci a identifikaci jedince s jeho biologickým pohlavím. Pokud by byly nějak narušeny, mohou ovlivnit vývoj pohlavní identity ještě před narozením, i když se jeho důsledky objeví až v pozdějším věku. Polychlorované bifenyly mají vliv i na pohlavím podmíněnou diferenciaci mozku plodu (Gore a Crews, 2009; Schug et al., 2015).

Endokrinní disruptory mají **negativní vliv i na fungování štítné žlázy**. Nedostatek hormonů štítné žlázy v prenatálním období vede k narušení vývoje mozku plodu v důsledku poklesu synaptogeneze a nervové plasticity. Bisfenol A je spojen s redukcí hladiny thyroxinu u těhotných žen a thyroid stimulujícího hormonu u jejich synů (ale ne u dcer). Plody mužského a ženského pohlaví reagují na působení bisfenolu A rozdílně, což se projeví i v přepisu genů pro receptory estrogenu, oxytocinu a vasopresinu (ovlivňujícího sociální chování a vytváření vztahu s jinými lidmi). Mužské plody jsou na některé prenatální vlivy, včetně chemikálií, citlivější než dívky (Parent et al., 2011; Schug et al., 2015).

**Shrnutí**: Prenatální vývoj závisí na působení různých látek, některé z nich jej mohou poškodit, např. alkohol a drogy. Negativní vliv mají i chemické látky, které působí na endokrinní systém, označované jako endokrinní disruptory.

# II. HORMONY A JEJICH VLIV NA PSYCHICKÝ VÝVOJ

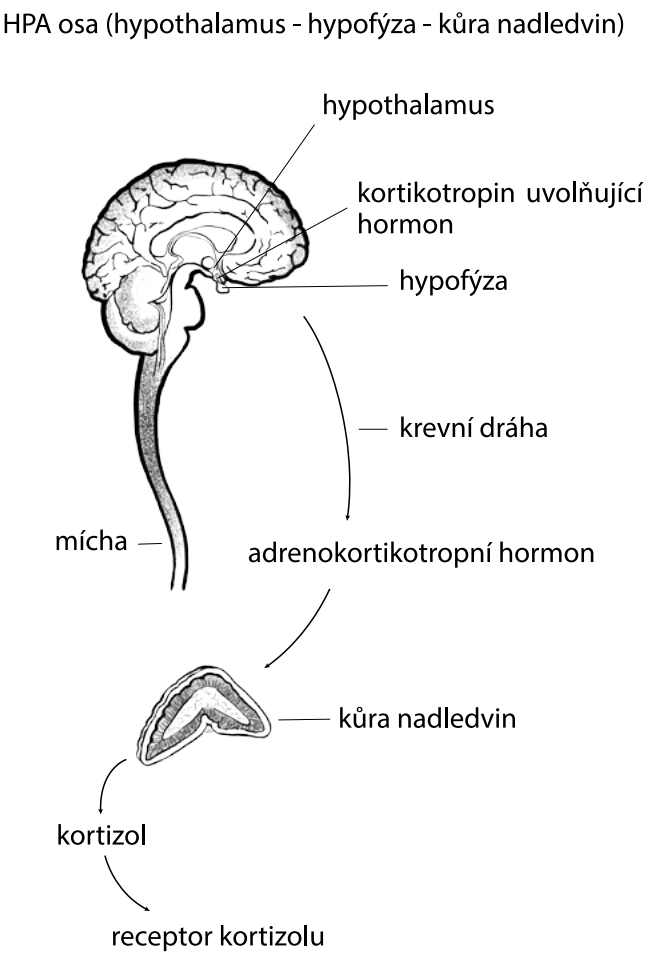
# 1. NERVOVÁ A HORMONÁLNÍ REAKCE NA STRES

Stres či trauma představují nadměrnou zátěž, která může mít různý charakter, fyzický i psychický. Může jít o jednorázové trauma nebo o déledobé působení stresujících podnětů. Reakce na stres je koordinovaná **autonomním nervovým systémem**, který spouští produkci adrenalinu a noradrenalinu, stimulujících klasickou reakci „bojuj nebo uteč". Stresové signály aktivují sympatickou část autonomního nervového systému, který stimuluje ve dřeni nadledvin produkci **adrenalinu a noradrenalinu**. Jejich nárůst připravuje člověka na energeticky náročnou reakci (útěk nebo útok) a na psychické úrovni přispívá k navození vzteku a jemu odpovídajícího reagování. Z evolučního hlediska jde o účelnou odezvu, která umožňuje organismu mobilizovat energii a motivovat člověka ke zvládnutí stresující situace. Pokud z ní nemůže uniknout, dochází k aktivaci parasympatiku, který metabolismus výrazně snižuje a vede k útlumu veškeré aktivity. Děje se tak např. tehdy, když je dítě závislé na člověku, který o ně má pečovat, ale místo toho mu ubližuje (van der Kolk, 2021).

Převažující reakce na stres závisí na temperamentu a na osobnostních vlastnostech jedince. Např. u extravertovaných lidí dochází ve větší míře k nabuzení sympatiku, což se projevuje nárůstem aktivity spojené s tendencí se zdrojem stresu bojovat nebo před ním utéct. Introvertnější jedinci mají větší sklon ke stažení do sebe a k omezení jakékoli aktivity, útočné či obranné. Autonomní nervový systém, resp. jeho sympatická část, která má aktivující funkci, reaguje na stres **v interakci s endokrinním a imunitním systémem** (Foster et al., 2017; Grasso et al., 2020; Tan, 2023).

- **Endokrinní systém**: Na signály stresu reaguje hypothalamus spuštěním kaskády reakcí **hypothalamo-hypofyzární-adrenální osy** (HPA). Prvotní reakcí na stres je produkce kortikotropin uvolňujícího hormonu (CRH) v hypothalamu, který aktivuje tvorbu adrenokortikotropního hormonu (ACTH)

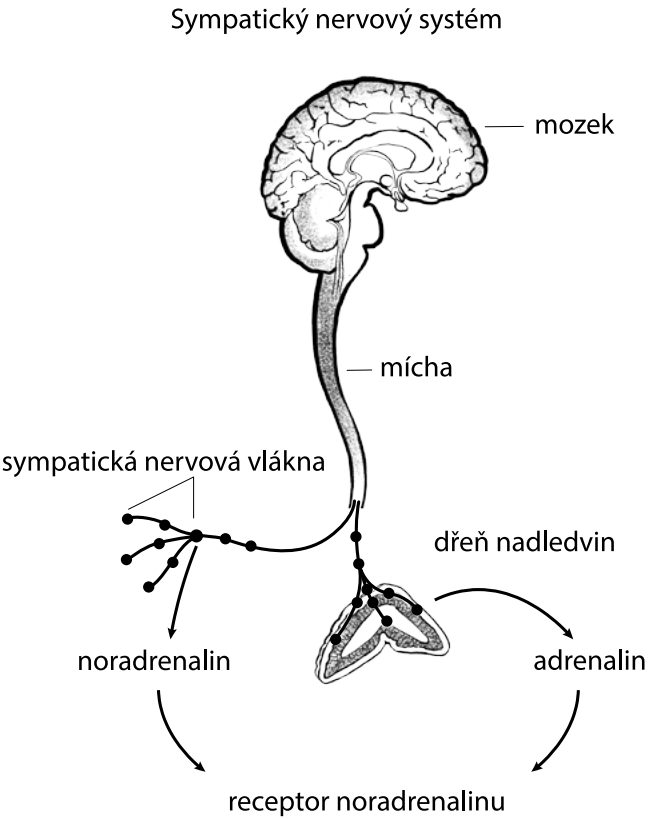
v hypofýze. Ten stimuluje v kůře nadledvin syntézu stresového hormonu **kortizolu** a dalších glukokortikoidů, které uvolňují energii potřebnou ke zvládnutí stresu. Hladina kortizolu má vliv na aktivaci glukokortikoidových receptorů v hypothalamu a hypofýze. Když se na ně kortizol naváže, utlumí tvorbu kortikotropin uvolňujícího hormonu (CRH) i adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a tím i další produkci kortizolu. HPA osa je regulovaná negativní zpětnou vazbou, to znamená, že **nárůst hladiny kortizolu vede**




**Obrázek č. 6.** Hormonální reakce na stres (Irvin a Cole, 2013).

**k redukci jeho další tvorby**. Vazbu kortizolu na příslušné receptory, a tím i pokles stresu, může zablokovat protein FKBP51 produkovaný FKBP5 genem. FKBP51 protein tak snižuje efektivitu zpětné vazby kortizolu, který utlumí produkci kortizolu tak, jak by měla.

- **Imunitní systém**. HPA osa funguje v interakci s autonomním nervovým systémem a imunitním systémem. Stres ovlivňuje imunitní systém prostřednictvím aktivace sympatického nervového systému (SNS). Stresem navozená produkce adrenalinu a noradrenalinu spouští přepis imunitních genů, což vede k **posílení imunitní reakce**, která může mít vliv i na psychiku. Stresový hormon kortizol za normálních okolností imunitní reakci spíš tlumí, ale při dlouhodobém působení stresu intenzita imunitní odpovědi narůstá.




Obrázek č. 7. Reakce sympatického nervového systému na stres (Irvin a Cole, 2013).

## 1.1 VLIV STRESU NA VÝVOJ PLODU V PRENATÁLNÍM OBDOBÍ

Neuroendokrinní systém, který zajišťuje reakci na stres, se začíná vyvíjet již v prenatálním období. Jeho vývoj závisí na genetických dispozicích plodu, na působení intrauterinního prostředí a na fungování placenty. **Stres matky**, její depresivita a úzkostnost, může ovlivňovat aktivitu placentárních genů a následně i vývoj mozku plodu. **Placenta přenáší stresové signály z mateřského organismu do plodu**, což ovlivňuje fungování jeho endokrinního i imunitního systému. Stresové signály informují plod o ohrožení a ten se jim přizpůsobuje, aby si zajistil přežití i v nepříznivém prostředí. Placenta reaguje na stres matky od 7. týdne těhotenství tvorbou kortikotropin uvolňujícího hormonu, jehož nárůst vede ke zvýšení hladiny stresového hormonu kortizolu v mozku plodu a následně i k jeho větší citlivosti na jakýkoli stres. Zvýšená produkce placentárního kortikotropin uvolňujícího hormonu narušuje tvorbu nervových buněk v mozku plodu, jejich migraci a diferenciaci. Jeho produkce není v těhotenství regulovaná hladinou kortizolu, jak je tomu po narození. Kortizol v tomto období jeho produkci naopak aktivuje. I když placenta pomáhá chránit plod před působením stresu, přibližně **20 % mateřského kortizolu prochází placentární bariérou**. K ochraně plodu slouží enzym, který rozkládá mateřský kortizol na neaktivní metabolity. Avšak pokud je stres silný a trvá delší dobu, klesá produkce enzymu rozkládajícího mateřský kortizol, což zvyšuje riziko poškození plodu (Franklin et al., 2010; Bohacek et al., 2013; Sandman, 2015; Bronson a Bale, 2016; Jones a Sloan, 2018; Stenz et al., 2018; Howe et al., 2019).

**V těhotenství se mění reakce matky na stres a fungování její HPA osy**. V pozdější fázi těhotenství klesá citlivost hypofýzy na kortikotropin uvolňující hormon, což může vést k výkyvům psychické rovnováhy těhotné ženy. Změna citlivosti na kortikotropin uvolňující hormon může přetrvávat i určitou dobu po porodu. Postupně se tvorba hormonů, které přispívají ke snížení citlivosti hypofýzy, vyrovná a hypofýza začne na kortikotropin uvolňující hormon reagovat obvyklým způsobem. Proces obnovování standardního fungování HPA osy může být příčinou poporodních rozlad (Thomson, 2013).

**Prenatální stres** ovlivňuje fungování HPA osy a **mění citlivost plodu na kortizol** v důsledku adaptace na nárůst jeho hladiny. Kortizol je potřebný pro vývoj nervového systému plodu, ale jeho nadměrné množství, zejména pokud by bylo zvýšené dlouhodobě, by působilo neurotoxicky. Změny spojené se stresem

mohou ovlivňovat vývoj mozku i v době, kdy už stresující podněty nepůsobí. Prenatální stres **působí na plody mužského a ženského pohlaví rozdílně**. Placenta ženského plodu reaguje na stresové signály jinak než placenta mužského plodu. V rané prenatální fázi zatěžuje stres především mužské plody, ale v pozdějším období gestace má naopak větší vliv na plody ženského pohlaví. Prenatální stres **funguje jako epigenetický modulátor**, který mění aktivitu některých genů, což může ovlivňovat další vývoj plodu. Stresující zkušeností navozená změna genové exprese ovlivní vývoj nejenom nervového, ale i imunitního a endokrinního systému plodu. Prenatální stres např. mění aktivitu genu kódujícího neurotrofní faktor BDNF, který se podílí na produkci nervových buněk, jejich diferenciaci a tvorbě synapsí. Vysoká hladina stresového hormonu kortizolu vede k poklesu jeho hladiny a následně k narušení tvorby a vývojové proměny nervových buněk. Množství kortizolu a jeho vliv na nezralý mozek plodu je v prenatálním období regulován placentárními enzymy, které ho rozkládají. Avšak pokud by byla jeho hladina příliš vysoká, bude tvorbu těchto enzymů tlumit a k potřebné regulaci nedojde (Hines, 2011; Gabory et al., 2013; Thomson, 2013; Bock et al., 2015; Babenko et al., 2015; Bronson a Bale, 2016; Bunea et al., 2017; Scheinost et al., 2017; Coley et al., 2019).

**Vliv prenatálního stresu závisí na jeho načasování i délce působení**. Ve druhém trimestru se mozek plodu rychle vyvíjí v důsledku migrace nervových buněk a nárůstu synaptogeneze, a proto je v této době na působení stresu zvlášť citlivý. Se stresem spojená produkce kortikotropin uvolňujícího hormonu může navodit změnu exprese více než 200 genů, které kódují látky důležité pro vývoj mozku. V závislosti na době působení stresu může dojít k narušení růstu mozku, ke změně objemu amygdaly a hipokampu a k abnormalitám v propojení některých oblastí mozku. Pokud by byl plod vystaven stresu ve druhé polovině prenatálního období, narůstá zejména u chlapců riziko rozvoje neurovývojových poruch, jako je porucha autistického spektra či ADHD. Důvodem je větší zranitelnost mozku plodů mužského pohlaví a jejich omezená schopnost kompenzovat důsledky nežádoucích vlivů. Pohlavím podmíněné rozdíly rizika vzniku neurovývojových poruch souvisí i s odlišným reagováním placenty na podněty z mateřského organismu (Bale, 2016).

Vývoj HPA osy a mozkových oblastí, které se podílejí na regulaci stresu, začíná v prenatálním období, ale pokračuje i po narození. Bezprostředně po narození je reaktivita mozku dítěte na stres tlumena v rámci tzv. **hyporesponzivní fáze**, jejíž trvání není přesně vymezené. HPA osa začíná znovu reagovat na stresující

podněty ve 3. měsíci po narození, v závislosti na péči, které se novorozenci dostává. Nedostatečná péče vede k její předčasné aktivaci. Např. separace od matky přispívá ke zvýšení reaktivity HPA osy a k následnému nárůstu stresových hormonů (van Bodegom et al., 2017).

**Shrnutí**: Stres či trauma vyvolávají reakci autonomního nervového systému. Stimulují produkci adrenalinu a noradrenalinu, aktivují HPA osu a následně i produkci stresového hormonu kortizolu v kůře nadledvin. Stres matky v těhotenství působí prostřednictvím stresových signálů přes placentu i na plod.

## 1.2 VLIV STRESU V RANÉM POSTNATÁLNÍM OBDOBÍ

Psychický vývoj dítěte je ve značné míře závislý na **zkušenostech získaných v raném věku**. Pokud by byly negativní, mohly by přispět k trvalejší změně fungování HPA osy i dalších oblastí mozku. **Odolnost vůči stresu závisí na interakci genetických dispozicí a chování matky**, resp. pečující osoby v raném věku. Zanedbávání, které je spojené s nedostatkem podnětů, stejně tak jako stres vyplývající z nadměrného množství nepříjemných podnětů, mohou další vývoj dítěte negativně ovlivnit. Stres vede k nárůstu adrenalinu i kortizolu a k následnému zaměření pozornosti na další podobné podněty. Pokud je dítě vystaveno stresu opakovaně, zvyšuje se jeho senzitivita k signálům potenciálního ohrožení. Opakované působení stresujících podnětů vede k větší aktivaci HPA osy a k omezení její regulace hladinou kortizolu, jehož nárůst by za normálních okolností vedl k útlumu jeho produkce (Bohacek et al., 2013; Herringa, 2017; Howe et al., 2019; Liester a Sullivan, 2019; Ioannidis et al., 2020).

**Raný stres může ovlivnit vývoj nervového, endokrinního i imunitního systému** včetně způsobu reagování na další stresové podněty. Mění způsob zpracování různých podnětů a přispívá k dlouhodobému zvýšení citlivosti na potenciální ohrožení a k nárůstu úzkosti. Důsledkem těchto změn jsou přehnané reakce dítěte na jakékoli podněty, které mohou signalizovat něco nepříjemného, a přetrvávání takového způsobu reagování i v pozdějším věku (Bao a Schwab, 2010; van Bodegom et al., 2017; Jones a Sloan, 2018).

Raný stres **mění strukturu a fungování některých oblastí mozku**: prefrontální kůry (regulace prožívání i chování), amygdaly (emoční nabuzení)

a hipokampu (zapamatování a uchování vzpomínek). Stresem navozené změny se projeví modulací zaměření pozornosti na možné ohrožení a zafixováním vzpomínek na nepříjemné zážitky, ovlivní i rozvoj regulačních schopností. Rozdíly v reakci na stres závisí na jeho charakteru, na délce jeho působení i načasování (McGowan, 2013; Tatomir et al., 2014; Bock et al., 2015; Nugent a McCarthy, 2015; Ali et al., 2018; Herzog a Schmall, 2018; Kaiser et al., 2018; Lacal a Ventura, 2018; Li et al., 2020; Soga et al., 2021; Dai et al., 2023; Wang et al., 2023).

- **Amygdala** zajišťuje emoční zpracování stresujících informací a podílí se na **detekci podnětů signalizujících ohrožení**. Zvýšení hladiny kortikotropin uvolňujícího hormonu a následný nárůst kortizolu vede k aktivaci amygdaly, což se u dítěte projeví rozvojem úzkosti a strachu. Stres stimuluje v amygdale tvorbu dalších neuronů a přispívá k jejich dendritickému větvení, což se projeví zvýšením jejího objemu i reaktivity. Nadměrná aktivace amygdaly v raném dětství zvyšuje riziko trvalejšího narušení emočního prožívání. Chronický raný stres, který nejčastěji souvisí s chováním matky, vede k přetrvávání nadměrné aktivace amygdaly a k převaze negativního emočního ladění dítěte. Kromě amygdaly reaguje na stres i **insula**. Přední insula zpracovává podněty, které by mohly být významné, a může přispívat i k zaměření pozornosti na potenciální ohrožení. Její nadměrná aktivace vede k nárůstu úzkosti a k přetrvávání příznaků posttraumatické stresové poruchy.
- Raný stres mění **strukturu i fungování hipokampu**. Zvýšení hladiny stresových hormonů vede k **potlačení růstu a větvení nervových buněk hipokampu** a narušuje jeho další vývoj. To se projeví horším zapamatováním nových poznatků a přetrváváním negativních vzpomínek. Hipokampus se vyvíjí od narození do dvou let, v tomto období je jednou z nejzranitelnějších mozkových oblastí. Přiměřená hladina kortizolu posiluje zapamatování a uchovávání získaných poznatků, ale pokud by byla příliš vysoká, mohla by narušit nejenom jejich zapamatování, ale i jejich vyhasínání, zejména v případě traumatických vzpomínek. Zhoršené zapamatování negativních zážitků spojených se stresem (a se zvýšenou hladinou kortizolu) funguje jako obranný mechanismus, zejména pokud by jich bylo moc nebo byly příliš traumatizující.

Ke změnám ve struktuře a fungování hipokampu může přispět i větší nárůst hladiny stimulačních neurotransmiterů, jako je dopamin a glutamát. Nadměrná stimulace hipokampu se projevuje **obtížným návratem HPA osy do klidového stavu** po odeznění akutního stresu. Přetrvávání jejího nabuzení přispívá

k nadměrné produkci stresových hormonů, což může vést až k atrofii hipokampu. K redukci objemu hipokampu dochází ve větší míře u chlapců než u dívek, k jejichž odolnosti přispívá zklidňující působení ženského pohlavního hormonu estrogenu. Raný stres mění fungování hipokampu i v důsledku jeho **omezeného propojení s prefrontální kůrou**, které se projeví narušením jeho regulace. Zvýšená aktivace hipokampu, která není regulovaná prefrontální kůrou, vede k nárůstu citlivosti na nepříjemné podněty.

- Stresující zkušenost ovlivňuje i fungování **mediální prefrontální kůry**, která zajišťuje regulaci emočního prožívání. Raný stres mění propojení amygdaly a prefrontální kůry, což se projeví omezením jejího regulačního působení v reakci na další stres. Prefrontální kůra může tlumit vliv stresu omezením produkce kortikotropin uvolňujícího hormonu v hypothalamu nebo potlačením aktivity amygdaly v reakci na stresující podněty. Nedostatečné regulační působení prefrontální kůry může kompenzovat přední cingulární kůra, která rovněž přispívá k regulaci emocí a chování. Avšak propojení amygdaly s přední cingulární kůrou nemusí působit jen pozitivně, protože bývá spojeno s depresivní ruminací, tj. s přemíláním prožívaných problémů ve vědomí.

  Prefrontální kůra reaguje od raného věku diferencovaně na pozitivní a negativní podněty. Její levostranná část je spojená s pozitivními emocemi, pravostranná část je spojená s negativními emocemi, s úzkostí a strachem, a s tendencí k vyhýbavému chování. **Asymetrie v reagování prefrontální kůry** se začíná projevovat mezi 4. a 6. měsícem. Raný stres narušuje její fungování a další vývoj, což se projeví omezením regulačních funkcí a nárůstem úzkosti. Chronický stres omezuje propojování mezi prefrontální kůrou a hipokampem i amygdalou (Boyce, 2016; van Bodegom et al., 2017).

Raný stres či psychická deprivace může měnit naprogramovaný vývoj mozku, což se projeví i v odlišném zaměření pozornosti, v prožívání i chování dítěte. Zvýšená citlivost ke stresu bývá spojena s osobnostními rysy, jako je opatrnost, pečlivost a bázlivost, které mohou dítě predisponovat k pozdějšímu rozvoji úzkostné poruchy nebo deprese. Důsledky raného stresu závisí na interakci mezi genetickými dispozicemi a působením prostředí, zejména sociálního. **Raný stres může působit na různě disponované děti rozdílně**. Schopnost zvládat traumata a stresy je z 50 % geneticky podmíněná. Genetické dispozice ovlivňují senzitivitu ke stresu vyplývajícího např. z chování matky, i rozvoj důležitých vývojových mezníků, jako je např. vytvoření pevné vazby mezi matkou

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázku z knihy ***Biologické aspekty psychického vývoje*.**
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.