

# MECHANISMY ADAPTACE CNS NA PŮSOBNÍ POSTNATÁLNÍ ZÁTĚŽE

souborný článek

Jindřich Mourek  
Jaroslav Pokorný

Fyziologický ústav 1. LF UK, Praha

**Kontaktní adresa:**

prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.  
Fyziologický ústav 1. LF UK v Praze  
Albertov 5  
128 00 Praha 2  
e-mail: pokorny@lf1.cuni.cz

Práce byla podpořena grantem  
P-34/LF1/7.

## SOUHRN

**Mourek J, Pokorný J. Mechanismy adaptace CNS na působení postnatální zátěže**

Nepříznivé podmínky pro vývoj v perinatálním období (zátěž v podobě malnutrice, hypoxie) mají četné klinické důsledky, které jsou velmi dobře popsány i na základě experimentálních modelů. V mozku mezi ně patří ztráty neuronů v integračních okruzích mozkové kůry, redukce jejich dendritických větví, změny počtu synapsí i stupně myelinizace axonů. Tyto strukturální změny mají funkční důsledky, hlavně v oblasti kognitivních funkcí. Vývoj jedince v kriticky nepříznivých podmínkách však nemusí vždy znamenat jednoznačné poškození, zhoršení či ochuzení výsledného fenotypu. Může také znamenat vytvoření „alternativního fenotypu“, který reprezentuje pro dané podmínky optimální přizpůsobení a který může být spojen i s lepšími vyhlídkami na přežití.

**Klíčová slova:** postnatální zátěž, vývoj mozku, vývoj fenotypu.

## SUMMARY

**Mourek J, Pokorný J. Mechanisms of CNS adaptation to the exposition of postnatal distress**

Perinatal distress (malnutrition, hypoxia etc.) has many clinical effects and it is well characterized in experimental animal models. Among the principal effects in the brain belongs the selective loss of neurons in integrative circuits of the cerebral cortex, reduction of dendritic branches and synapses or myelin impairment. Such structural changes have serious functional consequences, including impairment of cognitive functions. Development of an individual in such conditions does not always mean an impairment, harm or impoverishment of the resulting phenotype. It can represent formation of an “alternative phenotype” which enables optimal adjustment to given conditions and it can have better prospects for the survival.

**Key words:** postnatal distress, brain development, phenotype shaping.

## ÚVOD

Dnešní mimořádný zájem o problematiku dlouhodobých důsledků – dokonce děditelných – a negativně působících zásahů na raných etapách vývoje byl podložen dlouhole-

tou předvídavou „přípravou“. Jestliže v dnešních dnech autoři pátrají po následcích výpadku např. mateřské péče (rodičů), pak nutno zdůraznit, že tento problém se v širším kontextu rodil již v padesátých letech minulého století. Zvláště výrazný vývojový aspekt tohoto výzkumu byl

právě v institucích České republiky (Fyziologický ústav 1. lékařské fakulty, Fyziologický ústav Akademie věd, Ústav pro péči o matku a dítě (ÚPMD), Fyziologický a patofyziologický ústav lékařské fakulty v Plzni).

Originální výsledky právě zmíněných pracovišť pak daly základ mimořádně významným – v mezinárodním rozměru – sympoziím (Symposia Neuroontogenetica I. až V.) s prezentací a přítomností absolutních špiček badatelů v této problematice.

V padesátých letech minulého století interpretační snahy důsledků zásahů do vývoje (např. krátkodobé nebo trvalé časné odstavy mláďat od matky) vyzněly v tom smyslu, že se jedná především o vliv nedostatečného přívodu energetických a substrátových zdrojů vedoucí k trvalému poškození organismu.<sup>1,2</sup>

Současný pohled na formování fenotypu předpokládá přímý vliv faktorů prostředí (epigenetickými faktory) na expresi genetické informace (s určitou variabilitou jednotlivých genů). Znamená to, že i faktory dříve považované za jednoznačně negativní (malnutrice, hypoxie) mohou vývoj jedince modulovat tak, aby byl v daných konkrétních podmínkách optimálně adaptován.<sup>3</sup>

## DŮSLEDKY PERINATÁLNÍ HYPOXIE

Perinatální mozková hypoxie je relativně častým klinickým fenoménem s řadou vážných důsledků ve vývoji postiženého jedince. U člověka i v experimentu vede ke změnám komplexity a následně integrační aktivity neuronálních okruhů mozku.

Opakované působení hypoxie během postnatálního období života laboratorních potkanů vedlo v našich pokusech k významným změnám mikrostruktury hipokampu (redukci počtu interneuronů, počtu a délky dendritických větví principálních neuronů, snížení hustoty synapsí). Tyto změny byly v dalším vývoji napraveny jen částečně.<sup>4</sup> Analýza spontánního ECoG a interhemisferické vyvolané odpovědi u obdobných experimentálních skupin ukázala, že ve vývoji zvířat dochází ke zpoždění, které v některých funkčních prvcích přetrvává do dospělosti.<sup>5,6</sup> V podobně koncipovaných pokusech byl, kromě strukturálních změn v hipokampu, nalezen i kognitivní deficit (poruchy paměti).<sup>7</sup> Klinický výzkum potvrdil možnost porušení kognitivních funkcí v důsledku perinatální hypoxie i u lidí. Navíc ukázal, že perinatální hypoxie významně více poškozuje verbální a rozpoznávací složky deklarativní paměti než paměť procedurální,<sup>8</sup> tj. poškozuje více složky vývojově mladší a složitější.

Jako velmi významné lze hodnotit nálezy, které ukazují možnost transgeneračního přenosu důsledků hypoxie. Poruchy chování vzniklé v důsledku experimentální hypoxie se projeví i v následující generaci zvířat.<sup>9</sup>

Ne vždy se však mohou důsledky hypoxie hodnotit jako jednoznačně negativní. Například perioda prenatální hypoxie snižuje v experimentu citlivost na postnatální hypoxickou příhodu.<sup>5</sup> Ostatně již Trojan<sup>10</sup> ukázal pozitivní efekt adaptace na mírnou chronickou hypoxii. Podobně ambivalentní může být důsledek hypoxie ve vývoji lipidového metabolismu.<sup>2</sup> Perioda hypoxie v časném vývoji zvyšuje odolnost proti stresu, umožňuje déle odolávat starším

indukovaným změnám v mozku a prodlužuje výkonnost kognitivních funkcí.<sup>11,12</sup>

## DŮSLEDKY PERINATÁLNÍ MALNUTRICE

V důsledku nutričního nedostatku se zpožďuje funkční, metabolický a strukturální vývoj a jsou narušeny i jeho regulační mechanismy.<sup>2,13</sup> Příkladem mohou být mláďata matek krmených v době březnosti i laktace nízkoproteinovou dietou. Byl u nich popsán pomalejší motorický vývoj a prokázány změny struktury neuronálních okruhů mozečku.<sup>14</sup> U krys s deficitní výživou v postnatálním období byly prokázány strukturální změny pyramidových buněk a změny počtu excitačních synapsí v oblasti CA1 hipokampu spojené s poruchami učení a paměti.<sup>15</sup>

Změny jednotlivých prvků neuronálních okruhů mají důsledky i na úrovni integračních funkcí. Integrační okruhy mozkové kůry a hipokampu krys, vystavených po narození některému typu nutriční deprivace, mají nižší kapacitu, která vyplývá z omezené funkce inhibičních interneuronů.<sup>16,17,18</sup> Poškození interneuronů perinatální malnutricí (neuronů lokálních okruhů, mikroneuronů) je nalézáno i u člověka, kde je dáváno do kontrastu s minimálním poškozením makroneuronů (principálních neuronů), vznikajících v časnějších stádiích embryonálního vývoje.<sup>19</sup> U zvířat vystavených podvýživě v období vývoje (*feeding frustration*) byl v dospělosti váhový úbytek mozku nižší než úbytek váhy celého těla. Zdá se, že mozek je před vlivy malnutrice relativně chráněn.<sup>20</sup>

U člověka je podvýživa v období raného vývoje spojována s různým stupněm intelektuálního poškození, kognitivními poruchami a poruchami pozornosti. S podvýživou v perinatálním období jsou však spojovány i vážnější neurologické a psychiatrické poruchy, je popisován vyšší výskyt záchvatových onemocnění, bipolární i unipolární deprese a schizofrenie.<sup>18</sup>

Negativní důsledky perinatální nutriční deprivace se mohou projevit i v následující generaci. Epigenetické mechanismy dědičnosti jsou předpokládány už v jedné z prvních studií tohoto typu, kde byl popsán důsledek periody hladovění na konci 2. světové války na potomky matek narozených po tomto období (The Dutch Hunger Winter Families Study).<sup>21</sup>

Úroveň a kvalita výživy v období růstu má nepochybně vliv i na délku života. Ukazuje se, že dlouhodobá mírná restrikce potravinových zdrojů, včetně restrikce v postpubertálním období vývoje, může mít na délku života pozitivní účinek. I tyto důsledky se mohou projevit v následující generaci.<sup>22</sup>

## OCHUZENÉ PROSTŘEDÍ, SOCIÁLNÍ DEPRIVACE, STRES V RANÉM OBDOBÍ ŽIVOTA

Sociálně emoční deprivace, stres a emoční trauma v časném dětství jsou známé faktory, které přinášejí celoživotní

„jizvy“ v chování člověka. Experimentální analýza tohoto jevu na zvířecích modelech prokázala změny ve funkci prefrontálních laloků a limbických okruhů s výslednými poruchami emočních projevů, učení i paměti.<sup>23</sup> V obdobně koncipovaných pokusech vedla negativní emoční a sociální zkušenost v časném období vývoje ke změnám hustoty dendritických trnů v senzorických oblastech mozkové kůry, i v jejích frontálních lalocích.<sup>24,25</sup>

Pokusy na zvířatech ukázaly, že expozice traumatizující stresové situaci během prvních dvou týdnů života (separace mláďat od matky) vede u mláďat myši v dospělosti ke změnám chování, které lze označit jako antisociální, neofobické, rizikové.<sup>26,27</sup> Tyto modely chování se přenášely i na potomstvo 2. a 3. generace, na samce i na samice, bez ohledu na kvalitu mateřské péče, kterou sama mláďata v dalších generacích dostávala. Příčinou je pravděpodobně metylace některých genů (*stress-related genes*) v mozcích a zárodečných buňkách těchto zvířat.<sup>28</sup>

Podrobné experimentální studie ukazují na úzký vztah mezi stresovými situacemi ve vývoji a alterujícími vlivy zvýšené hladiny kortikosteronu, které jsou zvláště výrazné v hipokampu a prefrontálních lalocích mozkové kůry.<sup>29</sup> Prokazují např. změny velikosti hipokampu, či přesněji zánik části neuronální populace této významné integrační struktury.<sup>30,31</sup>

U člověka je tradičně traumatická zkušenost v dětství spojována se zvýšeným rizikem vzniku psychopatologických projevů v dospělosti, dokonce s možností transgeneračního přenosu. Podobně uspořádané experimentální studie na myších však ukázaly i určité pozitivní důsledky. Chování dospělých zvířat bylo cílenější s vyšší úrovní flexibility.<sup>32</sup>

## DISKUSE

Cesta, kterou postnatální zátěžové faktory mohou ovlivnit funkční i strukturální vztahy mezi neurony, se již hledá velmi dlouho. Vedle dosud předpokládaných způsobů (chybění esenciálních stavebních molekul, poruchy aktivace růstových faktorů nebo adhezivních molekul) se uvažovalo např. o změnách hladiny kortikosteronu (zvýšení po zátěži).<sup>33</sup> Kortikosteron je znám svým negativním působením na neurony, zvláště v hipokampu, na jejich dendritické větvení a hustotu dendritických trnů.<sup>34</sup>

V posledních letech se však stále více objevují nálezy ukazující, jak faktory prostředí ovlivňují genovou expresi. Zprostředkujícím mechanismem mohou být nejen různé signální molekuly, ale i např. změny mikroprostředí mozku. V průběhu hypoxie by tak mohla být ovlivněna exprese proteinu CREB (cAMP response-element-binding protein), jaderného faktoru kappa B (NF-kappa B), případně hypoxií indukovatelného faktoru 1 (HIF-1), které jsou součástí změn citlivosti na opakovanou hypoxii (preconditioning). Zatímco CREB a NF-kappa B jsou součástí mechanismů řídících synaptickou plasticitu, přežívání nezralých neuronů a gliových buněk, HIF-1 má pozitivní účinek jen v případě hypoxického preconditioningu. Jednou z jeho cílových molekul je erythropoietin, který je považován za silný neuroprotektivní faktor. Je však velmi pravděpodobné, že v reakci na hypoxii, na její opakované

působení, a zvláště na další komplexní zátěžové faktory, hrají úlohu i jiné mechanismy.

Mezi mechanismy, které jsou součástí epigenetické regulace, vystupuje do popředí úloha některých typů microRNA (miRs).<sup>35</sup> Nejednoznačnost vztahu mezi stresem a výsledky z pohledu adaptace nervových funkcí je dána modalitou, rozsahem a intenzitou působení zátěžových faktorů na jedné straně, a strukturální a vývojovou citlivostí na druhé straně. Při značném zjednodušení můžeme říci, že aktivace epigenetických regulačních pochodů dospělého mozku vyvolává většinou reverzibilní změny, zatímco v období vývoje dochází k takovým neuroplastickým změnám, které ve svých důsledcích zvyšují zranitelnost pro vznik neuropsychických onemocnění, případně snižují kognitivní potenciál ve stáří.<sup>36</sup>

„Opoždění vývoje“ a jeho kvalitativní změny, popisované autory v šedesátých a sedmdesátých letech minulého století, můžeme tak nyní interpretovat mnohem komplexněji. Vějíř tehdy zmiňovaných faktorů, skrývajících se pod pojmem „mateřská péče“ zahrnoval v experimentu shromažďování mláďat do hnízda (tepelný komfort, adekvátní stimulace různé povahy, včetně čichové). Patří sem tzv. „lízání“, které je nutné pro vyvolání defekace i urinace. Představuje ale i imunologickou ochrannou složku a kožní stimulaci. Zásahy spojené s omezením kojení jsou spojeny nejen s nutričními důsledky, ale i změnou signální interakce mezi matkou a mláďaty. Mléko totiž obsahuje velký počet signálních molekul (např. některé nenasycené mastné kyseliny, imunoglobuliny, cytokiny), které průkazně zvyšují expresi některých genů jak v gastrointestinálním traktu, tak imunitním systémem.<sup>37</sup> Rovněž přítomnost vhodných donorů methylových skupin může mít zásadní vliv na metylaci cytosinu (nebo příslušných histonů) atd.<sup>38</sup>

Konečně pro fyziologický vývoj má zásadní význam také adekvátní stimulace (fyziologické stimulační pole). Do tohoto komplexu musíme započítat nejen zrakové, sluchové či taktilní, tepelné a vestibulární stimuly, ale rovněž chuťové a pachové. Současně platí i to, že tento vějíř podnětů musí mít „homeostatický“ charakter, tj. musí být adekvátní, jak v použité intenzitě, tak v dané modalitě, a to ve vztahu k danému stupni vývoje. Nálezy o narušené kognici či paměti z šedesátých let minulého století<sup>26,39,40</sup> byly v současnosti mnohokrát potvrzeny.

Fenotyp jedince vyrůstajícího v podmínkách „negativně“ působících faktorů zevního prostředí nese jisté znaky „poškození“ (menší tělesná výška, kognitivní deficit, atd.). Ukazuje se však, že takový jedinec může být v některých směrech fyzicky i psychicky odolnější, mít dobrou procedurální paměť (pracovní schopnosti), a snad i delší dobu života s vyšší odolností proti projevům stárnutí (citace viz výše).

Hypoteticky lze předpokládat, že zmíněné „negativní“ faktory indukují vznik komplexních a vzájemně provázaných změn – vznikne tzv. „alternativní fenotyp“, který je optimalizován na úspěšné přežití ve skromnějších podmínkách. Vzhledem k možnému transgeneračnímu přenosu takového fenotypu si lze představit, že ve stabilním společenském systému tak vzniknou jakési „kastý“ s determinovaným společenským a ekonomickým zařazením. Připomíná to fantastní svět Aldouse Huxleye (1894–1963), popsany v knize *Brave New World*<sup>41</sup> (Pře-



Obr. 1. *Stavba silnice – Walter Wyckoff líčí své zážitky nekvalifikovaného dělníka (duben 1892)*

krásný nový svět) s jeho společností rozdělenou na kasty alfa až ypsilon s různou kognitivní úrovní, pracovním zařazením, přístupem k informacím i zábavě. Brave New World vychází z modelu anglické společnosti 19. století a z dnešního pohledu je těžko akceptovatelný. Jakákoliv sociální „předurčenost“ je totiž dnes vnímána silně

negativně. Nicméně z pohledu tisíciletí lidského vývoje v podmínkách trvale omezených zdrojů potravy, s častými chorobami, limitovanou mateřskou péčí atd. byl takový pragmatický model adaptace relativní výhodou jak pro daného jedince, tak pro společnost, která ho mohla snáze zařadit do své struktury (obr. 1).

## ZÁVĚR

Hypoxie (podobně jako malnutrice, stres) v období vývoje přináší strukturální změny neuronálních okruhů mozku, které mají funkční důsledky, včetně alterace kognitivních funkcí.

Vývoj jedince v těchto podmínkách však nemusí vždy znamenat jen poškození, zhoršení či ochuzení daného fenotypu. Výsledné změny nemusejí být důsledkem náhodných a dílčích procesů, mohou být součástí programu „alternativního fenotypu“. Ten představuje optimální a komplexní přizpůsobení se daným podmínkám, které může být ve svém výsledku pragmaticky spojeno i s lepšími výhlídkami na přežití.

## LITERATURA

1. Dobbing J. The influence of early nutrition on the development and myelination of the brain. *Proc Roy Soc* 1964; 159B: 503–509.
2. Mourek J. Funkční a biochemický vývoj mozku ve vztahu k úrovni výživy. Význam hladovění a podvýživy. SZN Praha, Babákova sbírka: 165.
3. Keverne EB. Epigenetically regulated imprinted genes and foetal programming. *Neurotoxicity Research* 2010; 18: 386–392.
4. Pokorný J, Trojan S. The development of hippocampal structure and how it is influenced by hypoxia. *Acta Univ Carol Med Monographia* 113; Prague 1986.
5. Mares P, Mares J, Brozek G et al. Electrocorticogram of rats exposed to repeated aerogenic hypoxia. *Acta Nervosa Superior* 1975; 17 (1): 30–31.
6. Mares J, Mares P, Trojan S. Laminar analysis of cortical IHR in young-rats repeatedly exposed to hypobaric hypoxia. *Physiologia bohemoslovaca* 1980; 29 (3): 271–271.
7. Zhao YD, Ou S, Cheng SY et al. Dendritic development of hippocampal CA1 pyramidal cells in a neonatal hypoxia-ischemia injury model. *Journal of Neuroscience Research* 2013; 91: 1165–1173.
8. Maneru C, Junque C, Botet F, Tallada M, Segarra D, Narberhaus A. Declarative and procedural memory in adolescents with antecedents of perinatal asphyxia. *Psicothema*, 2002; 14: 463–468.
9. Infante SK, Rea HC, Perez-Polo JR. Transgenerational effects of neonatal hypoxia-ischemia in progeny. *Int J Develop Neuroscience* 2013; 31: 398–405.
10. Trojan S. Adaptation of the central nervous system to oxygen deficiency during ontogenesis. *Acta Univ Carol Med Monographia* 1978; Praha.
11. Maneru C, Junque C, Botet F, Tallada M, Segarra D, Narberhaus A. Declarative and procedural memory in adolescents with antecedents of perinatal asphyxia. *Psicothema*, 2002; 14: 463–468.
12. Strackx E, Van den Hove DLA, Prickearts J et al. Fetal asphyctic preconditioning protects against perinatal asphyxia-induced behavioral consequences in adulthood. *Behavioural Brain Research* 2010; 208: 343–351.
13. Křeček J. Údobí odstavy a vodní metabolismus. SZN Praha, Babákova sbírka 1962: 133.
14. Ranade SC, Nawaz MS, Rumbtla PK, Rose AJ, Gressens, P, Mani S. Early protein malnutrition disrupts cerebellar development and impairs motor coordination. *British Journal of Nutrition* 2012; 107: 1167–1175.
15. Zhang Y, Wei J, Yang Z. Perinatal undernutrition attenuates field excitatory postsynaptic potentials and influences dendritic spine density and morphology in hippocampus of male rat offspring. *Neuroscience* 2013; 244: 31–41.
16. Strupp BJ, Levitsky DA. Enduring cognitive effects of early malnutrition: a theoretical reappraisal. *J Nutr* 1995; 125: 2221S–32S.
17. van Gelder NM. Malnutrition, cerebral excitability and intelligence. *Microsc Electron Biol Cel* 1984; 8: 227–43.
18. Morgane PJ, Austin-LaFrance RJ, Bronzino J et al. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1993; 17: 91–128.
19. Dobbing J. Vulnerable periods in developing brain. In: Davison AN, Dobbing J eds. *Applied Neurochemistry*. Blackwell, Oxford, 1968: 287–316.
20. Winick M, Noble A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *Journal of nutrition* 1966; 89 (3): 300–306.
21. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4046–4053.
22. Kaati G, Bygren LO, Pembrey M, Sjöström M. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances



- and longevity, *European Journal of Human Genetics* 2007; 15: 784–790.
23. Braun K, Bock J. The experience-dependent maturation of prefronto-limbic circuits and the origin of developmental psychopathology: implications for the pathogenesis and therapy of behavioural disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2011; 53 (4): 14–18.
24. Bock J, Gruss M, Becker S, Braun K. Experience-induced changes of dendritic spine densities in the prefrontal and sensory cortex: correlation with developmental time windows. *Cereb Cortex* 2005; 15: 802–808.
25. Globus A, Rosenzweig MR, Bennett EL, Diamond M. Effects of differential experience on dendritic spine counts in rat cerebral cortex. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 82: 175–181.
26. Fraňková S. Nutrition and psychological factors in the development of spontaneous behaviour in the rat. In: Scrimshaw NS, Gordon JE, eds. *Malnutrition, learning and behaviour*. M.I.T. Press; 1968: 312–322.
27. Weiss IC, Franklin TB, Vizi S, Mansuy IM. Inheritable effect of unpredictable maternal separation on behavioral responses in mice. *Front Behav Neurosci* 2011; 5: Article Number: 3.
28. Skinner MK. Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance, *BMC Medicine* 2014, 12: 153.
29. Carrion VG, Shane WS. Can Traumatic Stress Alter the Brain? Understanding the Implications of Early Trauma on Brain Development and Learning, *Journal of Adolescent Health* 2012; 51 (Suppl. 2): S23–S28.
30. Rao H, Betancourt L, Giannetta JM et al. Early parental care is important for hippocampal maturation: Evidence from brain morphology in humans. *Neuroimage* 2010; 49: 1144–1150.
31. Olson AK, Eadie BD, Ernst C, Christie BR. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus* 2006; 16: 250–260.
32. Gapp K, Soldado-Magraner S, Alvarez-Sanchez M et al. Early life stress in fathers improves behavioural flexibility in their offspring, *Nature Communications* 2014; 5 Article Number: 5466.
33. Denenberg VH, Ottinger DR, Stephens MW. Effects of maternal factors upon growth and behavior of the rat. *Child Develop* 1962; 33: 65–71.
34. Alfarez DN, Karst H, Velzing EH, Joels M, Krugers HJ. Opposite effects of glucocorticoid receptor activation on hippocampal CA1 dendritic complexity in chronically stressed and handled animals. *Hippocampus* 2008; 18: 20–28.
35. Hosák L, Pokorný J, Mourek J, Šerý O. Epigenetika a nekódující RNA ve vztahu k psychofarmakoterapii, *Epigenetics and non-coding RNA in a the relationship to the psychopharmacotherapy*, *Psychiatrie* 2013; 17 (2): 93–99.
36. Schouten M; Aschrafi A, Bielefeld P, Doxakis E, Fitzsimons CP. MicroRNAs and the regulation of neuronal plasticity under stress conditions. *Neuroscience* 2013; 241: 188–205.
37. Mochizuki K, Kawai H, Mochizuki H, Shimada M, Takase S, Goda T. Fatty acids in component of milk enhance the expression of the cAMP-response element-binding-protein-binding-protein (CBP)/p300 gene in developing rats. *British J Nutrition* 2008; 99: 481–486.
38. Wolff GL, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA. Maternal epigenetic and methyl supplements affect agouti gene expression in A(vy)/a mice. *The FASEB Journal* 1998; 12: 949–957.
39. Nováková V. Time of weaning: Its effect on the rat brain. *Academia: Praha*; 1976.
40. Mourek J, Himwich WA, Mysliveček J, and Callison D. The role of nutrition in the development of evoked cortical responses in rat. *Brain Res* 1967; 6: 241–251.
41. Huxley A. *Brave New World*. Perennial, reprint edition 1, 1998.

## OZNÁMENÍ

Psychiatrická nemocnice v Kroměříži ve spolupráci s Českou lékařskou komorou, Českou společností KBT, Psychiatrickou společností ČLS JEP a Asociací klinických psychologů pořádá ve dnech **26. až 28. května 2016** v Psychiatrické nemocnici v Kroměříži

### 10. ČESKOU KONFERENCI KOGNITIVNĚ-BEHAVIORÁLNÍ TERAPIE.

Akce je zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařů, psychologů i SZP a za účast budou přiděleny kredity (body).

Další informace a přihlášku ke stažení najdete na [www.cskbt.cz](http://www.cskbt.cz).

Vyplněnou přihlášku pošlete na e-mail [moznyp@pnkm.cz](mailto:moznyp@pnkm.cz), případně poštou na adresu

MUDr. Petr Možný, Psychiatrická nemocnice, Havlíčkova 1265/46, 767 40 Kroměříž.