

**Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Ekologická a evoluční biologie



Daniela Samešová

Vliv stresových faktorů na růst a vývoj dítěte

The impact of stress factors on child growth and development

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDr. Petr Sedlak, Ph.D.

Praha, 2016

Poděkování

„Především bych chtěla poděkovat svému školiteli doc. RNDr. Petru Sedlakovi, Ph.D. za ochotu, vstřícnost, cenné rady a odbornou pomoc při zpracování textu mé bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za podporu, bez níž by tato práce nemohla vzniknout.“

„Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla veškeré informační zdroje a literaturu. Tato práce ani žádná její část nebyla použita k získání jiného akademického titulu.“

.....
Daniela Samešová

V Praze, 8. 5. 2016

Abstrakt

Chronická expozice stresu negativně ovlivňuje prenatální i postnatální periodu růstu a vývoje člověka. V prenatálním období je hlavním zdrojem stresu pro plod matka, v postnatálním období působí stresory na jedince přímo. Cílem této bakalářské práce je shrnout základní dostupné poznatky o vlivu psychosociálního a emočního stresu na růst a vývoj dítěte. Sledovány jsou především mechanismy stresové odpovědi a jejich patofyziologické účinky ve vztahu k růstu a vývojovým schémátům v prenatálním období a dětském a adolescentním věku.

Klíčová slova

stres, růst, SGA/IUGR, failure to thrive, kortizol, psychosociálně malá postava

Abstract

Chronic exposure to stress negatively affects the prenatal and postnatal period of growth and development of humans. The major source of stress for the foetus during the prenatal period is the mother, while during the postnatal period stressors act directly on the individual. The aim of this work is to summarize the basic available knowledge about the psychosocial and emotional impact of stress on the growth and development of the child. Stress response mechanisms and their pathophysiological effects are observed in relation to the growth and development schemes during the prenatal period, childhood and adolescent.

Key words

Stress, growth, SGA/IUGR, failure to thrive, cortisol, psychosocial short stature

OBSAH

Seznam zkratk.....	1
1 Úvod	2
2 Stres	3
2.1 Vymezení pojmu stres.....	3
2.1.1 Stresové faktory ovlivňující prenatální a postnatální období člověka.....	4
2.2 Fyziologický mechanismus stresu.....	4
3 Působení stresu na růst v prenatálním a raném postnatálním období	7
3.1 Mechanismus stresu působící přes matku na plod	8
3.1.1 Působení vegetativního nervového systému na snížení průtoku krve k plodu	8
3.1.2 Transplacentální transport mateřských stresových hormonů	10
3.1.3 Vliv pCRH na vnitřní prostředí plodu.....	12
3.2 SGA/IUGR.....	14
3.2.1 Klasifikace IUGR.....	15
3.2.2 Příčiny SGA/IUGR	15
3.2.3 Prenatální stres a kompenzační catch-up růst u SGA dětí.....	16
3.2.4 Stres ve spojení se vznikem asymetrického či symetrického SGA	16
4 Působení stresu v postnatálním období na růst a vývoj dítěte	18
4.1 Vliv stresu na změny hormonální regulace	19
4.1.1 Somatotropní osa, růstové faktory a stres	20
4.1.2 Gonadální osa a stres.....	21
4.1.3 Tyreoidální osa a stres.....	22
4.2 Vliv emočních a psychických faktorů na postnatální růst	23
4.2.1 Definice a klasifikace psychosociálně malé postavy	24
4.2.2 Mechanismus vzniku PSS	25
4.2.3 Kazuistika PSS	26
4.3 Výživa, růst a stres	28
6 Seznam použité literatury	31
7 Internetové zdroje	38

Seznam zkratek

11 β -HSD-2	11 β - hydroxisteroid - dehydrogenáza typ 2
ACTH	adrenokortikotropní hormon
ADHD	lehká mozková dysfunkce (attention deficit hyperactivity disorder)
AVP	arginin - vasopresin
BMI	index tělesné hmotnosti (body - mas index)
CNS	centrální nervový systém
CRH	kortikotropin - uvolňující hormon
CRHBP	kortikotropin - vázající protein
CRH-R	receptor kortikotropin - uvolňujícího hormonu (CRH - R1, CRH - R2)
EEG	elektroencefalogram
FSH	folikulostimulační hormon
FTT	failure to thrive
GH	růstový hormon
GHBP	vazebný protein pro růstový hormon
GHRH	růstový hormon uvolňující hormon
GLUT	transportní proteiny pro glukózu (GLUT1, GLUT3)
GnRH	gonadotropin - uvolňující hormon
HSD2B11	gen pro expresi 11 β – hydroxisteroid - dehydrogenázu typu 2
HPA	hypotalamus – hypofýza - nadledviny
IGF-I	inzulínu podobný růstový faktor - 1 (insulin - like growth factor)
IGFBP	inzulínu podobný růstový faktor vázající protein (IGFBP - 1, IGFBP - 3)
IUGR	nitroděložní zpomalení růstu (intrauterine growth retardation)
LH	luteinizační hormon
ODC	ornitin dekarboxyláza
pCRH	placentární CRH
PNS	periferní nervový systém
PSS	psychosociálně nízká postava (psychosocial short stature)
PVN	paraventrální jádra
SD	směrodatná odchylka
SGA	malý ke gestačnímu věku (small for gestational age)
SMS	somatostatin
SNS	sympatický nervový systém
T3	trijodtyronin
T4	tyroxin
TRH	tyreotropin - uvolňující hormon
TSH	tyroideu - stimulační hormon

1 Úvod

Růst a vývoj člověka je komplexní a dlouhodobý proces, ve kterém se vedle genetického růstového potenciálu významně uplatňuje vliv faktorů prostředí, v němž jedinec vyrůstá. Soubor environmentálních faktorů je primárně určován socioekonomickým statusem rodiny (i celé společnosti), od kterého se odvíjí faktory další – zdravotní stav, výživa, pohybová aktivita apod. a také psychická a emocionální zátěž dítěte.

Stres je velmi silným negativním faktorem, který působí na jedince po celé období života. V posledních letech byl věnován velký prostor psychosociálním stresorům ve vztahu k vývoji a růstu dítěte. Během extenzivního zkoumání efektu psychosociálního stresu na organismus byla objevena řada patologických stavů, vznik ADHD (lehké mozkové disfunkce) u dětí, poruchy příjmu potravy u adolescentů a hypertenze či diabetes mellitus u dospělých a mnoho dalších. Nelze přehlížet rostoucí zájem o problematiku stresu, jako spouštěče zdravotních komplikací, z pohledu široké laické veřejnosti i akademiků, který jasně potvrzuje jeho biologický i sociální význam.

Cílem této práce je podat přehled základních poznatků o vlivu psychosociálního stresu a emocionální deprivace na růst a vývoj dítěte. Popsat mechanismy uplatnění stresorů v organismu a zmapovat patofyziologické účinky ve vztahu k růstu a vývojovým schémátům v prenatálním období, dětském a adolescentním věku.

Zdrojem stresu v prenatálním období jedince je matka, na kterou averzně působí nestabilní partnerský vztah či emočně vypjaté události (úmrtí v rodině, rozvod apod.). Negativní vlivy působící na matku se promítají do vnitřního prostředí matky a plodu a vyvolávají patofyziologické změny vedoucí k poruchám vývoje a růstové restrikci plodu. Jedinci s prenatální růstovou deprivací způsobenou stresovými mechanismy se rodí jako SGA/IUGR děti s vyšší pravděpodobností selhání růstové kompenzační akcelerace v prvních dvou letech života.

Velice důležité období pro růst a vývoj jedince je dětství. Dítě v tomto období může čelit širokému spektru stresorů, jmenovitě nestabilnímu rodinnému prostředí, školní šikaně, odloučení od rodiny, týrání, sexuálnímu zneužívání apod. Emoční deprivace v dětství se odráží nejen na jeho pozdějším emocionálním a kognitivním vývoji, ale také na selhání růstu a vývoje. Ve vztahu k růstu se emoční deprivace stává primárním spouštěčem syndromu psychosociálně malé postavy a sekundárně vede k rozvoji růstové restrikce na podkladě malnutričních mechanismů, tzv. „failure to thrive“.

2 Stres

2.1 Vymezení pojmu stres

Jako první se podrobněji stresem v první polovině 20. století zabýval kanadský endokrinolog Seyle, jenž definoval stres jako nespecifickou odpověď organismu vystaveného negativním podmínkám (Seyle, 1973). Seyle také definoval s pomocí experimentálních pokusů na potkanech tzv. poplachovou reakci, která probíhá při krátkodobém a mírném vystavení stresu. Poplachová reakce je spojena s aktivací sympatického nervového systému. Výsledkem této aktivace jsou obranné fyziologické reakce (např. změna tepové frekvence, změna krevního tlaku aj.) (Seyle, 1973).

V případě dlouhodobého vystavení stresové situaci zavádí Seyle, pojem všeobecný adaptační syndrom (GAS), kdy organismus nejen reaguje na vlivy vnějších podmínek, ale snaží se jim i přizpůsobit (Seyle, 1973).

Na Seyla navázala celá řada následovníků, každý si jeho definici upravoval dle svého oboru a zaměření. Například Lazarus & Folkman (1984) rozšířili a navázali se svou definicí „person-environment transaction.“ Zakládala se na rovnováze mezi požadavky vnějšího prostředí a schopností jedince na ně odpovědět, aniž by jedinec ztratil své zdroje. Na jejich práci navázala Huizink (2000) rozlišením 3 typů faktorů během stresové reakce: faktory, které dokáží iniciovat stres, faktory, které jsou mediátory stresu a faktory, které jsou výsledkem stresové reakce.

Pojem stres je velice variabilní a lze ho definovat dle různých oborů – například psychologie, definuje stres nejen jako odpověď, ale také jako stimul a/nebo výsledek interakce mezi prostředím a jedincem. Nebo jako abnormální mentální a emoční stav v reakci na stresory. V medicíně je stres chápán jako stav narušení homeostázy, kdy stresory jsou negativní vlivy, které narušují homeostázu a organismus se proti těmto změnám brání adaptivními reakcemi (URL1). Široká laická veřejnost spojuje pojem stres především s nepříjemnou a zatěžující situací. Společným pojmem je především interakce mezi organismem a vnějším prostředím a následná reakce organismu na tuto interakci.

Pro potřeby analýzy vlivu stresových faktorů na růst a vývoj jedince je nutné vycházet z biologické definice stresu, která uvádí, že při interakci stresoru s cílovým organismem dochází k navýšení stresových hormonů (ACTH, CRH, kortizolu atd.) v krevní plazmě (Ranabir & Reetu, 2011).

Termín stresor, uváděný v biologické definici stresu, označuje Toates (1995) jako negativně působící vnější faktor, který spouští stresovou reakci organismu. Obecně se stresory (vnější vlivy) dají rozdělit na biologické (např. vystavení chemickým látkám, infekční

onemocnění aj.), fyzikální (např. extrémní zvýšení teploty, vliv UV, radiace aj.), psychologické (např. životní události - úmrtí, rozvod, běžné denní stresové situace, mateřská úzkost aj.) a sociální (sociální interakce mezi jedinci, vyloučení z kolektivu aj.). Tato práce bude především zaměřená na vliv psychologických a sociálních stresorů na růst a vývoj jedince.

2.1.1 Stresové faktory ovlivňující prenatální a postnatální období člověka

Stresory mají různě silný vliv na organismus, ale není prokázána míra jejich účinků. Argumentem je velká interindividuální variabilita adaptací (např. v genetické výbavě, senzitivě receptorů k stresovým hormonům atd.), které napomáhají zvládnutí stresových situací (Talge et al., 2007; Wüst et al., 2005). Tagle et al. (2007) zmiňuje, že psychosociologický stresový podnět nemusí působit samostatně, ale k jeho působení mohou přispět i další negativní vnější faktory, například kouření, nízký socioekonomický status atd.

V prenatálním období je pro plod zdrojem stresu matka, na kterou působí značné množství vnějších vlivů. Nejintenzivněji v období gravidity působí sociální stresory, především narušení vztahu s partnerem (např. hádky, odchod partnera, týrání partnerem (Valladares et al., 2009), lhostejnost partnera a členů rodiny (Dejin - Karlsson & Östergren, 2003). Nejčastěji v období gravidity působí řada psychologických stresorů, které mají vliv na růst a vývoj plodu např. těhotenská úzkost (Davis et al., 2011; Huizink, 2000; Teixeira et al., 1999; Wadhwa et al., 1993) a negativní životní události (např. úmrtí, rozvod, přírodní katastrofa atd.) (Sable & Wilkinson, 2000; Wadhwa et al., 1993). Vliv na plod mají i běžné denní stresové situace (např. pracovní stres atd.) (Sable & Wilkinson, 2000; Wadhwa et al., 1993).

Stresory, které dítě ovlivňují v postnatálním období, způsobují stres, který souvisí s vztahem rodičů k dítěti, například přehnaná úzkostlivost a péče matky (Mariani et al., 2010). Dále vysoké cíle rodičů, kteří očekávají od svých dětí to, čeho sami nedosáhli. Opakem je nedostatečná rodičovská péče, týrání (Kaufman et al., 1997), rodinné problémy, rozvod rodičů, odcizení dětí od rodiny a umístění dětí do dětského domova (Munoz-Hoyos et al., 2001). Neméně závažná je i šikana a každodenní zvyšování nároků na žáky ve škole (Bruce et al., 2009).

2.2 Fyziologický mechanismus stresu

Během fyziologické odpovědi na stres je v těle aktivován centrální nervový systém (CNS) a endokrinní systém prostřednictvím tzv. HPA osy, tj. hypotalamus – hypofýza – nadledviny.

Mimo CNS je aktivován periferní nervový systém prostřednictvím tzv. sympatického nervového systému (SNS) a parasympatického nervového systému (PNS). Než se informace dostane k hypotalamu či k sympatickému nervovému systému, je přijata smyslovými senzory a zpracována v kortexu a následně signalizována do amygdaly, která stimuluje aktivaci HPA osy. Vliv amygdaly na aktivaci autonomního nervového systému se doposud zjišťuje. Dále je důležitou součástí hippokampus, který naopak tlumí činnost HPA osy a autonomního nervového systému (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

Signalizace v rámci HPA osy probíhá na úrovni sekrece a transportu hormonů. V případě periferního nervového systému je signalizace neurochemického charakteru (pomocí acetylcholinu a noradrenalinu) (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

Celý mechanismus stresové reakce shrnují na základě předešlých studií Chrousos (1998) a Ulrich-Lai & Herman (2009). Uvádějí, že stresor aktivuje produkci a sekreci kortikotropin - uvolňujícího hormonu (CRH) a arginin - vasopresinu (AVP) v hypotalamu. Oba hormony jsou sekretovány paraventrálními jádry (PVN) v hypotalamu do portálního oběhu, kterým jsou transportovány do adenohipofýzy. Jejich primárním úkolem je stimulace receptorů pro syntézu a sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH).

ACTH produkovaný kortikotropními buňkami adenohipofýzy je transportován krevním oběhem k receptorům v kůře nadledvin a ovlivňuje syntézu a vylučování glukokortikoidů ze *zona fasciculata* a *zona reticularis* (Chrousos, 1998). Horrock et al., (1990) prováděl klinické studie, při kterých se zjistilo, že ACTH a kortizol jsou za normálních podmínek vylučovány do krevního oběhu v cirkadiálních rytmech a nejvyšší koncentrace v krevní plazmě dosahují brzy ráno.

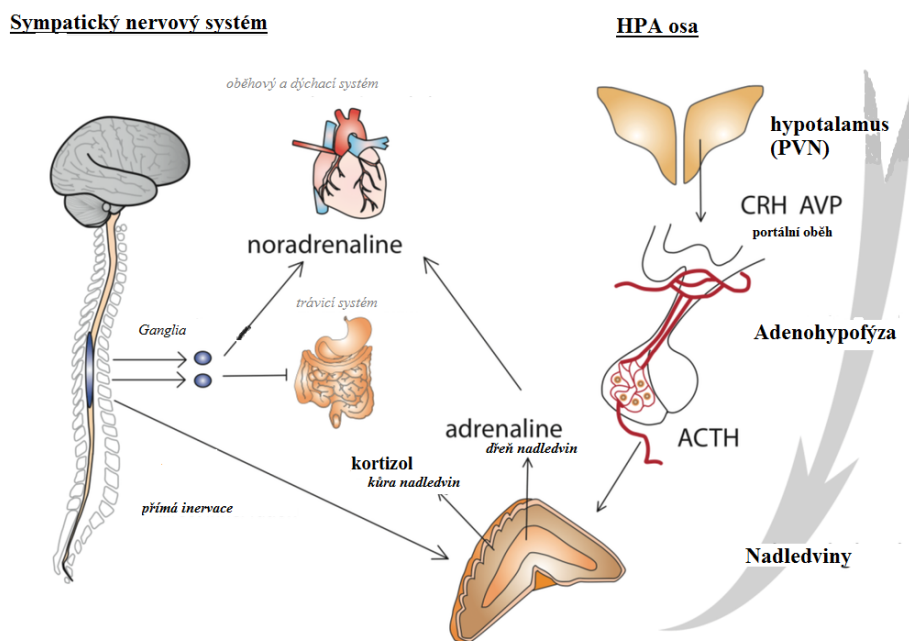
Glukokortikoidy byly Munck & Náray-Fejes-Tóth (1994) označeny za hlavní kortikosteroidy, jenž chrání organismus před expozicí chronického stresu. Mají totiž nejen vliv na správné vyžívání orgánů v těle, ale zároveň regulují činnost HPA osy. Tato regulační činnost je zprostředkována pomocí negativní zpětné vazby na hypotalamus a hypofýzu. Inhibice hypotalamu a hypofýzy zabraňuje dalšímu uvolňování CRH a ACTH, čímž chrání organismus před nadměrnými koncentracemi glukokortikoidů (Chrousos, 1998).

Ve spojení s růstem a vývojem jedince je nejvíce zkoumaným glukokortikoidem v klinických studiích kortizol a v experimentálních studiích, konkrétně u hlodavců, kortikosteron. Studie prokázaly, že při stresu dochází k navýšení koncentrace kortizolu v krevní plazmě a jeho působení může negativně ovlivnit organismus. V případě prenatálního období se jedná o mateřský kortizol, který prochází placentou do krevního řečiště plodu a aktivuje plodovou HPA osu, čímž ovlivňuje růst a vývoj plodu. Příkladem může být Bolten

et al. (2011), který našel souvislost mezi sekrecí mateřského kortizolu a snížením porodní hmotnosti a délky u novorozenců.

Chrousos (1998) a Ulrich-Lai and Herman (2009) shrnují dosavadní poznatky o aktivaci autonomního nervového systému při reakci na stres. Při akutním vystavení stresu je aktivován sympatický nervový systém, který zodpovídá za základní fyziologické reakce organismu na stresovou reakci, například zvýšení krevního toku, zrychlení tepové a dechové frekvence, pocení atd. Při stresové reakci se signál v rámci sympatického nervového systému přenáší ze sympatických pregangliových neuronů umístěných v páteřní míše k pre-/paravertebrálním gangliím a ty ho vysílají k cílovým buňkám v tkáních. Dřeň nadledvin jako reakci na signalizaci z ganglií sekretuje katecholaminy do krevní plazmy. Mezi katecholaminy se řadí adrenalin a noradrenalin. Adrenalin je spojován s rychlou odpovědí na stres a naopak noradrenalin napomáhá navrácení organismu do rovnovážného stavu. Na rozdíl od HPA osy neovlivňuje aktivace sympatického nervového systému růst přímo, ale přes kaskádu reakcí, které ovlivňují orgánové soustavy, jejichž patofyziologie ovlivňuje růst dítěte.

Fyziologická odpověď stresu je různě silná. Záleží na předchozích zkušenostech (např. oslabení senzitivity receptorů pro glukokortikoidy při častém vystavení organismu stresu apod.), genetických predispozicích, osobnosti člověka, sociální podpoře a celkovém psychickém stavu (Huizink, 2000).



Obrázek 1 Schéma shrnující neuroendokrinní odpověď organismu na stres přes HPA osu a sympatický nervový systém. Upraveno dle Ulrich-lay & Herman (2009).

3 Působení stresu na růst v prenatálním a raném postnatálním období

Primárním zdrojem stresu pro plod během prenatálního období je matka. Během posledních let klinických výzkumů je věnováno, čím dál více pozornosti vlivu mateřského stresu a jeho mechanismu přenosu na plod (Valladares et al., 2009; Rondo et al., 2003; Huizink, 2000; Teixeira et al., 1999). Zkoumá se nejen fyziologický mechanismus, ale i výsledné patologie vznikající během prenatálního života. Studie se zabývaly spojením mezi mateřským stresem a nízkou porodní hmotností (Rondo et al., 2003), s poruchou pozornosti (ADHD) u dětí, emočními a kognitivními změnami v mozku novorozenců (Talge et al., 2007), předčasným porodem (Valladares et al., 2009) aj.

Na základě experimentálních studií na zvířatech bylo zjištěno, že je důležité uvádět frekvenci i období gravidity (trimestr) ve kterém je matka stresoru vystavena. Z těchto údajů lze odvodit specifitu účinku a mechanismus stresu, který má v případě jednotlivých trimestrů rozdílný účinek. Talge et al. (2007) zmiňuje, že plod je v některém trimestru více senzitivní k stresorům a faktorům zevního prostředí. V prvním trimestru má expozice mateřského stresu rozsáhlejší negativní efekt na vývoj plodu, protože v této době dochází k zakládání orgánů a organogenezi.

Studie Dejin - Karlsson & Östergren (2003) a Zhu et al. (2010) našly spojení mezi expozicí stresu v prvním trimestru a úbytkem porodní hmotnosti. Dejin - Karlsson & Östergren (2003) zjistili, že pokud matka necítí dostatečnou emoční podporu v prvním trimestru, nastává větší riziko pro úbytek porodní hmotnosti, oproti deficitu sociální podpory vnímaném v posledním trimestru.

Nadále je s rozdílným obdobím gravidity spojován například rozdílný mechanismus vzniku symetrické (celý plod je malý) a asymetrické (menší obvod břicha plodu, kratší délka končetin) růstové retardace plodu. V případě symetrického typu je rizikový první a druhý trimestr gravidity, retardace růstu je zde symptomem genetické poruchy nebo chromozomální abnormality. Oproti asymetrické růstové retardaci, která vzniká ve třetím trimestru těhotenství a je především důsledkem placentární insuficience nebo fetální malnutrice. V tomto případě retardace vzniká jako adaptace na ztížené podmínky v intrauterinním prostředí (Moshiri & Rothberger, 2011; Rosenberg, 2008).

Psychologické a sociologické stresory nelze brát jako jediné měřítko, které má vliv na negativní výsledky u novorozenců. Autoři ve svých studiích uvádějí i další faktory, které mají významný vliv na snížení porodní hmotnosti či délky novorozence. Krom již uvedeného období gravidity jsou to například – fyzický stav budoucí matky, těhotenská úzkost (Huizink, 2000), nízký socioekonomický status, nízký věk matky, nechtěné těhotenství (McCowan &

Horgan, 2009), kouření, požívání alkoholu (Dejin - Karlsson & Östergren, 2003). Všechny uváděné faktory prokazatelně korelují se snížením porodní hmotnosti u novorozence nebo předčasným porodem. Často tyto faktory zesilují efekt psychosociálních faktorů na redukci hmotnosti a délky novorozence.

Otázka, zda emoce a psychický stav matky ovlivňují růst a vývoj plodu, je zkoumána již velice dlouho. Ať v experimentálních studiích na zvířatech či klinických studiích na gravidních matkách. Zajímavostí je, že už Hippokrates přemýšlel nad vlivem mateřských emocí a stresu na vývoj plodu v děloze (Talge et al., 2007). Přesto doposud nebyl nalezen a prozkoumán jednotný mechanismus, kterým mateřský stres působí na růst a vývoj plodu.

Prenatální růst je ovlivněn mnoha faktory, obecně lze uvést 3 skupiny: faktory přicházející od matky, fetální a placentární. Studie se shodují na nezastupitelné funkci placenty při růstu a vývoji plodu. Pokud je placenta nedostatečně vyvinutá nebo poškozená může docházet k poruchám růstu a vývoje plodu. Například na základě poruchy transplacentárního přísunu glukózy, která řídí fetální IGF-I a ten uvolnění fetálního inzulinu (Kniss et al., 1994). V době prenatálního růstu se primárně uplatňuje osa glukóza - inzulin – IGF-I (inzulinu podobný – růstový faktor - I) (Lebl & Krásničanová, 2007).

3.1 Mechanismus stresu působící přes matku na plod

Jak již bylo zmíněno centrální mechanismus, kterým stres působí na vnitřní prostředí matky a ovlivňuje plod, nebyl doposud nalezen. Na základě experimentálních zvířecích studií byly odhaleny 3 možné mechanismy, které jsou aktivovány v těle matky při reakci na stresor. První mechanismus je aktivován přes sympatický nervový systém, jehož reakcí dochází k redukci přísunu krve k plodu. Druhý zmiňovaný mechanismus souvisí s průchodem kortizolu přes placentu. Jako poslední je uváděn i účinek placentárního CRH na vnitřní prostředí plodu a matky (Graignic-Philippe et al., 2014).

3.1.1 Působení vegetativního nervového systému na snížení průtoku krve k plodu

Hlavní komunikační cesta vnitřního prostředí matky a plodu je placenta a pupečnicková žíla. Probíhá zde transport živin a kyslíku, které jsou důležité pro růst a vývoj plodu, přičemž na jejich přísun má vliv zejména stav placenty (narušení při fyzickém násilí, nedostatečný vývin apod.) (Kessler et al., 2009, Khong et al., 1986). V případě placentální insuficience dochází k omezení transportu kyslíku a živin do jater plodu, protože jsou přednostně dopravovány přes *ductus venosus* do životně důležitých orgánů - srdce a mozku (Bellotti et al., 2004). Deficit okysličené krve v játrech se projeví hypoxií, která má vliv na celkový růst a funkci jater, a tím na růst plodu. Vlivem hypoxického stavu na hepatocyty se zabýval

Popovici et al. (2001). Nalezl během pokusů *in vitro* spojení mezi hypoxickými podmínkami a zvýšením exprese vazebného proteinu pro inzulinu podobného růstového faktoru IGFBP-1 a IGFBP-3 v hepatocytech. Příkladá větší význam zvýšení IGFBP-1, který následně inhibuje mitogenní a metabolickou aktivitu IGF-I a má vliv na restrikcii růstu. Tento závěr uvádí na základě předešlých studií s IUGR dětmi, které měly zvýšený IGFBP-1 a sníženou hladinu IGF-I (Giudice et al., 1995).

Ductus venosus je speciální adaptace fetálního krevního oběhu, která slouží jako zkratka propojující pupečnickovou žílou s dolní dutou žílou (Bellotti et al., 2004). Tato zkratka umožňuje rychlejší průchod krve do srdce v případě časně gravidity, kdy játra ještě nejsou plně funkční, s pozdější dobou gravidity se průtok přes *ductus venosus* snižuje (Kiserud, Rasmussen & Skulstad, 2000). Stejný mechanismus byl nalezen u placentární insuficience. U dětí s IUGR se prokázal zvýšený průtok přes *ductus venosus* (Kessler et al., 2009; Bellotti et al., 2004) a snížený přísun krve do jater (Kessler et al., 2009).

Experimentální studie na stresovaných zvířatech přiblížily mechanismus, probíhající v těle gravidních matek, který je schopen při placentární insuficienci snížit tok krve přes pupečnickovou žílu (Fried & Thoresen, 1990; Rosenfeld & West, 1977). Je uvedeno, že při expozici stresu se aktivuje sympatický nervový systém a v dření nadledvin dochází k sekreci katecholaminů. Katecholaminy (konkrétně noradrenalin) poté působí na tlak krve v pupečnickové žíle a způsobují vazokonstrikci. Redukcí toku krve v pupečnickové žíle dochází ke změně a snížení přísunu kyslíku a živin k plodu. Jako silný stresový faktor, který byl spouštěčem tohoto mechanismu, se ukázala těhotenská úzkost (Teixeira et al., 1999; Lundy et al., 1999). Teixeira et al. (1999) prokázal, že při mateřské úzkosti dochází ke zvýšení katecholaminů a tím snížení průtoku krve k plodu. Po redukcii transportu krve přes pupečnickovou žílu vzniká stav hypoxie ve vnitřním prostředí plodu. Plod je nucen se těmito podmínkám adaptivně přizpůsobit přerozdělením přednostně toku krve do srdce, a tím omezit přísun do jater, čímž může dojít k restrikcii růstu.

Klinické studie na gravidních matkách usnadnilo používání ultrazvuku, který umožnil neinvazivně sledovat abnormální průtok krve v pupečnickové žíle. Kessler et al. (2009) a Rigano et al. (2001), kteří používali ultrazvuk pro svá vyšetření průtoku krve u dětí s IUGR, vztahují absolutní průtok krve přes pupečnickovou žílu na hmotnost tkáně, protože zásobení krví některých orgánů koreluje s jejich velikostí a hmotností. Barbera et al. (1999) potvrdil, že při zvýšení délky a hmotnosti plodu během gravidity roste i průtok krve v pupečnickové žíle. Další parametry, které byly měřeny u dětí s růstovým deficitem, byl poloměr pupečnickové žíly a průtoková rychlost. Ferrazzi et al. (2000) i Rigano et al. (2001) zjistili,

že absolutní průtok krve je nižší přes pupečnickovou žílu v případě dětí s IUGR, avšak poloměr zůstává stejný.

Studie zabývající se průtokem krve přes pupečnickovou žílu u dětí s růstovou retardací, potvrdily jeho redukcí u IUGR dětí (Kessler et al., 2009; Rigano et al., 2001; Ferrazzi et al., 2000), která je permanentní a přetrvává až do období porodu (Rigano et al., 2001). Browne et al. (2015) shrnul, že ačkoliv studie potvrdily redukcí průtoku krve přes pupečnickovou žílu u dětí s IUGR, není doposud zcela jasné, zda hypoxický stav v děloze matky je hlavní příčina vzniku růstové retardace.

3.1.2 Transplacentální transport mateřských stresových hormonů

Hladina stresových hormonů (glukokortikoidů) se navyšuje kdykoliv, při působení jakékoliv nespecifické zátěže. Gravidita je pro organismus ženy zátěží, kterou se snaží vyrovnat pomocí sekrece stresových hormonů a aktivace HPA osy. Je prokázán intenzivní vzestup hladiny kortizolu od 2. trimestru (Carr et al., 1981), v posledním týdnu gravidity je jeho koncentrace až dvojnásobně vyšší než bazální hodnoty. Hladina kortizolu v plazmě stoupá v důsledku zvýšení hladiny vazebného globulinu pro kortikosteroidy, indukovaného vysokými hladinami estrogenu. Dále nárůst kortizolu koreluje se zvýšením CRH (jak hypotalamického, tak placentárního), který není dostatečně inaktivován pomocí kortikotropin - vázajícího proteinu (CRHBP) (McLean & Smith, 2001). V neposlední řadě zvýšení CRH a kortizolu během gravidity může fungovat jako ochrana před akutním stresem. Lze to doložit závěrem Kammerer et al. (2002), který našel spojitost mezi 3. trimestrem gravidity a snížením senzitivity k akutnímu stresu pod vlivem hyperaktivace HPA osy.

Vlivem vysokých koncentrací kortizolu, které prochází placentou, může docházet k patologickým procesům, například změna regulace HPA osy (Davis et al., 2011), jejíž výsledkem je retardace růstu plodu, která způsobuje snížení porodní hmotnosti a délky novorozence. Kortizol ve vnitřním prostředí plodu nemá pouze negativní účinky, jeho přítomnost ve fyziologických koncentracích je důležitá ke správnému vývoji orgánů, například plic během 3. trimestru gravidity (Bolt et al., 2001, Smith & Shearman, 1974).

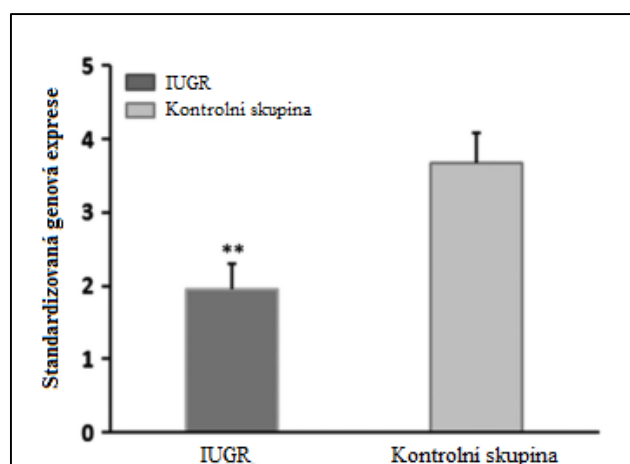
Plod je relativně dobře chráněn před expozicí glukokortikoidů, pomocí enzymu 11β – hydroxysteroid – dehydrogenázy typu 2 (11β -HSD-2) produkovaného placentou, který funguje jako bariéra a propouští pouze fyziologické hladiny kortizolu. Principem této bariéry je konvertování aktivního kortizolu na bioinaktivní kortizon za pomoci enzymu 11β -HSD-2. Kortizon je poté lépe eliminován a vyloučen z těla (Zhao et al., 2014; Bro-Rasmussen, Buus, & Trolle, 1962). Odbourání kortizolu pomocí 11β -HSD-2 je závislé na koncentraci a produkci

enzymu v placentě. Enzym je produkován na základě exprese genu HSD2B11, jenž je ovlivněn metylací DNA v promotoru genu.

Mairesse et al. (2007) a Peña, Monk & Champagne (2012) prováděli pokusy na potkanech a zjistili, že mateřský stres může změnit aktivitu a expresi enzymu. Principem jejich studie byla hypotéza, která tvrdila, že během působení mateřského stresu dochází ke zvýšení metylace genu HSD11B2, a tím ke snížení jeho exprese a následné redukci aktivity enzymu. Welberg et al. (2005) se také zabýval experimentálními studiemi na potkanech, a zjistil, že pokud dojde k vystavení organismu zvířete akutnímu stresu, je zvýšena regulace enzymu. Díky tomu je organismus schopný se bránit před vysokými koncentracemi glukokortikoidů. Dále zjistil, že při chronickém stresu regulace enzymu klesá a placenta se stává pro kortizol více propustnou.

Následné klinické studie na těhotných matkách potvrdily předchozí modelové zvířecí experimenty. O'Donnell et al. (2012) se zabýval vlivem úzkosti a negativních emocí na snížení aktivity enzymu a tím vyšší propustností placenty pro glukokortikoidy. Tato hypotéza byla potvrzena, avšak autor uvádí, že výsledek nemusí být signifikantní, z důvodu nízkého počtu jedinců.

Appleton et al. (2013) zjistil oproti ostatním studiím, že pokud je matka během těhotenství vystavena stresu ze špatných socioekonomických podmínek, je metylace promotoru genu snížena, a tím i zvýšena koncentrace enzymu v placentě. Tento odlišný závěr oproti ostatním studiím přisuzuje rozdílnému počtu zkoumaných jedinců a také rozdílné metodice, především zkoumání jiného typu stresoru. Autor dále uvažuje nad změnami v metylaci, jakožto adaptací plodu na nepříznivé podmínky (stres).



Obrázek 2 Graf porovnávající průměrné hodnoty exprese genu HSD2B11 u IUGR dětí a kontrolní skupiny. Upraveno dle Zhao et al. (2014).

Větší propustnost placenty pro glukokortikoidy v důsledku nedostatku enzymu ve spojení se vznikem IUGR/SGA u dětí byla předmětem mnohých studií (Zhao et al., 2014; Appleton et al., 2013; Marsit et al., 2012). Marsit et al. (2012) zkoumal spojení mezi metylací v promotoru genu a expresí enzymu 11 β – hydroxysteroid - dehydrogenázy typu 2, a zjistil, že metylace byla zvýšena u dětí s IUGR. Jeho zjištění potvrdil Zhao et al. (2014), který stanovil, že metylace genu HSD2B11 u IUGR dětí je zvýšena a následná průměrná exprese genu je snížena u IUGR dětí oproti kontrolní skupině viz graf v Obrázku 2.

Studie potvrdily, že u dětí s intrauterinní růstovou retardací nastává snížení exprese enzymu, a tím snížení ochranné bariéry před glukokortikoidy. Dodnes ovšem není dokonale objasněn mechanismus, který způsobuje toto oslabení. Uvádí se možné spojení s placentární nedostatečností, infekcí či s jinými faktory narušujícími tento mechanismus (O'Donnell et al., 2012; Marsit et al., 2012).

3.1.3 Vliv pCRH na vnitřní prostředí plodu

V 70. letech 20. století byla popsána endokrinní funkce placenty, která v době těhotenství produkuje velké množství hormonů (ACTH, pCRH atd.), cytokinů a růstových faktorů (Petraglia et al., 1996). V návaznosti na tato zjištění byl v 80. letech 20. století poprvé syntetizován placentární CRH a začal probíhat výzkum jeho vlivu na organismus (Shibasaki et al., 1982).

Během prvotních studií bylo zjištěno, že pCRH je uvolňován jak do vnitřního prostředí matky, tak pomocí fetálního krevního oběhu transportován do krevního oběhu plodu. Koncentrace placentárního CRH se od 2. trimestru zvyšuje a přetrvává ve vysokých koncentracích ještě pár dnů po porodu (Petraglia et al., 1992; Campbell et al., 1987). Zvýšení pCRH v krevní plazmě souvisí s jeho regulací, která je řízena pozitivní zpětnou vazbou, pomocí navyšování koncentrace glukokortikoidů během těhotenství (Robinson et al., 1988). Bylo potvrzeno, že nejenom glukokortikoidy mají schopnost zvýšit koncentraci pCRH, ale i mediátory sympatického nervového systému, konkrétně noradrenalin (Petraglia et al., 1996). Naopak k jeho redukcí přispívá CRHBP (Behan et al., 1996).

Robinson et al. (1988) zmínil ve své studii narušení regulace produkce pCRH, konkrétně jeho nadprodukcí, při vystavení stresu během gravidity. Jeho závěry byly potvrzeny řadou následných studií (Sandman et al., 2006; Hobel et al., 1999). Existují ale i studie, které zvýšené pCRH v krevní plazmě jako následek expozice stresu neprokázaly (Himes & Simhan, 2011; Kramer et al., 2009). Autoři obou studií přisuzují rozdílný výsledek odlišné metodice.

U Kramer et al. (2009) šlo především o rozdílnou frekvenci odebrání vzorků pCRH, které bylo měřeno jen v jednom časovém úseku. Dle autora nemusela být tato frekvence dostatečná pro porovnání. Mimo tohoto nedostatku udává, že jeho studie se nezabývala širokým spektrem biomarkerů stresu, které by mohly mít na rozdílný výsledek vliv (např. slinný kortizol, urinální kortizol, placentární metabolismus kortizolu atd.).

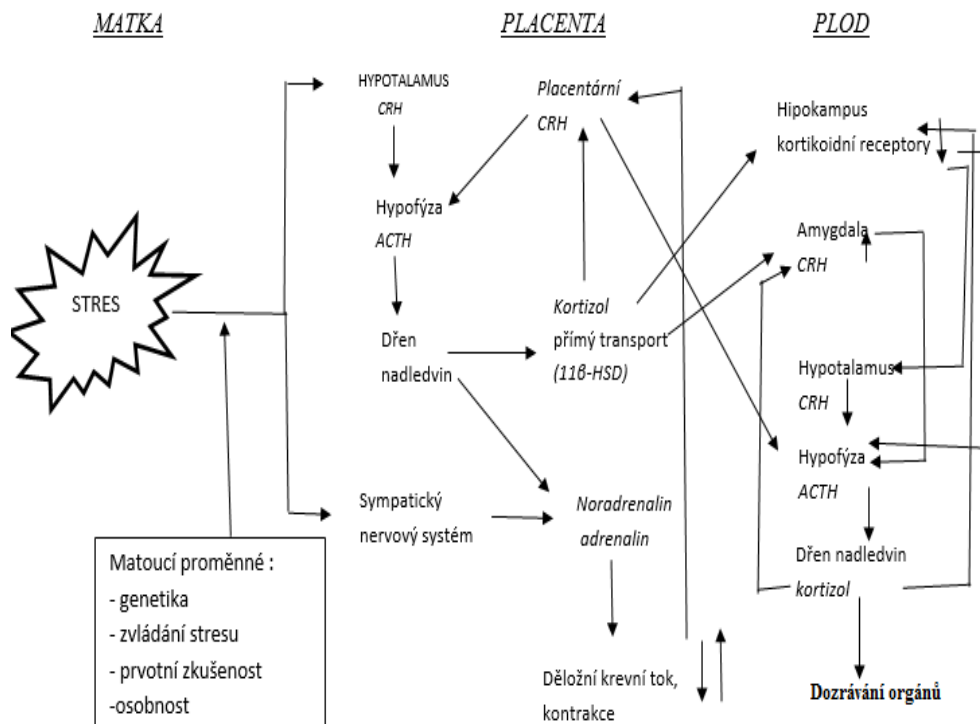
Během výzkumů placentárního CRH bylo zjištěno, že hraje významnou roli v regulaci jak mateřské, tak plodové HPA osy, transportu glukózy, aktivaci porodu atd. Placenta byla označena za hlavní zdroj CRH během gravidity, protože placentární CRH působí jak na HPA osu matky tak plodu. Jeho primárním úkolem je stimulovat hypofýzu plodu k produkci ACTH a následně sekreci kortizolu v nadledvinách plodu (Goland et al., 1994).

Pokud je pCRH sekretováno v nadměrných koncentracích, může docházet k patofyziologickým procesům, které mohou končit například retardací růstu nebo předčasným porodem (Wadhwa et al., 2004; Hobel et al., 1999; Goland et al., 1993).

Spojení mezi vystavením plodu stresu a zvýšenou hladinou pCRH v krevní plazmě, jež má za následek retardaci růstu se zabýval Goland et al. (1993). Měřil koncentrace pCRH, ACTH a kortizolu v krevní plazmě z pupečnickové žíly u 28 plodů postižených růstovou retardací a srovnával je s kontrolním vzorkem 28 plodů bez růstového deficitu. Výsledky jeho výzkumu potvrdily zvýšení pCRH u plodů s růstovou retardací oproti plodům růstově normálním. Mimo zvýšení pCRH zaznamenal zvýšení v koncentracích ACTH a kortizolu v krevní plazmě u dětí s IUGR. Z těchto výsledků odvodil možnost spojení mezi vystavením stresu a změnou regulace pCRH a následnou retardací růstu. Další autor, který se zaměřil na vztah mezi růstem a pCRH byl Wadhwa et al. (2004), který potvrdil vztah mezi narozením SGA dětí a vyšší hladinou pCRH během těhotenství (konkrétně ve 3. trimestru).

Placentární CRH má také vliv na transport glukózy přes placentu. Transport glukózy placentou zprostředkovávají proteiny GLUT1 a GLUT3. V experimentální studii na králících bylo zjištěno, že GLUT1 zprostředkovává přívod glukózy do placenty a GLUT3 je zodpovědný za transport glukózy z placenty do fetální cirkulace (Khan et al., 2011). Gao et al. (2012) navrhl placentární CRH jako možný regulátor exprese těchto dvou proteinů. Jeho výzkum na trofoblastických buňkách placenty prokázal, že při ošetření buněk pomocí pCRH se zvýší exprese GLUT1 a sníží exprese GLUT3. Nadále zkoumal rozdílný vliv exprese pomocí receptorů kortikotropin - uvolňujícího hormonu CRH-R1 a CRH-R2 na tyto proteiny. Zjistil že CRH-R1 způsobuje snížení GLUT1 a zvýšení GLUT3 a v případě použití CRH-R2 je snížena exprese u obou dvou proteinů. Navrhl hypotézu v návaznosti na předešlá zjištění ostatních studií (pCRH je zvýšené u IUGR dětí (Goland et al., 1993)), že pCRH je schopno

regulovat intrauterinní růst pomocí regulace exprese GLUT proteinů. Thomson (2013) v reakci na tyto studie uvádí, že doposud nebyla dokonale prozkoumána regulace transportu glukózy při zvýšených hodnotách pCRH (ve spojení s regulací růstu) a navrhuje ji jako potenciální objekt dalšího výzkumu.



Obrázek 3 Schéma shrnující průběh a působení mechanismu mateřské stresové reakce na plod. Upraveno dle Huizink (2000).

3.2 SGA/IUGR

V předešlé kapitole byl jako výsledek patofyziologických mechanismů zmiňován deficit růstu u plodu a novorozence (Zhao et al., 2014; Marsit et al., 2012; Wadhwa et al., 2004). Byly zde uváděny dva termíny - děti s IUGR (intrauterinní růstovou retardací) a SGA děti (malé ke gestačnímu věku). Jako první byly tyto pojmy zmíněny ve studii Battaglia & Lubuchenco (1967). Oba pojmy slouží k popisu abnormálního růstu u dětí během gravidity. Často byly chybně zaměňovány navzájem nebo označeny za synonyma (Smith, Murphy & Kandasamy, 2013).

Intrauterinní růstová retardace (IUGR) je způsobena patofyziologickým procesem, který ve výsledku zpomaluje plodový růst (Lawrence, 2006). Moshiri & Rothberger (2011) označují vznik IUGR jako adaptaci na nepříznivé intrauterinní podmínky (například hypoxii). Oba termíny (SGA, IUGR) jsou spojeny s hmotností pod 10. percentilem pro gestační věk,

ale liší se etiologií vzniku. U vzniku SGA nedochází k patofyziologickým efektům a její vznik nemusí být spojen se specifickou příčinou (Lawrence, 2006).

Děti, které se narodí jako SGA nemusely během intrauterinního období prodělat patofyziologické změny s rozvojem IUGR, a zároveň děti u kterých se během těhotenství projevila intrauterinní růstová retardace, se nemusí narodit jako SGA (Rosenberg, 2008).

3.2.1 Klasifikace IUGR

Pomocí hodnot antropometrických parametrů a etiologie se dají odlišit dva typy IUGR tj. symetrická (proporcionální) a asymetrická (disproporcionální). V 70. letech 20. století tyto termíny jako první použili Campbell & Thoms (1977). Plody se symetrickou IUGR, mají celé tělo malé - proporcionalita těla je normální na rozdíl od asymetrické IUGR. Vznik symetrické IUGR je spojován s 1. a 2. trimestrem a vzniká jako následek například chromozomálních aberací, dysmorfických syndromů a infekcí (Rosenberg, 2008).

Asymetrická IUGR je častější. Plody s asymetrickou IUGR vykazují menší obvod břicha a kratší délku končetin. Vznik asymetrické IUGR je převážně spojen s placentální insuficiencí ve 3. trimestru (Moshiri & Rothberger, 2011).

3.2.2 Příčiny SGA/IUGR

Existuje velká variabilita příčin vzniku SGA/IUGR dětí, dokonce jsou uváděny případy vzniku SGA dětí bez zjevné příčiny. Příčiny se obecně rozdělují do 3 kategorií na mateřské, placentární a fetální (Linn & Santolaya-Forgas, 1999). Mezi mateřské rizikové faktory se zařazují například: demografické faktory – jako je etnikum, nízký nebo naopak vysoký věk matky při porodu, nízký socioekonomický status, nuliparita, nízká porodní hmotnost matky aj. (McCowan & Horgan, 2009). Dále negativně na plod působí nedostatečná výživa matky (McCowan & Horgan, 2009), požití návykových látek (alkoholu, nikotinu marihuany aj.) (Dejin - Karlsson & Östergren, 2003). Dalším faktorem je i zdravotní stav matky (např. hypertenze, systémová onemocnění, infekční onemocnění atd.) (McCowan & Horgan, 2009). V poslední době je zmiňován mateřský stres jako příčina nízké hmotnosti u novorozenců. (Valladares et al., 2009; Khashan et al., 2008).

Mezi placentární rizikové faktory pro vznik IUGR se řadí placentární infarkty, placentární abrupce, poškození placenty nebo její nedostatečné vyvinutí (McCowan & Horgan, 2009). Valladares et al. (2009) udává, že může docházet k přímému poškození placenty při násilí na ženě a tím k oslabení její funkce.

Mezi fetální faktory patří infekce plodu (např. cytomegalovirus, rubeola aj.), poruchy metabolismu, genetické vady apod. (Smith, Murphy & Kandasamy, 2013).

3.2.3 Prenatální stres a kompenzační catch-up růst u SGA dětí

U dětí, které nevykazují patofyziologické změny (genetické poruchy, vývojové vady apod.), probíhá po narození intenzivní růst. U 85-90 % SGA dětí se objevuje růstové urychlení, tzv. kompenzační catch-up růst, kterým se snaží vyrovnat růstový deficit z prenatálního období. SGA děti jsou většinou schopné svůj růstový deficit vyrovnat již v prvních osmi měsících po porodu a do ukončení 2. roku života zaujímají výškové postavení v percentilové síti a rostou dle svého genetického růstového potenciálu. Pokud však SGA děti růstový deficit nevyrovnají, dále se prohlubuje a dospělá výška je bez léčby růstovým hormonem velice výrazně snížena. V průměru autoři uvádějí rozmezí zhruba 10-15 % SGA dětí u kterých se postnatální catch-up růst nedostaví a jejich výška zůstane nižší než -2 SD pro daný věk (Lebl & Krásničanová, 2007; Karlberg & Albertsson - Wikland, 1995; Hokken - Koelega et al., 1995).

Na základě studií, které zkoumaly vliv mateřského stresu na snížení porodní hmotnosti a délky lze odvodit mechanismus, kterým by mohlo být ovlivněno selhání kompenzačního catch-up růstu u dětí s SGA. Jak již bylo zmíněno mateřský stres (konkrétně nadprodukce glukokortikoidů procházející placentou k plodu) je schopný přeprogramovat regulaci HPA osy u plodu. Toto přeprogramování může způsobit větší náchylnost k retardaci růstu v postnatálním období. Cianfarani et al. (2002) zkoumal vliv změny programování HPA osy pod vlivem mateřského stresu u plodu. Zjistil u relativně malého vzorku IUGR dětí, které se narodily jako SGA, zvýšenou hladinou kortizolu v krevní plazmě. Dle autora tato zvýšená hladina kortizolu může být predispozicí pro větší šanci selhání kompenzačního catch-up růstu po narození. Další studie potvrdily zvýšené hladiny kortizolu u dětí s IUGR (narozených SGA), které byly prenatálně vystavené mateřskému stresu (Khashan et al., 2008; Goland et al., 1993). Avšak tyto studie nespojují zvýšenou hladinu kortizolu přímo se selháním postnatálního kompenzačního růstu.

3.2.4 Stres ve spojení se vznikem asymetrického či symetrického SGA

Mezi SGA dětmi můžeme rozlišit jedince s SGA_W (low birth weight), SGA_L (low birth length) a SGA_{WL} (low birth weight and length). SGA_{WL} se v diagnóze označuje jako symetrický typ, vyskytující se u 25 % SGA dětí. První dva – SGA_W a SGA_L se označují jako asymetrický typ a vyskytují se u 75 % SGA dětí. Asymetrický jedinec má nízkou porodní hmotnost, ale tělesná délka je téměř normální. V opačném případě může mít nízkou porodní délku a téměř normální porodní hmotnost (URL2).

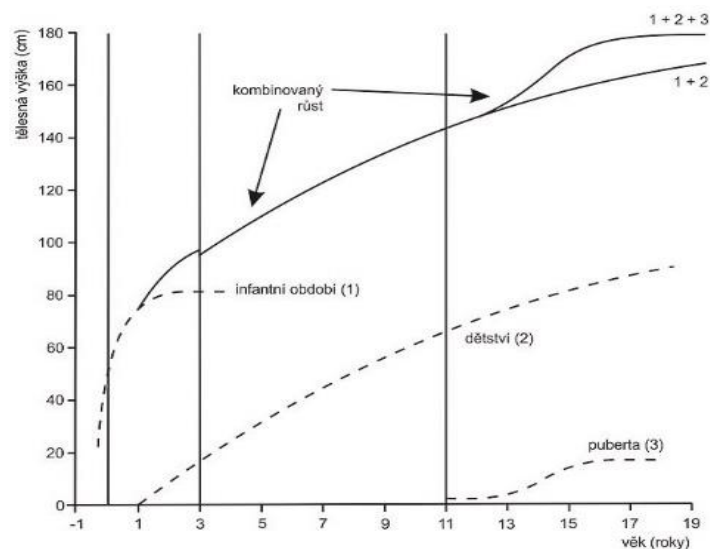
Nejsou uváděny konkrétní studie, které by spojovaly stres přímo se vznikem specifického typu SGA. Nicméně například Bolten et al. (2011) zkoumal spojení mezi nízkou porodní hmotností a délkou v závislosti na zvýšené hladině kortizolu u stresovaných matek. Došel k závěru, že hladina mateřského kortizolu má spojitost v 19 % s porodní hmotností a v 9 % s porodní délkou. Dále uvádí, že volný kortizol ve 2 a 3. trimestru je spojen se sníženou porodní hmotností, a zároveň ve 3. trimestru se sníženou porodní délkou. Zvýšené hladiny kortizolu však nekorelují s vnímaným stresem. Autor uvádí, že jsou možná dvě vysvětlení, proč v jeho studii stres nekoreluje se zvýšenými hladinami kortizolu. První odlišnost přičítá rozdílné metodice (PSS, PSQ dotazníky, rozdílné stresory). Jako druhý důvod uvádí, vysoké hladiny ranního slinného kortizolu, které jsou fyziologické a nelze je už zvýšit. Z tohoto důvodu by bylo dle autora objektivnější měřit odpolední hladiny kortizolu či celý diurnální rytmus. Autor zmiňuje, že vzhledem k předešlým studiím a uvedeným limitacím nelze vyloučit zvýšení kortizolu jako reakci na stres u gravidních matek.

Další studie, které se zabývaly spojením stresu s redukcí porodních parametrů, uváděly především stres ve spojení se sníženou porodní hmotností (Zhu et al. 2010; Rondo et al., 2003; Sable & Schild Wilkinson, 2000). Rondo et al. (2003) se zabýval vnímáním stresu během všech 3 trimestrů a zjistil prokazatelně spojitost mezi snížením porodní hmotnosti působením stresoru ve 2. a 3. trimestru, což by potvrzovalo i předešlé uváděné zjištění Bolten et al. (2011). Většina studií sleduje pouze jeden parametr - snížení porodní hmotnosti korelující se stresem. V konečném důsledku tedy nelze relevantně hodnotit a tvrdit, že je převažující vznik jednoho typu SGA nad jiným.

4 Působení stresu v postnatálním období na růst a vývoj dítěte

V postnatální období, působí stres na jedince přímo. Stresorem je pro dítě například disfunkční rodinné zázemí, šikana ve škole, odloučení od rodiny apod. Růst v postnatálním období je ovlivněn především geneticky (genetickým růstovým potenciálem), a to až z 80%. Zbýlé procento tvoří vliv environmentálních podmínek, mezi které se řadí socioekonomický status rodiny, výživa, zdravotní stav, pohybová aktivita dítěte a také psychosociální faktory (psychická a emocionální zátěž).

Růst v postnatálním období můžeme rozdělit dle Karlbergova ICP modelu na 3 období. Období infantilní (I), které začíná již ve druhé polovině nitroděložního života a vyznívá mezi 3. - 4. rokem života. Regulace růstu v tomto období je podobná jako v období prenatálním, hlavní regulační osou je stále nutriční osa glukóza – inzulín – IGF-I. Dětská komponenta (C) začíná před 1. rokem života dítěte a trvá až do ukončení růstu. Dominantní vliv na růst v tomto období má somatotropní osa: růstový hormon (GH) – IGF-I. Počátkem puberty je indukována komponenta – pubertální (P), během které se k somatotropní ose přidává vliv gonadálních hormonů. Gonadální hormony indukují urychlení růstu tzv. pubertální spurt (Lebl & Krásničanová, 2007; Karlberg et al., 1987). Kromě somatotropní a gonadální osy se v postnatálním růstu uplatňuje regulační vliv tyreoidální osy.



Obrázek 4 Karlbergův ICP model. Převzato z Lebl & Krásničanová (2007).

Stres a negativní emoce v postnatálním období způsobují změnu endokrinní regulace HPA osy, tj. hypotalamus – hypofýza - nadledviny, se kterou je úzce spojen vznik „psychosocial short stature“ (PSS) (Powell, Brasel & Blizzard, 1967). Postižené jsou většinou

děti bez adekvátní rodičovské péče (týrané, v dětských domovech apod.). Růstová restrikce vzniká v těchto případech kombinací dvou patofyziologických mechanismů – ovlivnění hormonální regulace, malnutrice. Následkem malnutrice a stresu vzniká selhání růstu, které se často popisuje pojmem tzv. “failure to thrive“ (FTT). Oba tyto pojmy (PSS, FTT) souvisí s poklesem růstové rychlosti, avšak každý má rozdílnou primární příčinu. U psychosociálně malé postavy je to především emoční deprivace a její odraz v hormonální regulaci s následným rozvojem malnutrice, u FTT je tomu naopak.

4.1 Vliv stresu na změny hormonální regulace

Stres je přes svou regulační adrenokortikotropní osu úzce svázán s regulačními osami postnatálního růstu. Stresová reakce přímo ovlivňuje růst přes inhibici sekrece hormonů hypotalamu a/nebo hypofýzy.

V případě chronického stresu u dětí je kortizol hlavní mediátor, jehož nadměrná koncentrace má inhibiční účinky, jak v etážích HPA osy tak přímo v tkáních, na které hormony uvolňované prostřednictvím HPA osy působí (Chrousos, 1998). Glukokortikoidy, které jsou uvolňovány v nadměrném množství při stresové reakci, mají přímý negativní účinek na růst. Působí přímo na kostní tkáň, tím že omezují její tvorbu snížením proliferace buněk a zbrzděním syntézy proteinů, kolagenů a hyaluronátu. Mimoto podporují zvýšené odbourávání kosti, způsobené stimulací osteoklastogeneze, čili tvorbou osteoklastů. Osteoklasty odbourávají kostní tkáň na úkor osteoblastů, jejichž množství je redukováno (Canalis & Dellany, 2002; Avioli, 1993).

Během stavu bez stresové reakce je sekrece kortizolu charakteristická diurnálním rytmem, kdy nejvyšší hodnoty byly naměřeny po probuzení a poté klesají až do pozdního odpoledne (Horrock et al., 1990). Děti, které jsou vystaveny stresu (například týrané, zanedbávané, v dětských domovech) mohou vykazovat abnormality v těchto hodnotách (Bruce et al., 2009; Kaufman et al., 1997). Bruce et al. (2009) našel snížené ranní hladiny kortizolu ve slinách u týraných dětí v pěstounské péči. Autor zmiňuje, že děti v pěstounské péči jsou často riziková skupina náchylnější na týrání, šikanu a zanedbávání. Avšak pěstounská péče může působit i jako pozitivní faktor – viz dále u dětí s PSS. Dále Kaufman et al. (1997) našel totéž snížení hladin ranního slinného kortizolu týraných emočně deprivovaných dětí. Naopak Halligan et al. (2004) našel extrémně zvýšené hladiny ranního kortizolu u dětí, které byly vychovávány matkami trpícími depresí. Obě zjištěné abnormality v diurnálním rytmu sekrece kortizolu autoři spojují s nesprávnou modulací HPA osy pod vlivem chronické expozice stresorů. Změna v diurnálním rytmu souvisí také s rozdílným

působením stresu. Pokud dochází k expozici akutních stresorů (například emoční deprivace) hladina kortizolu ve slinách v ranních hodinách výrazně stoupá (Halligan et al., 2004). Naopak pokud dochází k chronické expozici stresu, je funkce HPA osy oslabena a sekrece kortizolu je snížena (Bruce et al., 2009).

Mimo traumatizující zážitky, které působí během období dětství na HPA osu mohlo dojít už v prenatálním období k modulaci HPA osy následkem působení mateřského stresu (Davis et al., 2011). To může mít následky jak v dětství, tak v dospělosti. Například může docházet k selhání postnatálního catch-up růstu u SGA dětí (viz dříve). Dále mohou v dospělosti vznikat metabolické poruchy, deprese apod. (Entringer et al., 2009).

4.1.1 Somatotropní osa, růstové faktory a stres

Nejdůležitější regulační osou růstu v postnatální periodě je somatotropní osa GH (růstový hormon) a IGF-I (inzulínu podobný růstový faktor - I). GH a IGF-I dohromady zodpovídají za správný růst organismu (Hermanussen, 2013). GH není efektorový hormon růstu, ale reguluje růst přes produkci IGF-I. Účinky IGF-I ve vztahu k růstu jsou přímé, kdy IGF-I stimuluje mitotickou proliferaci chondrocytů v epifyzární růstové chrupavce a ta je zprostředkována přes regulaci proteoanabolických dějů v organismu dítěte (Spencer, 1991).

Nejvyšší etáže somatotropní osy se nachází v hypotalamu, kde se z ventromediálních a infundibulárních jader sekretuje GHRH (růstový hormon uvolňující hormon) a v para-/periventrikulárních jádrech somatostatin (SMS). SMS i GHRH ovlivňují sekreci a uvolňování GH v somatotropních buňkách adenohipofýzy (Barinaga et al., 1985). GHRH má stimulační účinky na somatotropní buňky v adenohipofýze oproti SMS, které působí inhibičně na uvolňování GH. GH má vliv na sekreci IGF-I v hepatocytech, epifyzální růstové ploténce a dalších tkáních. Sekrece IGF-I je regulována pomocí negativní zpětné vazby. Za fyziologických podmínek se GH váže na vazebné proteiny (GHBP), které snižují množství cirkulujícího volného GH (Hermanussen, 2013). IGF-I je stejně jako GH vázán na specifické vazebné proteiny - IGFBP. Nejvyšší afinitu vykazuje k IGFBP 3, jehož produkce v jaterních buňkách je regulována GH. (Hermanussen, 2013; Haspolat et al., 2007).

GH svou funkci plní prostřednictvím transmembranózního receptorů na plazmatické membráně buněk nebo prostřednictvím cytosolových receptorů (Hermanussen, 2013). Porucha GH receptorů je odpovědná za tzv. receptorovou rezistenci či insenzivitu k GH. Primárně je tato porucha nazvána Laronův syndrom a je spojena s vysokými hladinami GH (Laron, 2004), avšak byla navržena hypotéza možné spojitosti oslabení receptorů v tkáních s reverzním deficitem GH u dětí s PSS, které nereagují na léčbu GH (Blizard & Butalovic,

1992). Hypotéza bude více rozebrána v kapitole o mechanismech vzniku syndromu PSS u dětí.

Sekrece růstového hormonu má pulzní charakter, největšího vrcholu dosahuje během hlubokého spánku (Frenette, Lui & Cao, 2012; Jenšovský, Christiansen, & Lebl, 2000). Pokud byl jedinec vystaven stresu, a trpěl poruchou spánku nebo spánkovou deprivací, byla mu naměřena nízká hladina GH, která se po ustálení spánkového režimu navrátila do fyziologických hodnot (Vgontzas et al., 1999). Mimo spánku má na sekreci GH vliv výživa, v případě malnutrice dochází ke zvýšení sekrece GH. Zvýšení hladiny GH je zprostředkováno změnami hladin IGF-I, protože malnutrice sekreci IGF-I brzdí a snižuje se tak efekt zpětné vazby (Haspolat et al., 2007). Tento efekt můžeme pozorovat u dětí trpících anorexií, které mají hladiny IGF-I snižené (Galusca et al., 2012, Golden et al., 1994). Dále kromě spánku a výživy má na zvýšení sekrece GH vliv stres, námaha, hormony (estrogeny, ACTH) apod. Sekrece IGF-I je mimo GH také ovlivněna výživou, imunitním systémem (zánětlivé cytokiny produkci snižují), hladinou kortizolu a dalšími hormony.

Sekrece GH pod vlivem akutního stresu je nadměrně zvýšena (Casanueva et al., 1990). V případě působení stresu v dlouhodobém časovém měřítku je sekrece GH a IGF-I oslabena až inhibována. Například u dětí, které jsou emočně deprimované a trpí selháním růstu, hladiny GH a IGF-I jsou snižené (Narita et al., 2005). Při deficitu GH je IGF-I vždy snižené (příkladem mohou být právě děti s PSS) a při nadprodukcí GH je IGF-I vždy zvýšené. Což souvisí s regulací IGF-I pomocí negativní zpětné vazby. Nicméně normální hladiny IGF-I vylučují deficit GH, ale nízká hladina IGF - I nemusí znamenat deficit GH, protože s jejím snížením mohou souviset i jiné faktory (malnutrice, zánět atd.) (Goland et al., 1994). Chronické působení stresu může inhibovat somatotropní osu až na úrovni cílových receptorů v tkáních, kde následně dochází ke snížení senzitivity k působení GH či IGF-I (Chrousos, 1998).

4.1.2 Gonadální osa a stres

Gonadální hormony jsou uvolňované především v období puberty a aktivují přídatný růst - tzv. pubertální spurt. Tato aktivace je způsobena posílením sekrece GH a tím dochází ke zvýšení produkce IGF-I. Dále gonadální hormony zvyšují intenzitu mitotického dělení chondrocytů v růstových chrupavkách, tím ale vyčerpávají její proliferační potenciál a uzavírají růstové štěrby (Lebl & Krásničanová, 2009).

Po porodu vlivem přerušení působení placentárních hormonů probíhá pulzní sekrece gonadotropin – uvolňujícího hormonu (GnRH) z hypotalamu a tím zvyšování sekrece

gonadotropinů (FSH - folikulostimulační hormon, LH luteinizační hormon) v hypofýze. FSH a LH stimulují zvýšení koncentrace pohlavních hormonů (testosteronu a estrogeneru) do 3. měsíce. Poté dochází k poklesu až k nízkým hodnotám v dětství, kdy se uplatňuje suprese GnRH (Lebl & Krásničanová, 2007). Koncentrace gonadálních hormonů se znovu zvyšuje na počátku puberty spolu se zahájením činnosti gonád v období zvaném gonadarché (Lebl & Krásničanová, 2007; Zemel et al., 1986). U chlapců jsou gonadální hormony produkovány Leydigovými buňkami ve varlatech (testosteron) u dívek jsou produkovány v ovariích (estrogen) (Lebl & Krásničanová, 2007).

Vysoké koncentrace CRH a kortizolu jsou schopné inhibovat a modulovat funkci gonadální osy na mnoha úrovních. Během experimentálních studií na hlodavcích bylo zjištěno, že CRH potlačuje sekreci GnRH v hypotalamu (MacLusky, Naftolin & Leranth, 1988). Kortizol inhibuje sekreci GnRH v hypotalamu, uvolňování gonadotropinů (LH a FSH) v hypofýze, sekreci pohlavních hormonů a ovlivňuje senzitivitu receptorů v cílových tkáních pro gonadální hormony, dochází tedy k inhibici ve všech etážích gonadální osy (Chrousos, 1998).

U jedinců, kteří byli vystaveni nadměrnému fyzickému stresu (například vrcholoví sportovci) (Daly et al., 2002) a u dětí trpících anorexií nebo hladověním bylo zjištěno snížení počátečních hodnot gonadotropinů a gonadálních hormonů s následným opožděním puberty a zpomalením růstu (Galusca et al., 2012, Golden et al., 1994). Psychosociální stres může také způsobit supresi v etážích gonadální osy, jehož důsledkem je opoždění pubertálního vývoje se snížením růstové rychlosti. Zapletalová (2006) uvádí, že opožděný nástup puberty dohromady s opožděním růstu a kostním zráním, může indikovat závažné onemocnění nebo upozorňovat na týrané dítě. Toto potvrzuje i studie, která uvádí, že fyzicky týrané děti (dívky) mají opožděnou menarche (Boynton - Jarrett et al., 2013).

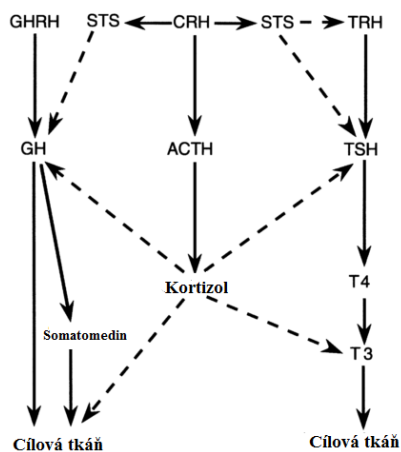
4.1.3 Tyreoidální osa a stres

Tyreoidální osa není hlavní regulátor růstu, přesto ji nelze opomíjet. Hormony štítné žlázy tyroxin (T4) a trijodtyronin (T3) zvyšují účinky somatotropní osy, regulují metabolismus a mají vliv na normální funkci, diferenciaci a vyzrání tkání v těle (Bassett & Williams, 2016).

Bassett & Williams (2016) podávají přehled o funkci a účinku tyreoidální osy. V hypotalamu se z paraventriculárních jader uvolňuje tyreotropin - uvolňující hormon (TRH), který působí na buňky adenohipofýzy. Adenohipofýza následně sekretuje tyreoidu - stimulující hormon (TSH), který působí na štítnou žlázu, jež sekretuje do krevního řečiště

tyroxin (T4) a trijodtyronin (T3).

Během dlouhodobé aktivace HPA osy při chronickém stresu může docházet k inhibici tyreoidální osy na několika úrovních, což se může nepřímo promítnout do negativního ovlivnění růstu dítěte. Jednak je inhibována produkce TSH v hypofýze, dále dochází k poklesu produkce T3 a k inhibici konverze méně aktivního T4 na aktivní T3, které probíhá v periferních tkáních. Inhibice tyreoidální osy probíhá na základě působení zvýšené koncentrace glukokortikoidů v krevní plazmě během stresové odpovědi (Helmreich et al., 2005). Následkem těchto procesů je snížení T3, jež je hlavním mediátorem dějů spojených s hormony štítné žlázy. Koncentrace T3 v krvi je spojena pozitivní vazbou s produkcí ghrelinu, který se podílí na koncentraci GH a tím na růstu (Kamegai et al., 2001). Lze tedy odvodit, že pokles koncentrace T3 snižuje stimulaci sekrece GH, a tím dojde k oslabení růstu. Dokládá to například snížení funkce štítné žlázy a nízké koncentrace tyreoidálních hormonů u dětí s psychosociální malou postavou (Narita et al., 2005) nebo u dětí s mentální anorexií (Galusca et al., 2012, Golden et al., 1994).



Obrázek 5 Schéma působení stresu – vliv ACTH osy na osu GH a TSH. Upraveno dle Chrousos (1998).

4.2 Vliv emočních a psychických faktorů na postnatální růst

Ve spojení se selháním růstu byl prokázán velký vliv prostředí, ve kterém dítě vyrůstá. Je známo že, kvalita emočních vztahů v dětství je schopná ovlivnit endokrinní funkce a následně růst (Powell, Brasel & Blizzard, 1967).

Myšlenka, že negativní emoce a psychologické stresory mohou negativně působit na organismus, byla zkoumána už od počátku 20. století. Bakwin (1949) uvedl, že nadměrná mortalita v sirotčincích v této době byla způsobena emoční deprivací. Emoční deprivace u novorozenců byla zapříčiněna deficitem fyzického kontaktu. Během dalších let byl tento

závěr rozveden celou řadou studií, které spojily emoční deprivaci z vnějšího prostředí s negativními výsledky u dětí, například snížením růstu a opožděním kognitivního vývoje (Jagtab et al., 2012; Kaufman et al., 1997; Powell, Brasel & Blizzard, 1967). Autoři se zabývají syndromem tzv. psychosociálně malé postavy (PSS), který jako první popsal Talbot et al. (1947). Dříve byl používán častěji název psychosociální dwarfismus, ale z etického hlediska bylo nahrazeno slovo „dwarfismus“. V medicíně se pojem PSS moc neujal, důvodem je především jeho vzácnost. Studie, které se jím zabývají, mohou být napadnuty z hlediska validity, kvůli nízkému počtu jedinců trpících tímto syndromem (často jsou uváděny pouze případové studie). Dále z důvodu nepřesností vznikajících při retrospektivním hodnocení. Proto je velice komplikované tento syndrom zkoumat a je nad ním mnoho otázek.

4.2.1 Definice a klasifikace psychosociálně malé postavy

V literatuře je uvedeno mnoho termínů, které popisují psychosociálně nízkou postavu například: „psychosocial dwarfism“, „litter digging syndrome“, „hospitalism“, „abandonism“, „reversible hyposomatotropism“ atd. Nebylo totiž nalezeno jednotné kritérium, kterým lze příčinu PSS diagnostikovat. (Muñoz-Hoyos et al. 2011). Je nutné znát široké spektrum údajů, které zahrnují auxologické parametry dítěte i rodičů, sociální faktory, zdravotní faktory, aby byla vyloučena organická příčina selhání růstu.

Obecně se uvádí, že psychosociálně malá postava je typem selhání růstu bez organické příčiny, které je způsobeno psychickou a emoční deprivací. Pokud je dítě z těchto podmínek odebráno a přemístěno jinam, jeho růst se spontánně navrátí do normálních hodnot.

Blizzard & Bulatovic (1992) klasifikovali PSS do 3 skupin. Typ I. je spojen se selháním růstu u dětí do dvou let, kde primární příčinou selhání růstu je malnutrice. Jako sekundární příčina je udávána emoční deprivace. Dále tyto děti vykazují buď normální nebo zvýšené hladiny GH. Typ II. je primárně spojen s emoční deprivací z nestabilního prostředí a dělí se na dva podtypy: II. A hyperfágní typ a II. B non-hyperfágní typ. Vznik obou dvou těchto subtypů je primárně spojen s negativním vlivem prostředí. II. A typ vykazuje reverzibilní snížení GH a nereaguje na léčbu GH. Dále je tento podtyp spojen se záchvatovým přejídáním, avšak nevykazuje abnormálně zvýšené BMI. Po odebrání z emočně deprimujících podmínek se projeví catch-up růst a návrat k fyziologickým hodnotám GH. Oproti II. B typu, který vykazuje normální hladiny GH. Pokud jsou tyto děti z negativního prostředí odebrány, nevykazují tak rapidní catch-up růst (popřípadě žádný) jako předešlá podskupina. Typ III. je spojen s anorektickými jídelními návyky a sekrece GH je v normě.

Tabulka 1 Klasifikace PSS dle Blizzard & Butalovic (1992) a Gohlke, Frazer & Stanhope (2002)

Klasifikace	Primární příčina	Catch-up růst po přemístění	GH/GH léčba	BMI
I.	Malnutrice	ANO	V normě nebo zvýšené/-	BMI v normě
II. A	Emoční deprivace	ANO	Deficit/nereaguje	BMI v normě
II. B	Emoční deprivace	Minimálně	V normě/-	BMI v normě
III.	Anorektické jídelní návyky	ANO	V normě/-	BMI v normě

Blizzard & Butalovic (1992) také shrnuli dosavadní poznatky o symptomech a laboratorních hodnotách, dle kterých se PSS dá diagnostikovat. Avšak udávají, že tyto údaje jsou velice rozmanité a každý jedinec vykazuje nesignifikantně odlišné symptomy. Všeobecně se dají rozdělit na behaviorální (abnormální vztah s rodiči, týrání a zanedbávání, kradení jídla, uzavřenost, pití z WC, poruchy spánku atd.) a auxologické (tělesná výška pod 3. percentilem, snížená růstová rychlost, opožděný kostní věk atd.) Při diagnostice se běžně odebírají GH a IGF - I, který jsou ve většině případů sníženy, ale není to pravidlem. Dále hormony štítné žlázy, jejichž abnormální sekrece je zaznamenána u případů PSS, ale není častá.

4.2.2 Mechanismus vzniku PSS

Už z heterogenity názvů PSS („psychosocial dwarfism“, „litter digging syndrome“, „hospitalism“, „abandonism“, „reversible hyposomatopism“ atd.) je patrné, že není určen komplexní mechanismus, zprostředkující vznik psychosociálně nízké postavy. Není zatím jasné, zda PSS vzniká jako následek malnutrice, endokrinní poruchy či má úplně jinou příčinu.

Převážná většina studií se zabývá vlivem poruchy endokrinní regulace na vzniku PSS. Powell, Brasel & Blizzard (1967) navrhli na základě výsledků klinické studie 13 dětí s PSS, že emoční deprivace u dětí s PSS je spojena s deficitem růstového hormonu, sekundárně s hypothyroidismem a opoždění růstu společně s deficitem GH je reverzibilní po změně prostředí. Následné studie potvrdily jejich zjištění a našly reverzibilní deficit GH u dětí s PSS (Mariani et al., 2010; Narita et al., 2005; Gohlke et al., 2002; Skuse et al., 1996). V klinické praxi je reverzibilní deficit GH klíčový pro určení diagnózy PSS. Kromě deficitu růstového hormonu byly u dětí s PSS prokázány snížené hladiny IGF-I (Mariani et al., 2010;

Narita et al., 2005), ACTH, melatoninu a β -endorfinu (Muñoz-Hoyos et al., 2011). Jejich hladiny se po odebrání z nestabilního prostředí navrací do fyziologických hodnot a dochází ke kompenzačnímu catch-up růstu. Při určování mechanismu vzniku PSS je právě tato samovolná reverzibilita hlavo lamem, který není zatím vyřešen.

Existuje hypotéza o mechanismu vzniku reverzibilního deficitu GH u dětí s PSS ve spojitosti s poruchou či absencí IV. fáze spánku s pomalými vlnami. Hypotéza byla navržena na základě informace, že v době pomalovlnného spánku dochází k nejvyšší pulzní sekreci růstového hormonu. Gulihauime et al. (1982) potvrdil tuto hypotézu při sledování 4 pacientů s PSS, kteří trpěli absencí IV. fáze pomalovlnného spánku a vykazovali reverzibilní deficit GH. Po přemístění pacientů z averzních podmínek narušení spánkového režimu zmizelo a hladiny GH se vrátily do fyziologických hodnot. Relevance této studie je narušena nízkým počtem zkoumaných jedinců vzhledem k populaci. Recentnější studie se už nezabývá dětmi s PSS, ale dětmi, které trpí deficitem GH a popisem jejich spánkového profilu pomocí EEG (Elektroencefalogram) (Verrillo et al., 2011). Výsledky EEG u pacientů ukazují spojení mezi deficitem GH a lehčím a kratším spánkem.

Více zkoumaná hypotéza přepokládá, že reverzibilní deficit GH je ve skutečnosti tkáňovou rezistencí k GH. Experimentální modely na hlodavcích prokázaly reverzibilní deficit GH u emočně deprimovaných mláďat, jehož hladina se analogicky, jako u klinických pokusů dětí s PSS, po přemístění do stabilnějšího prostředí vyrovnala. Kromě GH byla zkoumána i hladina ODC (ornitin dekarboxylázy), která je regulovaná hladinou GH a aktivita ODC v mozku a tkáních reflektuje růst a diferenciaci orgánů (Schanberg & Field, 1987; Kuhn & Schanberg, 1978). Obdobně se u těchto emočně deprimovaných mláďat a dětí s PSS krom revizního deficitu GH uplatňovala ztráta senzitivity k GH v tkáních. Emočně deprimovaná mláďata nereagovala na léčbu exogenním GH. Po následném navrácení k matce se tato rezistence vytratila. U dětí s PSS je prokázána neúčinná léčba růstovým hormonem a jediná optimální léčba je odebrání z averzních podmínek. Neúspěšná léčba GH je spojována s rezistencí na GH v tkáních. Rezistence k GH je udávána jako příčina vzniku PSS u dětí (Blizard & Butalovic, 1992; Mouridsen & Nielsen, 1990; Fraizer & Raillson, 1972). Aktuálnější studie mechanismus vzniku dětí s PSS nezkoumají, pouze udávají, že děti s PSS nereagují na léčbu exogenním GH (Jagtab et al. 2012; Gohlke, Frazer & Stanhope, 2002).

4.2.3 Kazuistika PSS

Většina studií souvisejících s PSS je kazuistická, protože tento fenomén je velice raritní. Avšak některé dlouhodobé studie zkoumají děti, které jsou emočně deprivované (týrání,

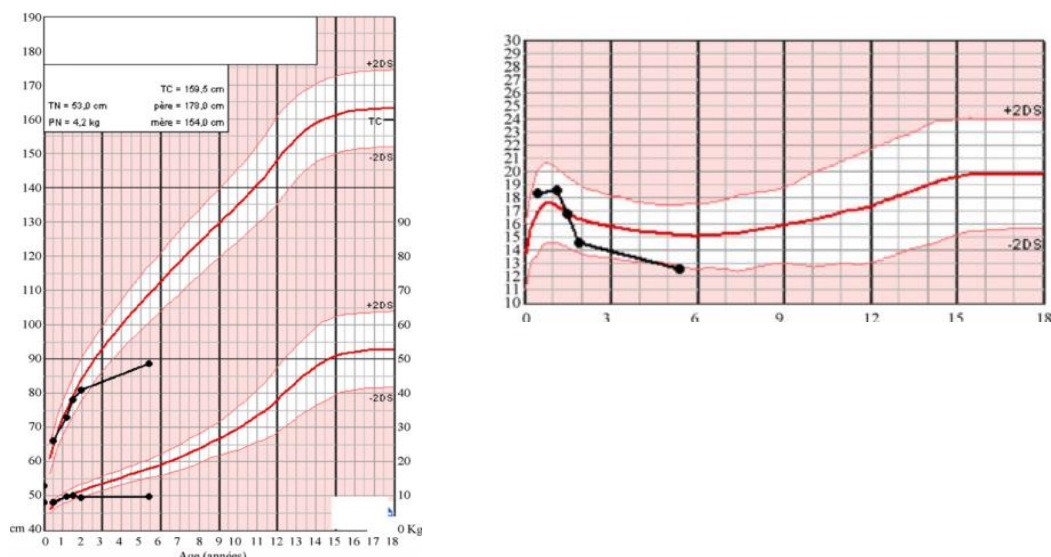
zanedbání, sexuální zneužívání aj.), ale nejsou diagnostikovány jako děti s PSS. Nicméně u nich byla prokázána snížená rychlost růstu, která se po odebrání z negativních podmínek samovolně navrátila k věkově normálním hodnotám (Miller et al. 2009; Gohlke, Frazer & Stanhope, 2004; Oliván, 2003), což splňuje jednu z podmínek diagnostiky PSS. Miller et al. (2009) zmiňuje, na základě jeho pozorování růstové kompenzace u emočně deprimovaných dětí, že je důležité uvádět věk a dobu, kterou dítě stráví v averzních podmínkách. Neboť čím delší dobu dítě stráví v nestabilním prostředí, tím se závažnost selhání růstu prohlubuje a kompenzační catch-up růst je méně účinný.

Dlouhodobých studií dětí s PSS je velice málo, příkladem jsou studie sledující děti PSS a jejich kompenzační catch-up růst po odebrání z averzních podmínek (Gohlke, Frazer & Stanhope, 2004; Gohlke & Stanhope, 2002). Výsledky studií potvrzují již předešlá zjištění, a to, že u dětí proběhne kompenzační catch-up růst po odebrání z nestabilního prostředí.

Narita et al. (2005) uvádí kazuistiku 4,5 letého chlapce s Downovým syndromem. U dětí s tímto syndromem je charakteristický malý tělesný vzrůst spojovaný například s poruchou tyreoidální osy (Aburawi et al., 2015). V případě této kazuistiky bylo opoždění velice rapidní a příznačné pro psychosociálně malou postavu. Diagnostika PSS byla podpořena sníženými hodnotami IGF-I a TSH, které se po odebrání od matky navrátily k fyziologickým hodnotám. Reverzibilní navrácení IGF-I a růstu je charakteristickým rysem pro PSS.

Zajímavým a poměrně častým případem jsou děti s PSS typu II. A, spojeném s hyperfagií, neboli záchvatovým přejídáním jídla. Tímto syndromem se zabývá kazuistická studie Jagtab et al. (2012), kde byla pacientem 5,5letá dívka, jejíž selhání růstu bylo způsobeno emoční deprivací ve vztahu k nevlastní matce. Její výška byla pod 3. percentilem a hladiny GH snížené. Vykazovala abnormální jídelní návyky a chování - kradla jídlo ostatním spolužákům, z odpadkových košů atd. Přes zvýšený apetit byl její BMI v normě. Během hospitalizace byla neúspěšně léčena pomocí růstového hormonu. Následně bylo doporučeno přemístění dítěte z nestabilního domácího prostředí do pěstounské péče, což otec odmítl a nechal dívku v péči psychiatrů.

Podobný případ popisuje kazuistika 5leté dívky, která dosahovala růstu 3,5leté. Toto zpomalení způsobovala emoční deprivace ze vztahu mezi matkou a dítětem. Vykazovala snížené hladiny IGF-I a GH. Kromě emoční deprivace iniciovaly vznik PSS i špatné jídelní návyky. Po eliminaci negativních faktorů a hospitalizaci se růst i hladiny IGF-I a GH spontánně normalizovaly (Mariani et al., 2010).



Obrázek 6 a 7 Růstový profil dívky s psychosociálně podmíněnou růstovou restrikcí. Převzato z Mariani et al. (2010).

4.3 Výživa, růst a stres

Genetické predispozice samy o sobě nestačí ke správnému růstu, nezbytná je také adekvátní výživa. Nesprávné stravovací návyky mají na organismus prokazatelně negativní vliv. Například malnutrice nebo přejídání narušuje hormonální rovnováhu v těle dítěte. Konkrétně obezita narušuje správné vylučování inzulínu (Hotamisligil et al., 1993), v případě malnutrice dochází ke zpomalení až zastavení růstu snížením sekrece IGF-I (Galusca et al., 2012; Haspolat et al., 2007). Malnutrice je převážně spojována se zeměmi třetího světa a/nebo s nízkým socioekonomickým statusem.

Ve vyspělých zemích může k malnutrici a následnému selhání růstu docházet z rozmanitých příčin, které se dříve klasifikovaly do dvou skupin: selhání růstu s organickou příčinou (např. systémová onemocnění, metabolické poruchy, poruchy absorpce nutrietů atd.) a selhání bez organické příčiny (např. stres, emoční deprivace, zanedbání atd.) Avšak Wells (2002) uvádí, že toto rozdělení není relevantní, protože obě skupiny (kategorie) spolu navzájem souvisí.

V infantilním období má výživa nezastupitelnou roli. Dokládá to zjištění Wells & Davies (1998), kteří zjistili, že v 6 týdnu po porodu tvoří energie spotřebovaná na růst 1/3, zatímco v 2. roce života už jsou to pouze 3 %. Novorozenec přijímá živiny především kojením, které utváří i emoční vazbu s matkou. Při nesprávné technice kojení může docházet k nedostatečné absorpci živin z mateřského mléka, především deficitu esenciálních mastných kyselin důležitých pro zrání CNS a mimo insuficientního přísunu nutrietů i k nedostatku psychosociální a emoční stimulace. U novorozence vzniká větší riziko rozvoje kognitivního

deficitu a selhání růstu (Schneidrová, 2007).

Mnoho autorů selhání růstu způsobené malnutricí a sekundárně z emoční deprivace v raném období popisuje pojmem „failure to thrive“(FTT). Dle klasifikace PSS se člení failure to thrive jako typ I. Mimo malnutrice a emoční deprivace z neadekvátní rodinné péče se často udává i podíl působení organické příčiny na vzniku FTT (Skuse, 1993). FTT je často podceňován, protože v medicíně nebyl prozatím uznán jako platná diagnóza, ale pouze jako popis stavu selhání růstu. Často je totiž odhalena jeho organická příčina a lze ho dle ní diagnostikovat až sekundárně. Je důležité uvést, že pokud není FTT odhalen včas a adekvátně léčen má dlouhodobé následky z hlediska zpomalení růstové rychlosti (Drewett et al., 1999) a opoždění vývoje mozku (kognitivních schopností) (Skuse, Wolke & Reilly, 1992). Dokonce některé studie uvádí, že může mít podíl na snížení IQ dítěte (Corbett et al, 1996). Pokud je syndrom odhalen, aplikuje se nutriční intervence, vedoucí k zvýšení přísunu nutrientů a tím nárůstu hmotnosti dítěte. Kromě nutriční intervence je navrhovanou adekvátní léčbou i odebrání z nestabilních podmínek (Skuse, 1993; Blizard & Butalovic, 1992). Schneidrová (2007) uvádí, že FTT neboli celková podvýživa a následné selhání růstu je v našich podmínkách raritou spojenou například s dětmi, které jsou v kojeneckém věku krmené veganskou stravou.

Dalším exponovaným obdobím s výraznými nároky na výživu je puberta. Růstový spurt a intenzivní vývojové procesy představují vysoké nároky nejen na energetický příjem, ale také na příjem stavebních prvků organismu, jako jsou bílkoviny, minerály a vitamíny. Expozice stresu v tomto období často vyvolává nadměrné přejídání či naopak hladovění, které vyústí v poruchu příjmu potravy, mentální anorexii nebo bulimii. Poruchy příjmu potravy (PPP) jsou v období puberty vždy spojené s výrazným zpomalením růstové rychlosti díky snížené funkci somatotropní osy (snížení IGF-I) (Galusca et al., 2012; Golden et al., 1994), dochází i k alteraci sexuální maturace a kostního věku.

V neposlední řadě je důležité zmínit chronickou aktivaci vegetativního systému, způsobenou katecholaminy, jež má negativní dopad na funkci hladké svaloviny gastrointestinálního traktu. Chronická expozice stresu, především týrání, je v tomto případě spouštěčem projevů syndromu dráždivého tračníku u dětí (Kendall-Tackett, 2000), který souvisí se špatnou funkčností střevní motility a častým průjmem. Dlouhodobé projevy syndromu dráždivého tračníku způsobují snížení resorpci živin, která vede k rozvoji malnutričních příznaků, které se odrazí i ve zpomalení růstu a opoždování biologického vývoje.

5 Závěr

Stres, který je součástí dnešního života působí negativně na zdravotní a psychický stav člověka. Expozice stresorům se nevyhýbá ani dětem a adolescentům. Přitom silná a/nebo dlouhotrvající psychická a emocionální deprivace dítěte může ovlivnit jeho celkový vývoj, včetně růstu a zdravotního stavu. Hlavním záměrem bakalářské práce bylo shrnout dostupné poznatky o vlivu psychosociálních a emočních faktorů na růst a vývoj dítěte.

Expozice stresorům začíná mnohdy již v prenatálním věku, kdy je plod vystaven stresu, působícím na organismus matky. Mateřský stres je v schopen snížit expresi enzymu 11 β – hydroxysteroid - dehydrogenázy typu 2 produkovaného placentou, který je bariérou pro nadměrné koncentrace glukokortikoidů z vnitřního prostředí matky. Dále může pod vlivem mateřského stresu docházet k extrémnímu navýšení placentárního CRH, jehož nadměrné hladiny mohou negativně ovlivnit činnost HPA osy plodu. Mateřský stres působí vasokonstrikčně na pupečnickovou žílu, a tím sníží přísun kyslíku a nutrietů k plodu. Patofyziologie zmíněných stresových mechanismů jsou spojené s rizikem vzniku růstové retardace. Výsledkem prenatální růstové deprivace je narození SGA/IUGR dětí, u kterých nelze signifikantně hodnotit specifický vznik asymetrického či symetrického typu SGA v závislosti na expozici psychosociálního stresu. Následkem modulace funkce plodové HPA osy působením chronické expozice mateřského stresu mohou být SGA děti náchylnější k selhání postnatálního kompenzačního catch-up růstu a rozvoji progresivní růstové retardace.

V postnatálním období je dítě ovlivněno nejsilněji nestabilním rodinným prostředím, ve kterém vyrůstá. Emoční deprivace a psychosociální stresory působí inhibičně v etážích regulačních os růstu (somatotropní, gonadální a tyreoidální) a také posilují efekt malnutrice. Výsledkem poruchy endokrinního systému způsobené emoční deprivací je psychosociálně malá postava. K jejím charakteristickým rysům patří reverzibilní deficit GH, který se po odebrání z averzních podmínek spolu s růstem normalizuje. Hypotéza vzniku reverzibilního deficitu GH u dětí s PSS je spojována s poruchou spánku nebo rezistencí k růstovému hormonu způsobenou oslabením senzitivity receptorů v tkáních.

Emoční a psychická stabilita v dětském a adolescentním věku je zásadní prevencí před negativním ovlivněním růstu a vývoj dítěte a před vznikem zdravotních komplikací v pozdějším věku. To zajišťuje primárně funkční a stabilní rodinné prostředí, ve kterém dítě vyrůstá.

6 Seznam použité literatury

- Aburawi, E. H., Nagelkerke, N., Deeb, A., Abdulla, S., & Abdulrazzaq, Y. M. (2015). National Growth Charts for United Arab Emirates Children With Down Syndrome From Birth to 15 Years of Age. *Journal of Epidemiology*, 25(1), 20.
- Appleton, A. A., Armstrong, D. A., Lesueur, C., Lee, J., Padbury, J. F., Lester, B. M., & Marsit, C. J. (2013). Patterning in placental 11-B hydroxysteroid dehydrogenase methylation according to prenatal socioeconomic adversity. *PloS one*, 8(9), e74691.
- Avioli, L. V. (1993). Glucocorticoid effects on statural growth. *Rheumatology*, 32(suppl 2), 27-30.
- Bakwin, H. (1949). Emotional deprivation in infants. *The Journal of pediatrics*, 35(4), 512-521.
- Barinaga, M., Bilezikjian, L. M., Vale, W. W., Rosenfeld, M. G., & Evans, R. M. (1985). Independent effects of growth hormone releasing factor on growth hormone release and gene transcription.
- Bassett, J. D., & Williams, G. R. (2016). Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. *Endocrine reviews*, 37(2), 135-187.
- Battaglia F. C., & Lubchenco L. O. (1967) A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*; 71: 159.
- Behan, D. P., Khongsaly, O., Liu, X. J., Ling, N., Goland, R. Nasman, B. & De Souza, E. B. (1996). Measurement of corticotropin-releasing factor (CRF), CRF-binding protein (CRF-BP), and CRF/CRF-BP complex in human plasma by two-site enzyme-linked immunoabsorbant assay. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(7), 2579-2586.
- Bellotti, M., Pennati, G., De Gasperi, C., Bozzo, M., Battaglia, F. C. & Ferrazzi, E. (2004). Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology*, 190(5), 1347-1358.
- Blizzard, R. M & Bulatovic, A., (1992). Psychosocial short stature: a syndrome with many variables. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 6, 687–712.
- Bolt, R. J., Van Weissenbruch, M. M., Lafeber, H. N., & Delemarre-van de Waal, H. A. (2001). Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatric pulmonology*, 32(1), 76-91.
- Bolten, M. I., Wurmser, H., Buske-Kirschbaum, A., Papoušek, M., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. (2011). Cortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight. *Archives of women's mental health*, 14(1), 33-41.
- Boynton-Jarrett, R., Wright, R. J., Putnam, F. W., Hibert, E. L., Michels, K. B., Forman, M. R., & Rich-Edwards, J. (2013). Childhood abuse and age at menarche. *Journal of Adolescent Health*, 52(2), 241-247.
- Bro-Rasmussen, F., Buus, O., & Trolle, D. (1962). Ratio cortisone/cortisol in mother and infant at birth. *Acta endocrinologica*, 40(4), 579-583.
- Browne, V. A., Julian, C. G., Toledo-Jaldin, L., Cioffi-Ragan, D., Vargas, E., & Moore, L. G. (2015). Uterine artery blood flow, fetal hypoxia and fetal growth. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 370(1663), 20140068.
- Bruce, Jacqueline, Philip A. Fisher, Katherine C. Pears, & Seymour Levine. (2009). Morning Cortisol Levels in Preschool-Aged Foster Children: Differential Effects of Maltreatment Type. *Developmental Psychobiology* 51(1):14–23.

- Campbell, S. & Thoms, A. (1977). Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol*; 84 (3): 165-174
- Campbell, E. A., Linton, E. A., Wolfe, C. D. A., Scraggs, P. R., Jones, M. T., & Lowry, P. J. (1987). Plasma Corticotropin-Releasing Hormone Concentrations During Pregnancy and Parturition*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64(5), 1054-1059.
- Canalis, Ernesto, & Anne M. Delany (2002). Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Annals of the New York Academy of Sciences* 966.1, 73-81.
- Carr, B. R., Parker, C. R., Madden, J. D., MacDonald, P. C., & Porter, J. C. (1981). Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 139(4), 416-422
- Casanueva, F. F., Burguera, B., Muruais, C., Dieguez, C. (1990). Acute Administration of Corticoids: A New and Peculiar Stimulus of Growth Hormone Secretion in Man*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 70(1), 234-237.
- Cianfarani, Stefano, Caterina Geremia, Carolyn D. Scott, and Daniela Germani. (2002). Growth, IGF System, and Cortisol in Children with Intrauterine Growth Retardation: Is Catch-up Growth Affected by Reprogramming of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis? *Pediatric research* 51(1):94-99.
- Corbett, S. S., Drewett, R. F., & Wright, C. M. (1996). Does a fall down a centile chart matter? The growth and developmental sequelae of mild failure to thrive. *Acta Paediatrica*, 85(11), 1278-1283.
- Daly, R. M., Bass, S., Caine, D., Howe, W. (2002). Does training affect growth? Answers to common questions. *The Physician and sportsmedicine*, 30(10), 21-29.
- Davis, Elysia Poggi, Laura M. Glynn, Feizal Waffarn, and Curt a Sandman. (2011). Prenatal Maternal Stress Programs Infant Stress Regulation. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 52(2):119-29.
- Dejin-Karlsson, E., & Östergren, P. O. (2003). Psychosocial factors, lifestyle, and fetal growth. *The European Journal of Public Health*, 13(3), 210-217.
- Drewett, Robert F., Sally S. Corbett, and Charlotte M. Wright. (1999): Cognitive and educational attainments at school age of children who failed to thrive in infancy: a population-based study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 40.4, 551-561.
- Entringer, Sonja, Robert Kumsta, Dirk H. Hellhammer, Pathik D. Wadhwa, and Stefan Wüst. (2009). Prenatal Exposure to Maternal Psychosocial Stress and HPA Axis Regulation in Young Adults. *Hormones and Behavior* 55(2):292-98.
- Ferrazzi, E., Rigano, S., Bozzo, M., Bellotti, M., Giovannini, N., Galan, H., & Battaglia, F. C. (2000). Umbilical vein blood flow in growth-restricted fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 16(5), 432-438.
- Frasier, S. D., & Rallison, M. L. (1972). Growth retardation and emotional deprivation: Relative resistance to treatment with human growth hormone. *The Journal of pediatrics*, 80(4), 603-609.
- Frenette, E., Lui, A., & Cao, M. (2012). Neurohormones and sleep. *Vitam Horm*, 89, 1-17.
- Fried, G., & Thoresen, M. (1990). Effects of neuropeptide Y and noradrenaline on uterine artery blood pressure and blood flow velocity in the pregnant guinea-pig. *Regulatory peptides*, 28(1), 1-9.

- Galusca, B., Leca, V., Germain, N., Frere, D., Khalfallah, Y., Lang, F., & Estour, B. (2012). Normal inhibin B levels suggest partial preservation of gonadal function in adult male patients with anorexia nervosa. *The journal of sexual medicine*, 9(5), 1442-1447.
- Giudice, L. C., de Zegher, F., Gargosky, S. E., Dsupin, B. A., De Las Fuentes, L., Crystal, R. A., ... & Rosenfeld, R. G. (1995). Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(5), 1548-1555.
- Gohlke, B. C., & Stanhope, R. (2002). Final height in psychosocial short stature: is there complete catch-up?. *Acta Paediatrica*, 91(9), 961-965.
- Gohlke, B. C., Frazer, F.L., & Stanhope, R. (2002). Body Mass Index and Segmental Proportion in Children with Different Subtypes of Psychosocial Short Stature. *European Journal of Pediatrics* 161(5):250–54.
- Gohlke, B. C., Frazer, F. L., & Stanhope, R. (2004). Growth hormone secretion and long-term growth data in children with psychosocial short stature treated by different changes in environment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 17(4), 637-644.
- Goland, R. S., Jozak, S., & Conwell, I., (1994). Placental corticotropin-releasing hormone and the hypercortisolism of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 171.5 : 1287-1291.
- Goland, R. S., Jozak, S. Warren, W. B., Conwell, I. M., Stark, R. I., & Tropper, P. J. (1993). Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77(5), 1174-1179.
- Golden, N. H., Kreitzer, P., Jacobson, M. S., Chasalow, F. I., Schebendach, J., Freedman, S. M., & Shenker, I. R. (1994). Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa. *The Journal of pediatrics*, 125(4), 655-660.
- Graignic-Philippe, R., J. Dayan, S. Chokron, a-Y. Jacquet, & S. Tordjman. (2014). Effects of Prenatal Stress on Fetal and Child Development: A Critical Literature Review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 43:137–62.
- Guillaume, A., Benoit, O., Gourmelen, M., & Richardet, J. M. (1982). Relationship between sleep stage IV deficit and reversible HGH deficiency in psychosocial dwarfism. *Pediatric research*, 16(4), 299-303.
- Halligan, S. L., Herbert, J., Goodyer, I. M., & Murray, L. (2004). Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biological psychiatry*, 55(4), 376-381.
- Haspolat, K., Ece, A., Gürkan, F., Atamer, Y., Tutanç, M., & Yolbaş, İ. (2007). Relationships between leptin, insulin, IGF-1 and IGFBP-3 in children with energy malnutrition. *Clinical biochemistry*, 40(3), 201-205.
- Helmreich, D. L., Parfitt, D. B., Lu, X. Y., Akil, H., & Watson, S. J. (2005). Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. *Neuroendocrinology*, 81(3), 183-192.
- Hermanussen M (Ed) (2013) Auxology. Studying Human Growth and Development. Schweizerbart Science Publishers, Stuttgart.
- Himes, K. P., and Hyagriv N. Simhan. (2011) Plasma corticotropin-releasing hormone and cortisol concentrations and perceived stress among pregnant women with preterm and term birth. *American journal of perinatology* 28.6 : 443-448.

- Hobel, C. J., Dunkel-Schetter, C., Roesch, S. C., Castro, L. C., & Arora, C. P. (1999). Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*, *180*(1), S257-S263.
- Hokken-Koelega, A. C. S., De Ridder, M. A. J., Lemmen, R. J., Den Hartog, H., Keizer-Schrama, S. D. M., & Drop, S. L. S. (1995). Children Born Small for Gestational Age: Do They Catch Up? *Pediatric research*, *38*(2), 267-271.
- Hotamisligil, Gökhan S., Narinder S. Shargill, Bruce M. Spiegelman. (1993). Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science* *259*(5091):87–91.
- Huizink AC. (2000). Prenatal Stress and Its Effect of Infant Development. Academic t. University Utrecht , The Netherlands.
- Chrousos, G. P. (1998). Stressors, Stress, and Neuroendocrine Integration of the Adaptive Response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture." *Annals of the New York Academy of Sciences* *851*(February):311–35.
- Jagtap, V. S., Sarathi, V., Lila, A. R., Bukan, A. P., Bandgar, T., Menon, P., & Shah, N. S. (2012). Hyperphagic short stature: a case report and review of literature. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, *16*(4), 624.
- Jenšovský, J., Christiansen, J. S., & Lebl, J. (2000). *Růstový hormon*. Galén.
- Kamegai, J., Tamura, H., Ishii, S., Sugihara, H., & Wakabayashi, I. (2001). Thyroid hormones regulate pituitary growth hormone secretagogue receptor gene expression. *Journal of neuroendocrinology*, *13*(3), 275-278.
- Kammerer, M., Adams, D., Von Castelberg, B., Glover, V. (2002). Pregnant women become insensitive to cold stress. *BMC pregnancy and childbirth*, *2*(1), 8.
- Karlberg, J., & Albertsson-Wikland, K. (1995). Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatric research*, *38*(5), 733-739.
- Karlberg, J., Engström, I., Karlberg, P., & Fryer, J. G. (1987). Analysis of linear growth using a mathematical model. *Acta Paediatrica*, *76*(3), 478-488.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Perel, J., Dahl, R. E., Moreci, P., Nelson, B., ... & Ryan, N. D. (1997). The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children. *Biological psychiatry*, *42*(8), 669-679.
- Kendall-Tackett, K. A. (2000). Physiological correlates of childhood abuse: chronic hyperarousal in PTSD, depression, and irritable bowel syndrome. *Child abuse & neglect*, *24*(6), 799-810.
- Kessler, J., Rasmussen, S., Godfrey, K., Hanson, M., & Kiserud, T. (2009). Fetal growth restriction is associated with prioritization of umbilical blood flow to the left hepatic lobe at the expense of the right lobe. *Pediatric research*, *66*(1), 113-117.
- Khashan, A. S., McNamee, R., Abel, K. M., Pedersen, M. G., Webb, R. T., Kenny, L. C., & Baker, P. N. (2008). Reduced infant birthweight consequent upon maternal exposure to severe life events. *Psychosomatic Medicine*, *70*(6), 688-694.
- Khong, T. Y., Wolf, F. D., Robertson, W. B., & Brosens, I. (1986). Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *93*(10), 1049-1059.
- Kiserud, T., Rasmussen, S., & Skulstad, S. (2000). Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *American journal of obstetrics and gynecology*, *182*(1), 147-153.

- Kniss, D. A., Shubert, P. J., Zimmerman, P. D., Landon, M. B., & Gabbe, S. G. (1994). Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *The Journal of reproductive medicine*, 39(4), 249-256.
- Kramer, M. S., Lydon, J., Séguin, L., Goulet, L., Kahn, S. R., McNamara, H., ... & Meaney, M. J. (2009). Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *American journal of epidemiology*, kwp061.
- Kuhn, C. M., & Schanberg, S. M. (1978). Selective depression of serum growth hormone during maternal deprivation in rat pups. *Science*, 201(4360), 1034-1036.
- Laron, Z. (2004). Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958–2003. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(3), 1031-1044. stress hormones. *American journal of epidemiology*, kwp061
- Lawrence, E. J. (2006). PART 1: A MATTER OF SIZE: EVALUATING THE GROWTH-RESTRICTED NEONATE. *Advances in Neonatal Care*, 6(6), 313-322.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). Stress, appraisal, and coping. *Springer publishing company*.
- Lebl, J. & Krásničanová, H. (2007) Vývoj lidského jedince od narození do dospělosti. In Lebl, J., Provazník, K., Hejčmanová, L. et al. *Preklinická pediatrie*. 2.vyd.Praha: Galén s. 7-21.
- Lin, C. C., & Santolaya-Forgas, J. (1998). Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstetrics & Gynecology*, 92(6), 1044-1055.
- MacLusky, N. J., Naftolin, F., & Leranath, C. (1988). Immunocytochemical evidence for direct synaptic connections between corticotrophin-releasing factor (CRF) and gonadotrophin-releasing hormone (GnRH)-containing neurons in the preoptic area of the rat. *Brain research*, 439(1), 391-395.
- Mairesse, J., Lesage, J., Breton, C., Bréant, B., Hahn, T., Darnaudéry, M. & Maccari, S. (2007). Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(6), E1526-E1533
- Mariani, A., Chalies, S., Jeandel, C., & Rodière, M. (2010). [Psychosocial dwarfism, a reality: Case report]. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 17(5), 486-490.
- Marsit, C. J., Maccani, M. A., Padbury, J. F., & Lester, B. M. (2012). Placental 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioral outcome. *PLoS one*, 7(3), e33794.
- McCowan, L., & Horgan, R. P. (2009). Risk factors for small for gestational age infants. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 23(6), 779-793.
- McLean, M., & Smith, R. (1999). Corticotropin-releasing hormone in human pregnancy and parturition. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 10(5), 174-178.
- Miller, B. S., Kroupina, M. G., Iverson, S. L., Mason, P., Narad, C., Himes, J. H., ... & Petryk, A. (2009). Auxological evaluation and determinants of growth failure at the time of adoption in Eastern European adoptees. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 22(1), 31-40.
- Moshiri, M., & Rothberger, S. (2011). Fetal growth abnormalities. *Ultrasound Clinics*, 6(1), 57-67.
- Mouridsen, S. E., & Nielsen, S. (1990). Reversible somatotropin deficiency (psychosocial dwarfism) presenting as conduct disorder and growth hormone deficiency. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 32(12), 1093-1098.

- Munck, A., & NÁRAY-FEJES-TÓTH, A. (1994). Glucocorticoids and stress: permissive and suppressive actions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 746(1), 115-130.
- Muñoz-Hoyos, A., Molina-Carballo, A., Augustin-Morales, M., Contreras-Chova, F., Naranjo-Gómez, A., Justicia-Martínez, F., & Uberos, J. (2011). Psychosocial dwarfism: psychopathological aspects and putative neuroendocrine markers. *Psychiatry research*, 188(1), 96-101.
- Narita, Ayuko, Ikuko Takahashi, Satoko Tsuchida, and Atsuko Noguchi. 2005. "Psychosocial Dwarfism : A Case Report." 14(Suppl 24):43–46.
- O'Donnell, K. J., Jensen, A. B., Freeman, L., Khalife, N., O'Connor, T. G., & Glover, V. (2012). Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 β -HSD2. *Psychoneuroendocrinology*, 37(6), 818-826.
- Oliván, G. (2003). Catch-up growth assessment in long-term physically neglected and emotionally abused preschool age male children. *Child abuse & neglect*, 27(1), 103-108
- Peña, C. J., Monk, C., & Champagne, F. A. (2012). Epigenetic effects of prenatal stress on 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 in the placenta and fetal brain. *PLoS one*, 7(6), e39791.
- Petraglia, F., Tabanelli, S., Galassi, M. C., Garuti, G. C., Mancini, A. C., Genazzani, A. R., & Gurrupide, E. (1992). Human decidua and in vitro decidualized endometrial stromal cells at term contain immunoreactive corticotropin-releasing factor (CRF) and CRF messenger ribonucleic acid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74(6), 1427-1431.
- Petraglia, F., Florio, P., Nappi, C., & Genazzani, A. R. (1996). Peptide Signaling in Human Placenta and Membranes: Autocrine, Paracrine, and Endocrine Mechanisms*. *Endocrine Reviews*, 17(2), 156-186.
- Popovici, R. M., Lu, M., Bhatia, S., Faessen, G. H., Giaccia, A. J., & Giudice, L. C. (2001). Hypoxia Regulates Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 1 in Human Fetal Hepatocytes in Primary Culture: Suggestive Molecular Mechanisms for in Utero Fetal Growth Restriction Caused by Uteroplacental Insufficiency 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(6), 2653-2659.
- Powell, G. F., Brasel, J. A., & Blizzard, R. M. (1967). Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism: clinical evaluation of the syndrome. *New England Journal of Medicine*, 276(23), 1271-1278.
- Ranabir, S., & Reetu, K. (2011). Stress and hormones. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 15(1), 18.
- Rigano, S., Bozzo, M., Ferrazzi, E., Bellotti, M., Battaglia, F. C., & Galan, H. L. (2001). Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 185(4), 834-838.
- Robinson, B. G., Emanuel, R. L., Frim, D. M., & Majzoub, J. A. (1988). Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(14), 5244-5248.
- Rondo, P. H. C., Ferreira, R. F., Nogueira, F., Ribeiro, M. C. N., Lobert, H., & Artes, R. (2003). Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *European journal of clinical nutrition*, 57(2), 266-272.
- Rosenberg, A. (2008). The IUGR newborn. In *Seminars in perinatology* (Vol. 32, No. 3,
- Rosenfeld, C. R., & West, J. (1977). Circulatory response to systemic infusion of norepinephrine in the pregnant ewe. *American journal of obstetrics and gynecology*, 127(4), 376-383.
- Sable, M. R., & Wilkinson, D. S. (2000). Impact of perceived stress, major life events and pregnancy attitudes on low birth weight. *Family planning perspectives*, 288-294.

- Sandman, C. A., Glynn, L., Schetter, C. D., Wadhwa, P., Garite, T., Chicz-DeMet, A., & Hobel, C. (2006). Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental corticotropin releasing hormone (CRH): priming the placental clock. *Peptides*, 27(6), 1457-1463.
- Schanberg, S. M., & Field, T. M. (1987). Sensory deprivation stress and supplemental stimulation in the rat pup and preterm human neonate. *Child development*, 1431-1447.
- Schneidrová, D. (2007) Poruchy z výživy u dětí a mladistvých. In Lebl, J., Provazník, K., Hejčmanová, L. et al. *Preklinická pediatrie*. 2.vyd.Praha: Galén s. 55-59.
- Seyle, H. (1973). HansSeiye The Evolution Concept of the Stress. *Society*.
- Skuse, D (1993) Identification and management of problem eaters. *Archives of Disease in Childhood*. 69. 604-608,
- Skuse, D., Albanese, A., Stanhope, R., Gilmour, J., & Voss, L. (1996). A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth-hormone insufficiency. *The Lancet*,348(9024), 353-358.
- Skuse, D., Wolke, D., & Reilly, S. (1992). Failure to thrive: clinical and developmental aspects. *Developmental psychopathology*, 46-71.
- Smith, J., Murphy, M., & Kandasamy, Y. (2013). The IUGR infant: A case study and associated problems with IUGR infants. *Journal of Neonatal Nursing*,19(2), 46-53.
- Smith, I. D., & Shearman, R. P. (1974). Fetal plasma steroids in relation to parturition. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 81(1), 11-15.
- Spencer, E. M. (1991). Modern concepts of insulin-like growth factors. *InInternational Symposium on Insulin-Like Growth Factors/Somatomedins 1991: San Francisco, Calif.*. Elsevier.
- Talbot, N. B., Sobel, E. H., Burke, B. S., Lindemann, E., & Kaufman, S. B. (1947). Dwarfism in healthy children: its possible relation to emotional, nutritional and endocrine disturbances. *New England Journal of Medicine*,236(21), 783-793
- Talge, N. M., Neal, C., & Glover, V. (2007). Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(3-4), 245-261.
- Teixeira, J. M.,Fisk, N. M., & Glover, V. (1999). Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study.*Bmj*, 318(7177), 153-157.
- Thomson, M. (2013). The physiological roles of placental corticotropin releasing hormone in pregnancy and childbirth. *Journal of physiology and biochemistry*,69(3), 559-573.
- Toates, F. M. (1995) Stress: Conceptual and Biological Aspects ,Wiley, Chichester
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 397-409.
- Valladares, E., Peña, R., Ellsberg, M., Persson, L. Å., & Högberg, U. (2009). Neuroendocrine response to violence during pregnancy—impact on duration of pregnancy and fetal growth. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*,88(7), 818-823..
- Verrillo, E., Bizzarri, C., Cappa, M., Bruni, O., Pavone, M., Ferri, R., & Cutrera, R. (2011). Sleep characteristics in children with growth hormone deficiency.*Neuroendocrinology*, 94(1), 66-74.

- Vgontzas, A. N., Mastorakos, G., Bixler, E. O., Kales, A., Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (1999). Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clinical endocrinology*, *51*(2), 205-215.
- Wadhwa, P. D., Garite, T. J., Porto, M., Glynn, L., Chicz-DeMet, A., Dunkel-Schetter, C., & Sandman, C. A. (2004). Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *American journal of obstetrics and gynecology*, *191*(4), 1063-1069.
- Wadhwa, P. D., Sandman, C. A., Porto, M., Dunkel-Schetter, C., & Garite, T. J. (1993). The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. *American journal of obstetrics and gynecology*, *169*(4), 858-865.
- Welberg, L. A., Thirivikraman, K. V., & Plotsky, P. M. (2005). Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *Journal of Endocrinology*, *186*(3), R7-R12.
- Wells, J. C. (2002). Growth and failure to thrive. *Paediatric nursing*, *14*(3), 37-42..
- Wells, J. C., & Davies, P. S. (1998). Estimation of the energy cost of physical activity in infancy. *Archives of disease in childhood*, *78*(2), 131-136..
- Wüst, S., Federenko, I. S., van Rossum, E. F., Koper, J. W., & Hellhammer, D. H. (2005). Habituation of cortisol responses to repeated psychosocial stress—further characterization and impact of genetic factors. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(2), 199-211.
- Zapletalová, J. (2006). Opožděná puberta. *Pediatrica pre prax.*, *304-308*
- Zemel, B. S., & Katz, S. H. (1986). The contribution of adrenal and gonadal androgens to the growth in height of adolescent males. *American Journal of Physical Anthropology*, *71*(4), 459-466.
- Zhao, Y., Gong, X., Chen, L., Li, L., Liang, Y., Chen, S., & Zhang, Y. (2014). Site-specific methylation of placental HSD11B2 gene promoter is related to intrauterine growth restriction. *European Journal of Human Genetics*, *22*(6), 734-740.
- Zhu, P., Tao, F., Hao, J., Sun, Y., & Jiang, X. (2010). Prenatal life events stress: implications for preterm birth and infant birthweight. *American journal of obstetrics and gynecology*, *203*(1), 34-e1.

7 Internetové zdroje

- URL1 www.medilexicon.com/medicaldictionary.php?t=85479
- URL2 www.rustovyhormon.cz/narozeni-mali-sga