

Poruchy plodnosti - příčiny, diagnostika, léčba

I. Crha

LIDSKÁ NEPLODNOST

Definice WHO: Dvojice je považována za neplodnou, pokud žena neotěhotní do 2 let při pravidelném pohlavním styku bez antikoncepce.

- primární sterilita
- sekundární sterilita

Epidemiologie: 60 - 80 milionů párů v celém světě, prevalence sterility od 5% (Čína) po 17,6% (Švédsko)

INCIDENCE PŘÍČIN NEPLODNOSTI

- Ovariální faktor: 40 %
- Andrologický faktor: 40 %
- Tubární faktor: 25 - 30 %
- Endometrióza: 10 %
- Děložní faktor: 5 %
- Cervikální faktor: 5 %
- Imunologický faktor: 1- 3 %

LIDSKÁ NEPLODNOST

Věk a fertilita

Plodnost ženy je po 35 letech 3 x nižší než u ženy mladší 25 let

Příčiny: ovariální dysfunkce, neuroendokrinní změny hypothalamo - hypofyzární osy, kontaminace prostředí

Fyziologie fertility

- ovulace
- migrace vajíčka
- průnik spermií
- fertilizace
- migrace embrya
- implantace v dutině děložní

Ovulace

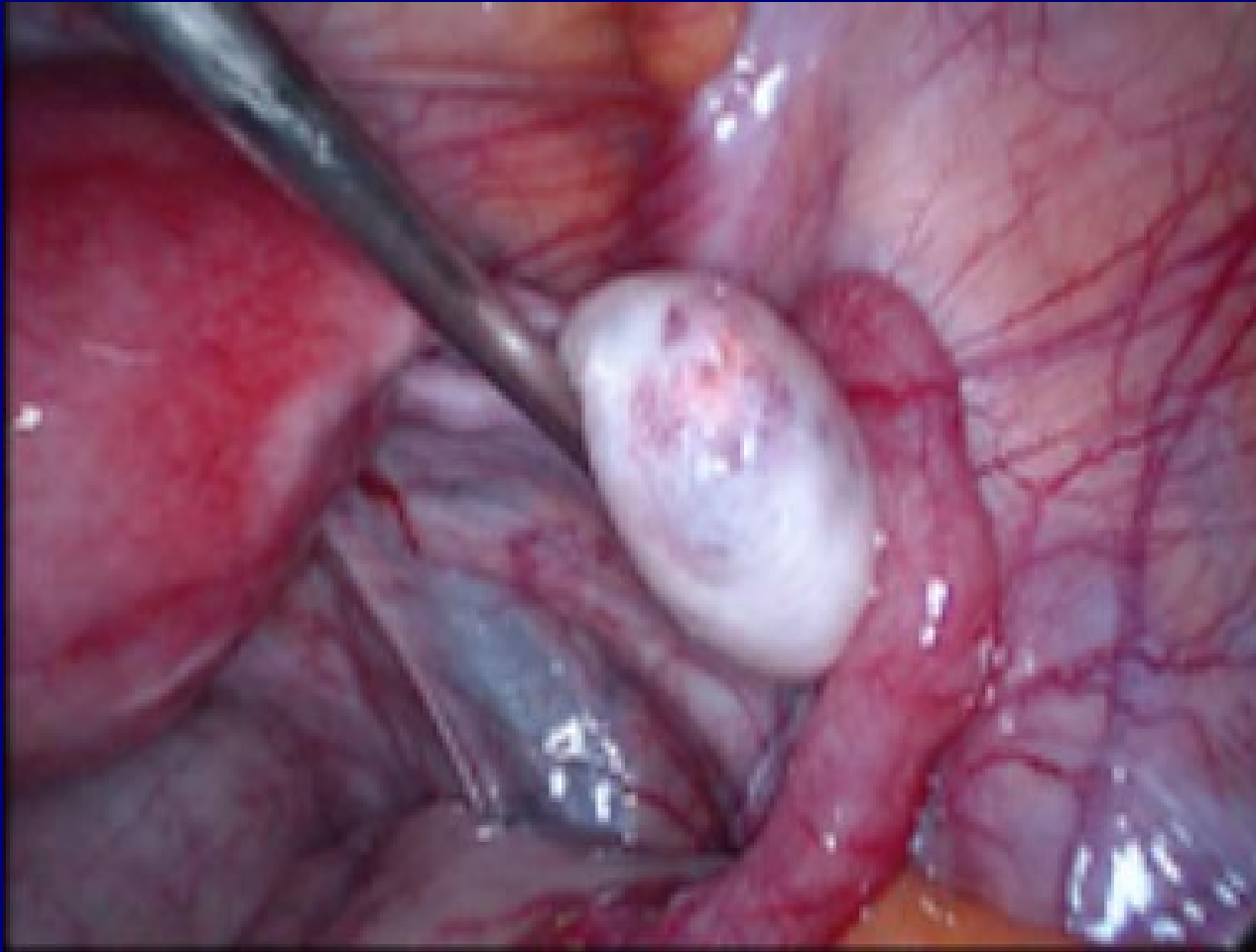
Hormonální regulace:

- gonadoliberin - GnRH
- gonadotropiny FSH, LH
- activin, inhibin
- ovariální steroidy - estrogeny, gestageny

Vliv dalších endokrinních faktorů:

- prolactin
- štítná žláza
- nadledvina

Normální ovarium



Ovulace

Vyšetření

- **hormonální hladiny**
- **ultrazvukové vyšetření**
- **mikroabraze endometria**
- **bazální teplota**
- *funkční cytologie*
- *vyšetření čípku děložního*



Zralý oocyt - metafáze II



Předčasné ovariální selhání (POF)

- ☞ vyhasnutí činnosti vaječníku u žen před 40. rokem věku
- ☞ anovulace
- ☞ hypoestrinismus
- ☞ Incidence cca 1 % žen ve věku 40 let
- ☞ 0,1 % ve věku 30 let

Příznaky POF

- 📄 **Poruchy menstruačního cyklu - nepravidelné menses, amenorrhoea**
- 📄 **Sterilita, anovulace**
- 📄 **Vasomotorické příznaky - pocení, návaly**
- 📄 **Organické příznaky - suchost sliznic**
- 📄 **Metabolické příznaky - osteoporóza**

Etiologie POF

Nedostatek folikulů v ovariu

- a. Snížený počet folikulů v ováriu**
- b. Zrychlená atrézie folikulů**

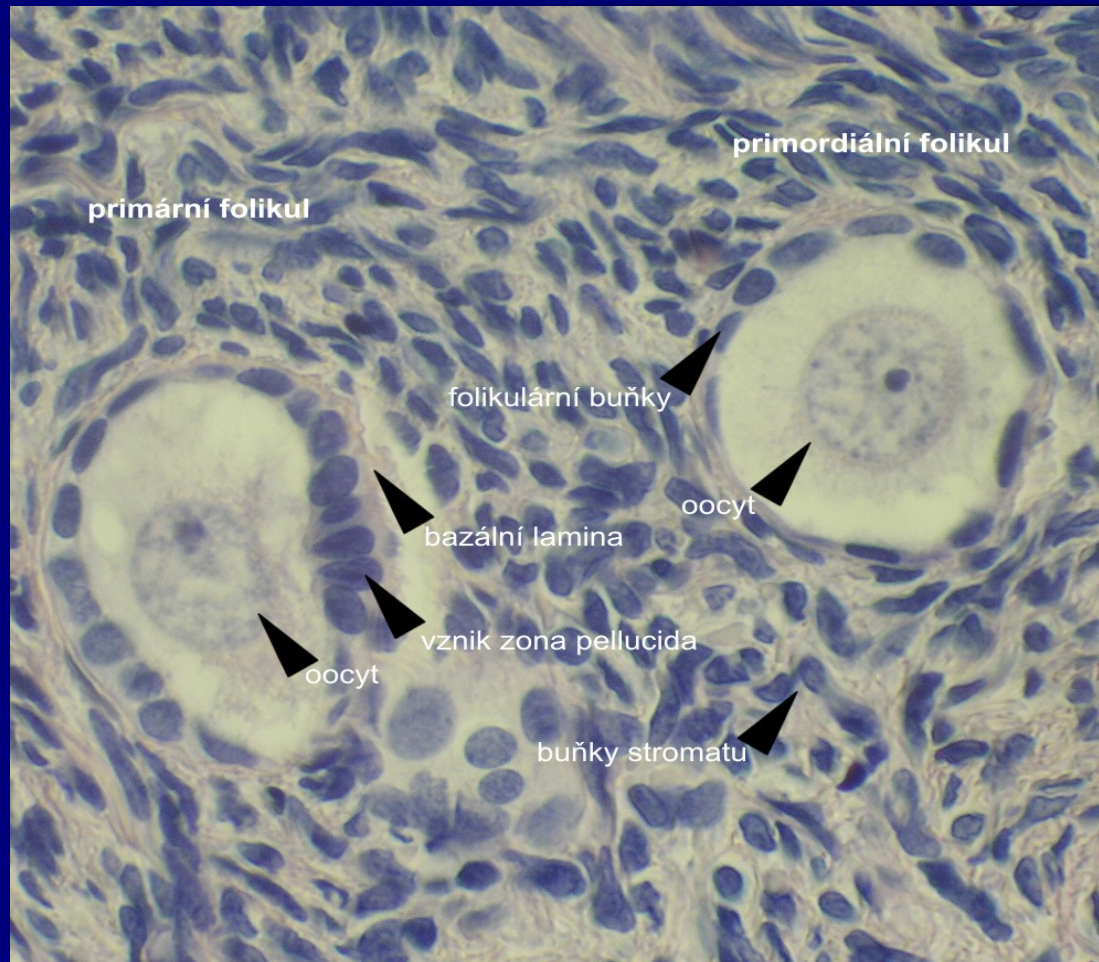
Porucha funkce folikulů

- rezistence folikulů ke stimulaci gonadotropiny - sy rezistentního ovária**

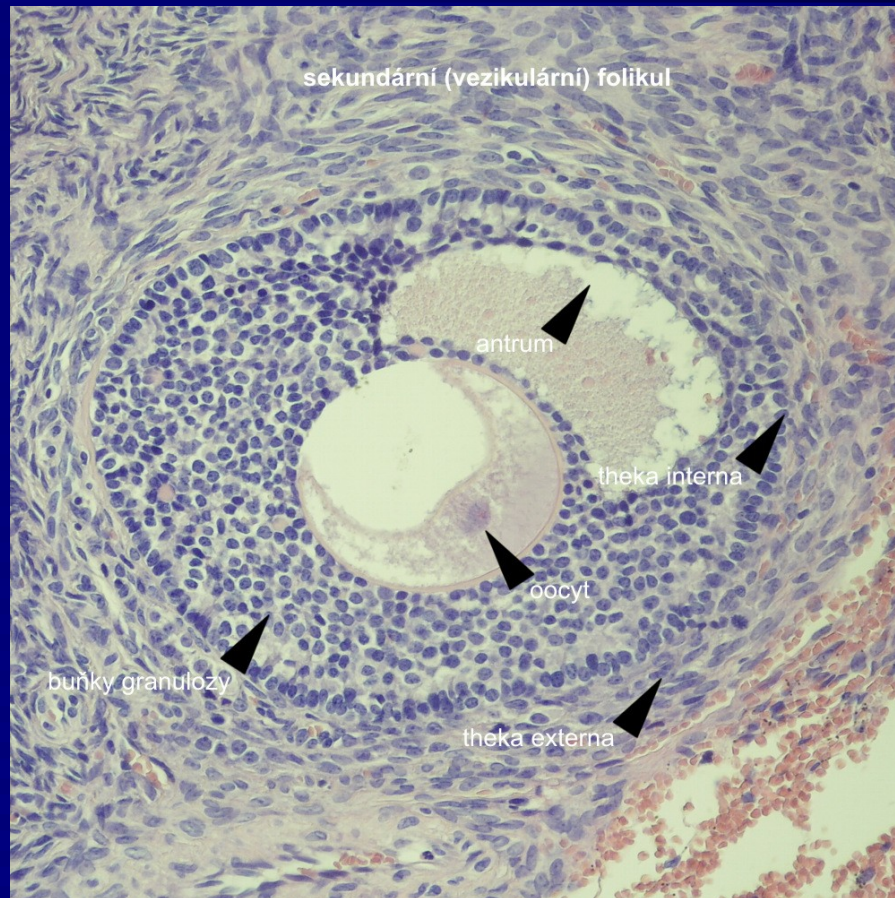
Etiologie POF

- **nedostatek folikulů v ovariu**
- **chromozomální abnormality**
 - **iatrogenní poškození**
 - **metabolická onemocnění**
 - **infekce**
 - **idiopatická příčina**

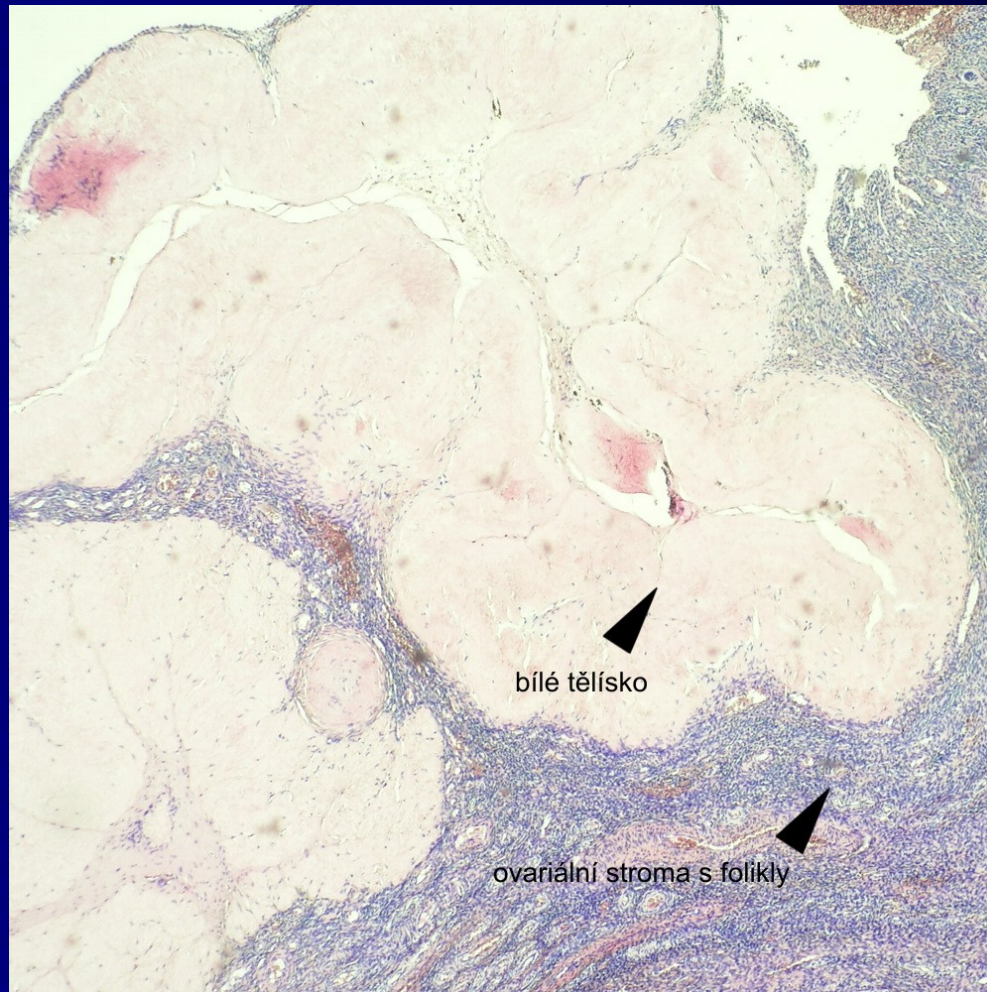
Primordiální folikul



Sekundární folikul



Corpus albicans



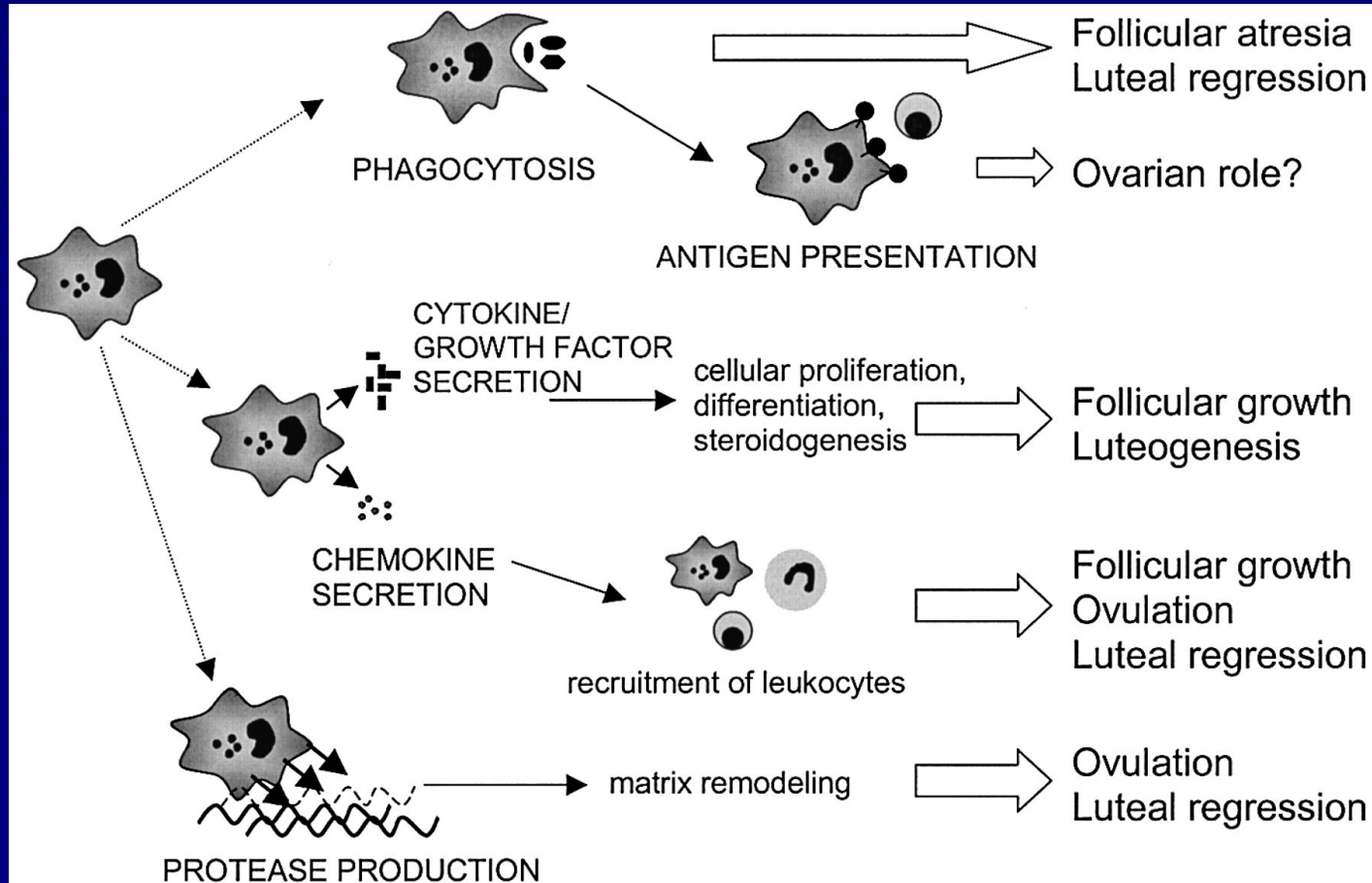
Etiologie POF - idiopatické příčiny

Idiopatické příčiny – cca 60 % případů

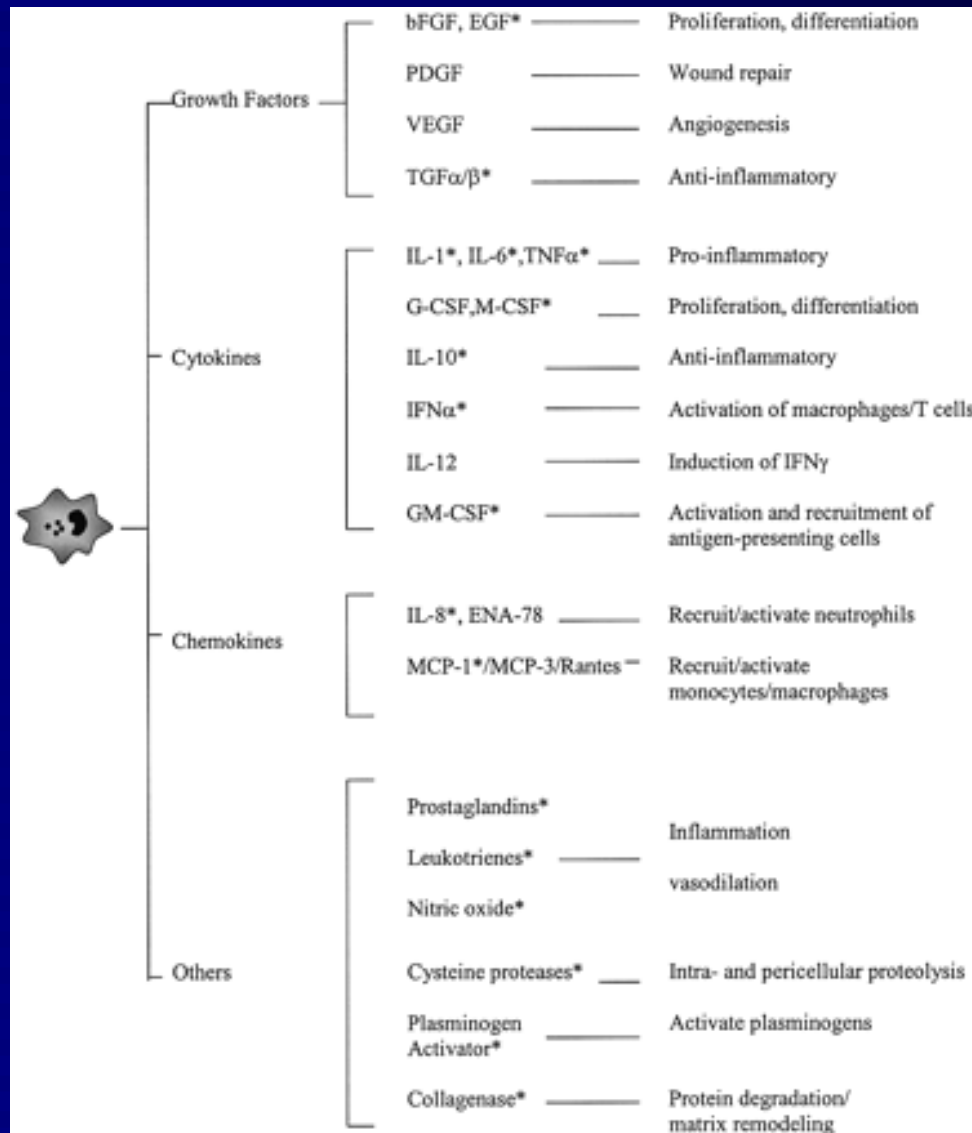
- dosud nevyjasněné příčiny
- defekt migrace zárodečných buněk,
- geneticky podmíněná zrychlená atrézie

Faktory prostředí - toxiny, cigaretový kouř

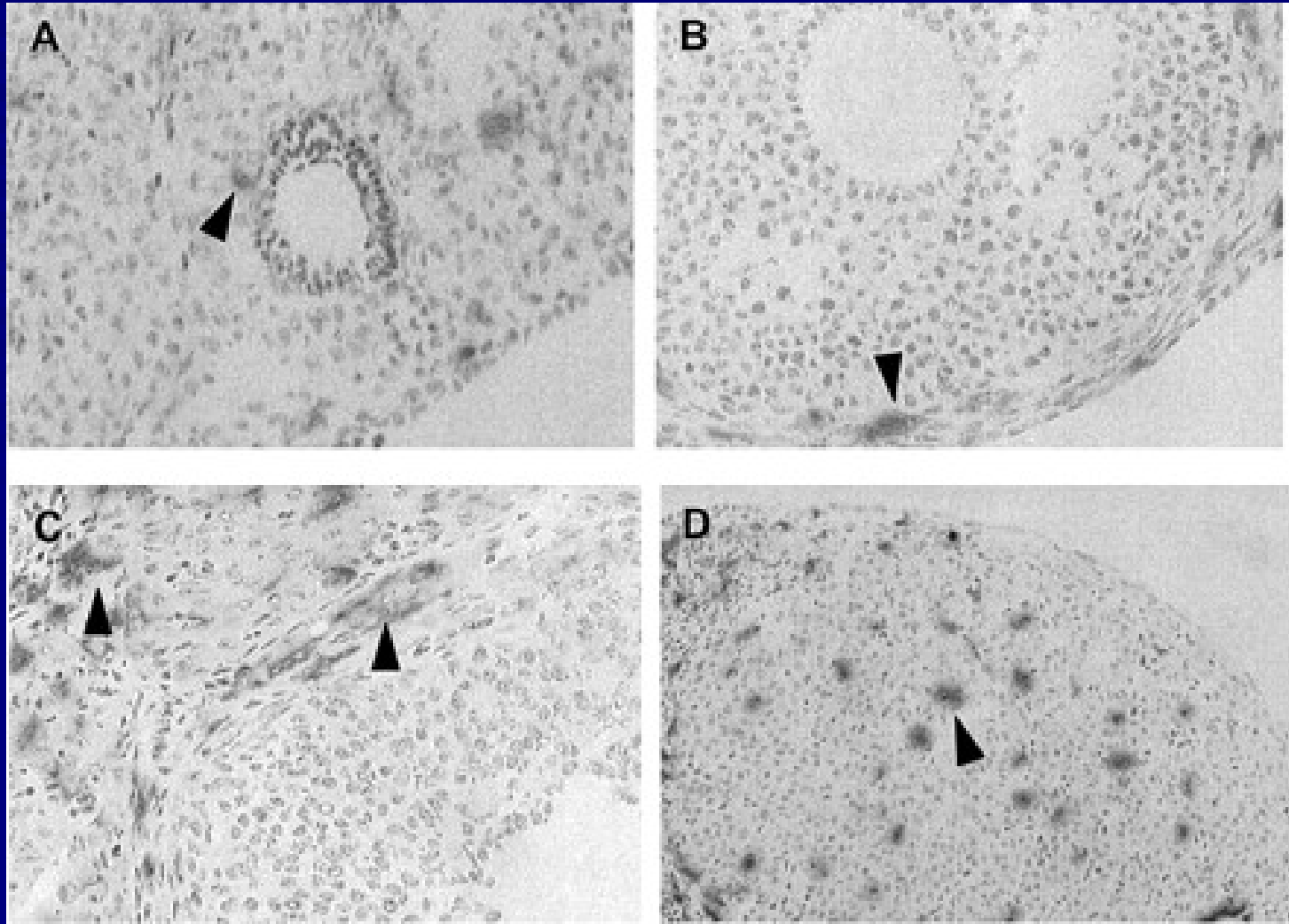
Úloha makrofágů v ovariu



Sekrece makrofágů v ovariu:



Průkaz makrofágů v ovariu



A: primordiální folikul B: theka C: interstitium D: corpus luteum

Etiologie POF

■ Chromozomální abnormality – 20% případů

Numerické chromozomální aberace

- monosomie X, trisomie X, mozaika
- fragilní X
- trisomie 13, 18

Strukturální chromozomální aberace

- translokace, delece

Lištovité ovarium



Etiologie POF - Iatrogenní poškození

Chemoterapie při léčbě malignit

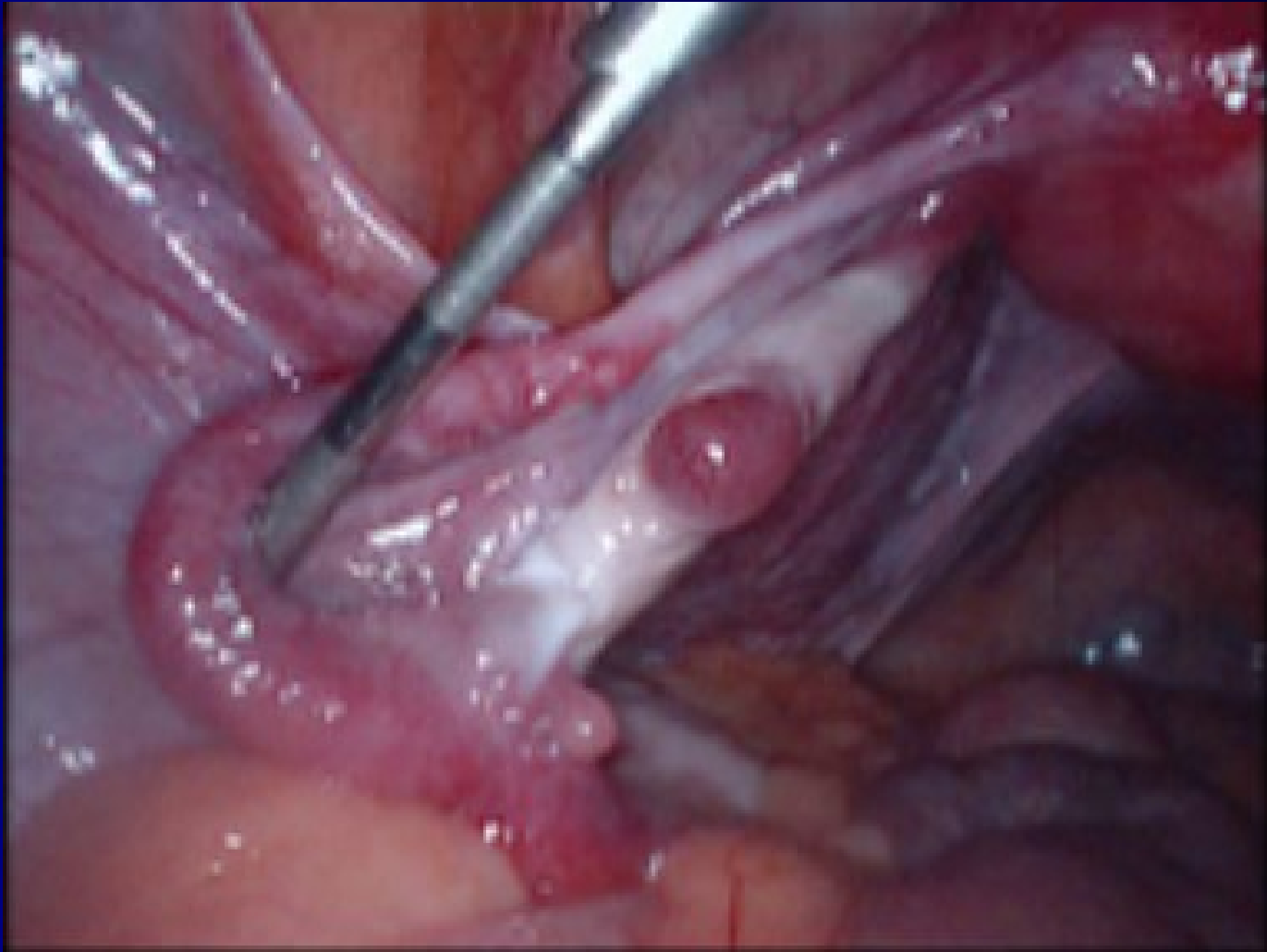
- dávka, věk, typ chemoterapeutika

Radioterapie v oblasti malé pánve

- dávka, věk, ozařovaná oblast

Chirurgie v oblasti malé pánve

Ovarium po chemoterapii



Ovarium po resekcji cysty



Etiologie POF

Porucha funkce folikulů ovaria

- **autoimunitní onemocnění**
- **defekt gonadotropinových receptorů**
- **defekt molekuly gonadotropinů**
- **defekt steroidních enzymů**

Etiologie POF

Autoimunitní příčiny – 20 % případů

- **kombinované autoimunitní syndromy**
- **autoimunitní hypothyreóza**
- **Addisonova choroba – protilátky proti steroidy produkujícím buňkám kůry nadledvin a ovária**
- **chronická mukokutánní kandidóza**

Etiologie POF

Autoimunitní příčiny

Ostatní autoimunitní onemocnění

**např.: myasthenia gravis, Crohnova
choroba, diabetes mellitus, vitiligo,
systémový lupus erythematoses,
revmatoidní arthritida**

Možnosti léčby POF

Nedostatek pohlavních hormonů

- hormonální substituce – HRT, COC

Poruchy plodnosti

- embryotransfer z darovaných oocytů
- kryokonzervace embryí, oocytů
nebo ovariální tkáně před
plánovanou chemoterapií

Vyšetření spermatu

Objem: ≥ 1.5 ml a více

Koncentrace: ≥ 15 milionů/ml

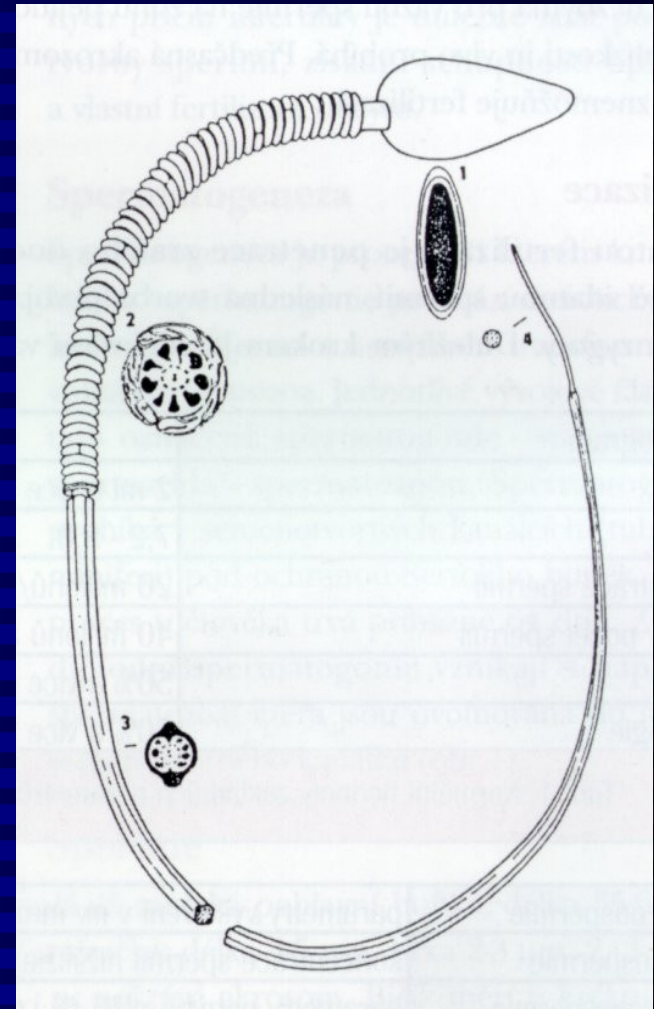
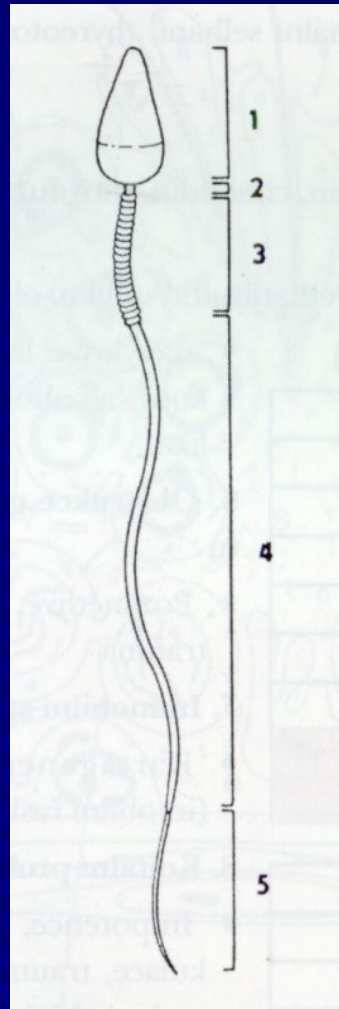
Celkový počet spermií: ≥ 39 milionů

Progresivní pohyb: $\geq 32\%$

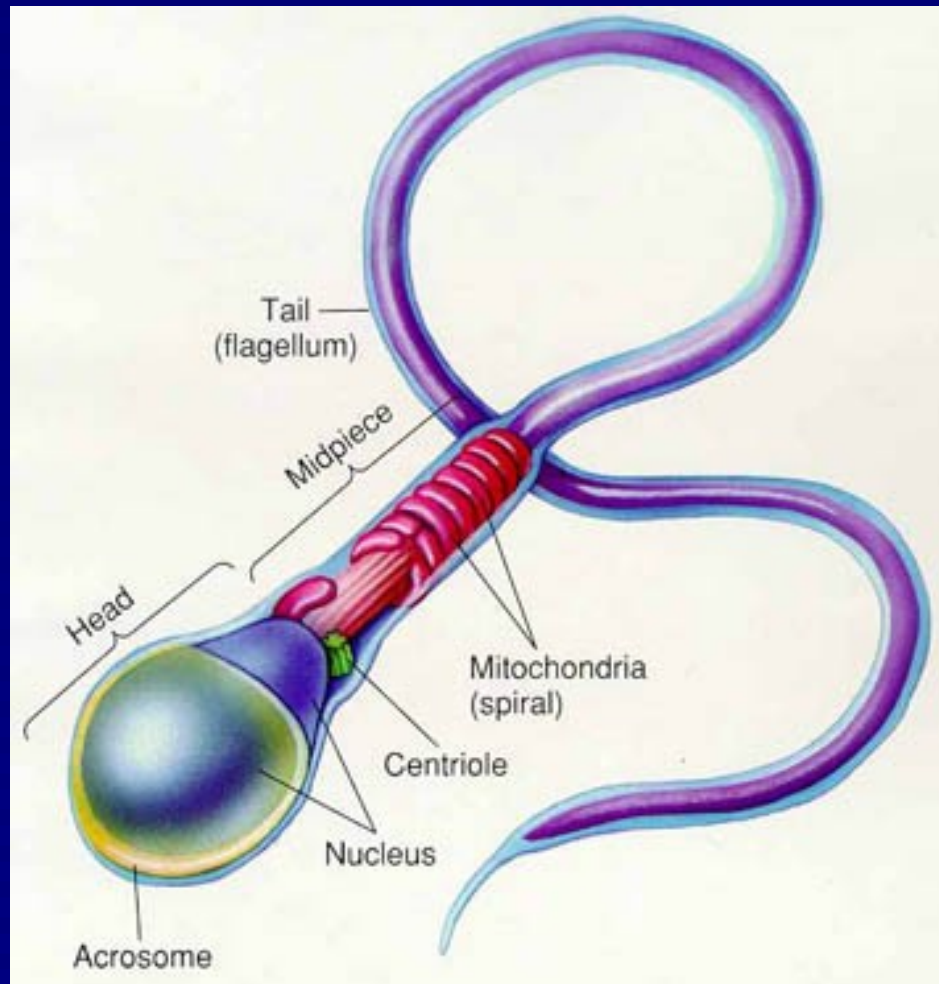
Normální morphologie: $\geq 4\%$

ANDROLOGICKÝ FAKTOR

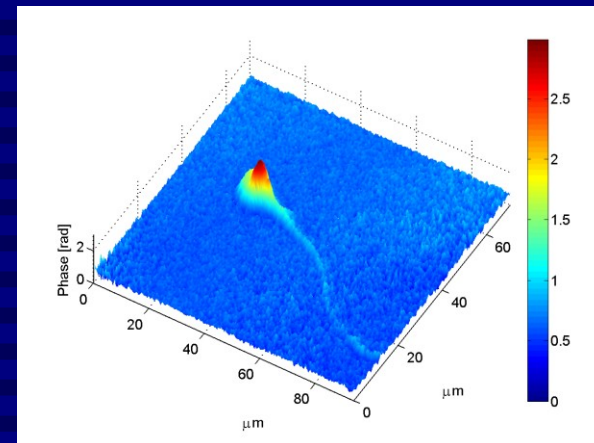
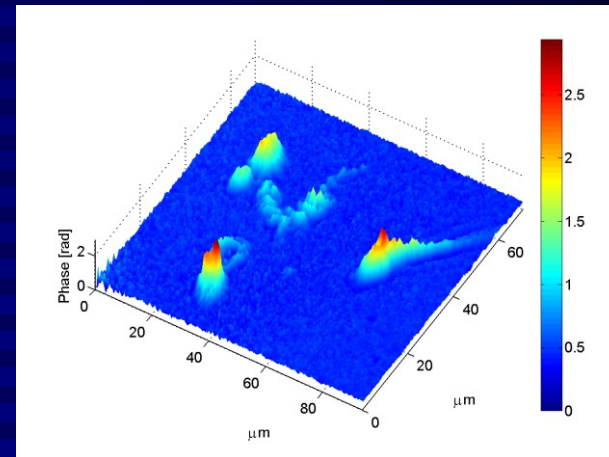
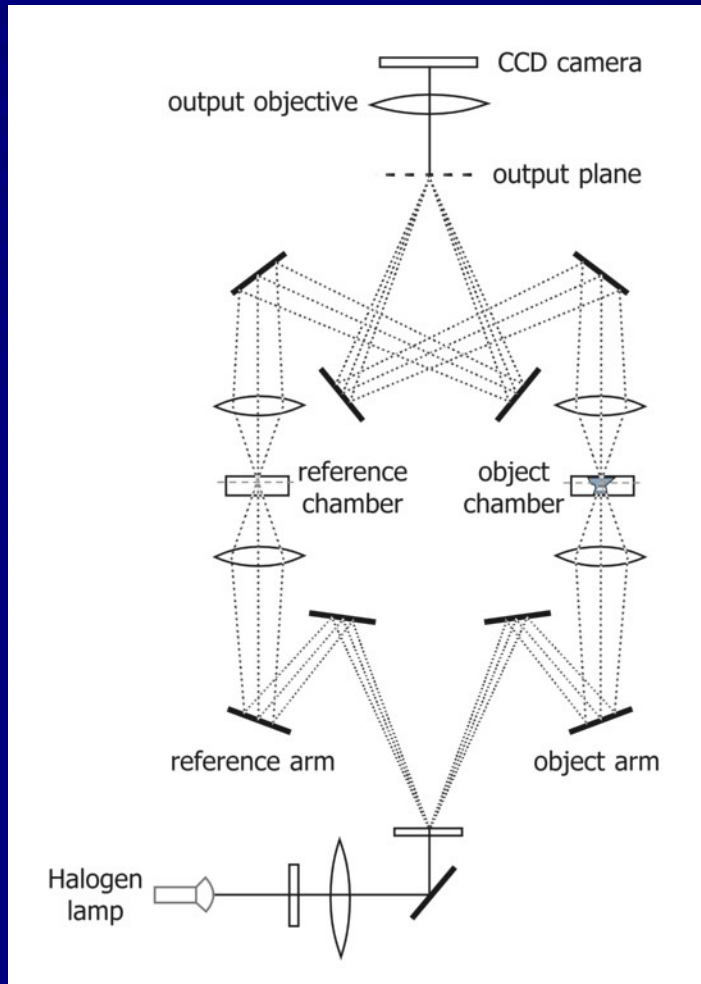
Spermie



Spermie



Spermie v obraze digitální holografické mikroskopie (DHM)



Názvosloví spermatologie

| | |
|-------------------|---------------------|
| Normozoospermia | normální ejakulát |
| Oligozoospermia | nižší koncentrace |
| Asthenozoospermia | snížený pohyb |
| Teratozoospermia | zhoršená morfologie |
| Azoospermie | žádná spermatozoa |
| Aspermia | bez ejakulátu |

ANDROLOGICKÝ FAKTOR

Průměrná koncentrace spermií:

1940 110 mil/ml

1990 60 mil/ml

Impotentia generandi - mužská infertilita

Erektilní dysfunkce - neschopnost
pohlavního styku

Syndrom testikulární dysgeneze

- zhoršování kvality spermatu
- nárůst kryptorchismu
- nárůst hypospadií
- nárůst zhoubných nádorů varlete

Patogeneze

Alterace funkce Sertoliho buněk



Alterace buněčné diferenciacie



Patologie spermatu



CIS buňky → Maligní tumory testes

Patogeneze

Alterace funkce Leydigových buněk



Deficit androgenů



Hypospadiie

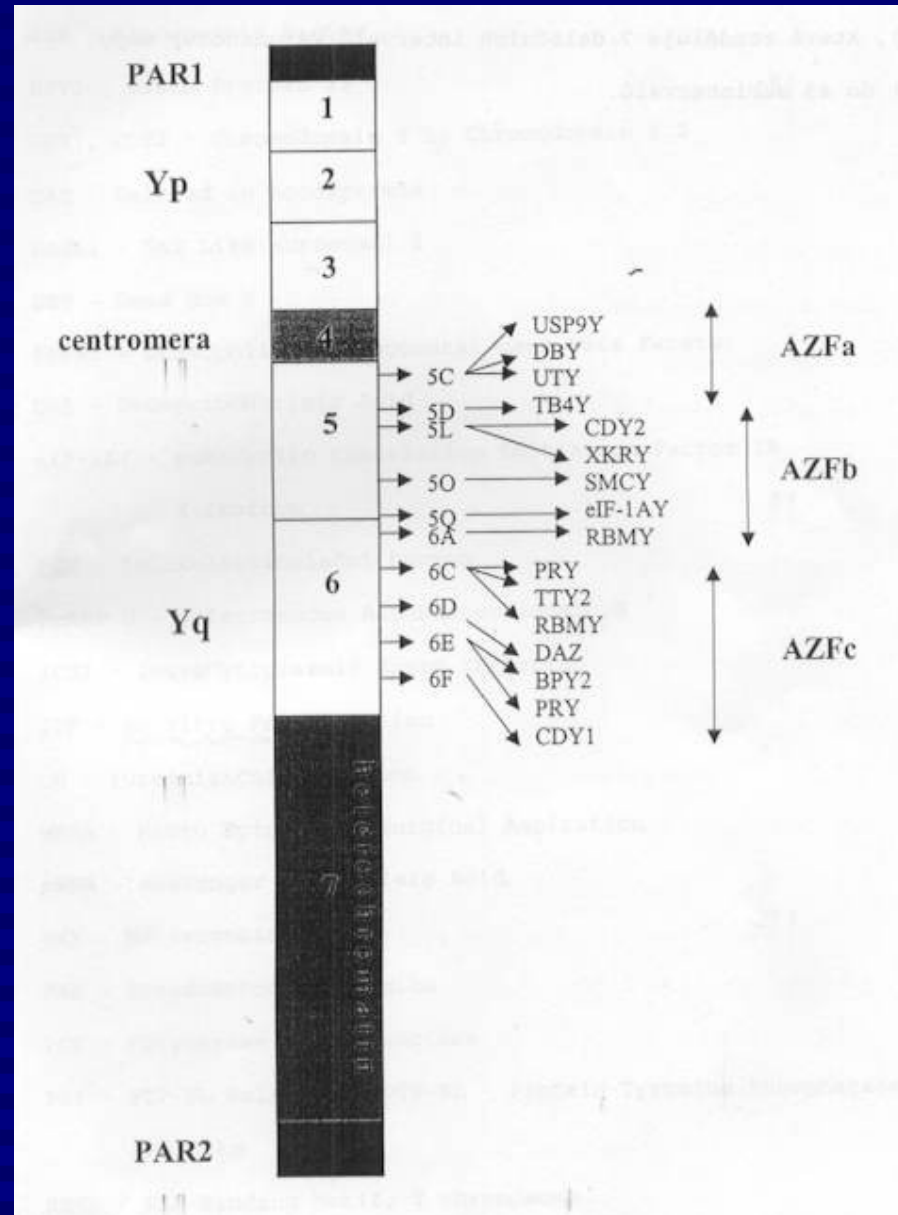


Kryptorchismus

Interakce spermií a cervikálního hlenu

- Kurzrok - Millerův test
- Sims - Huhnerův postkoitální test
- Kremerův “sperm-cervical mucus penetration test”

Mikrodelece Y- chromozomu



Chirurgický odběr spermií

MESA, TESE

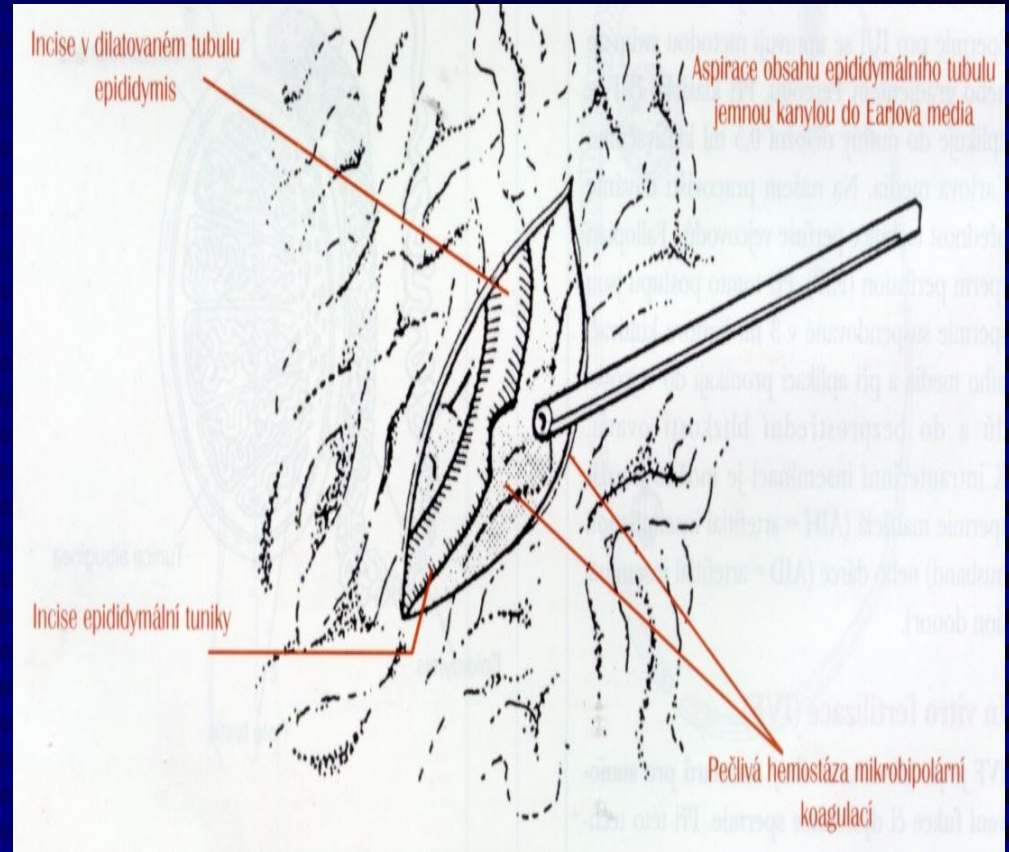
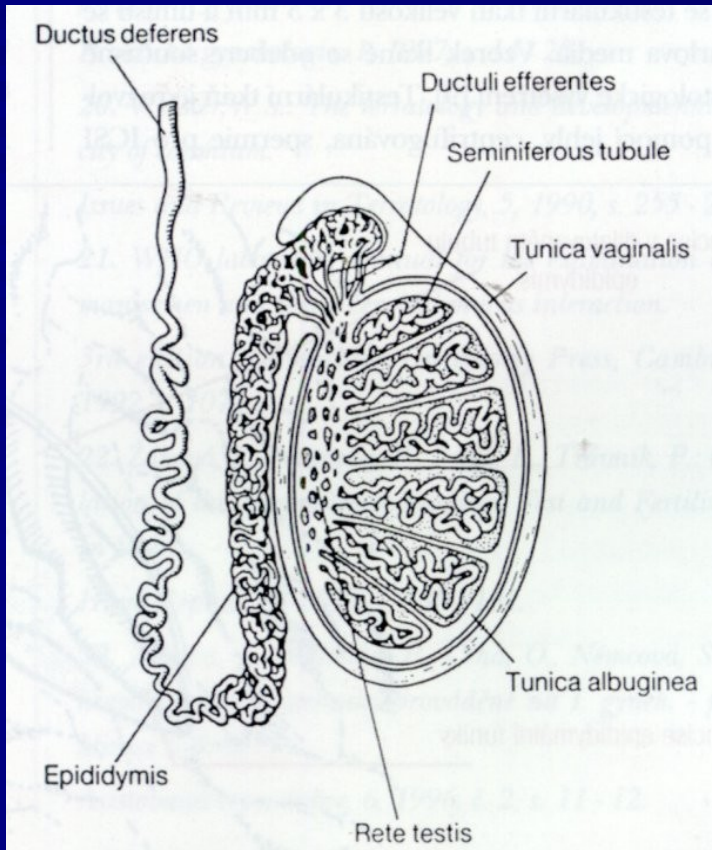
Obstrukční azoospermie

- microsurgical epididymal sperm aspiration - MESA

Neobstrukční azoospermie

- testicular sperm extraction - TESE

MESA/TESE



Průchodnost vejcovodů

- **rtg - hysterosalpingographie**
- **laparoskopie a chromopertubace**
- **ultrazvuková salpingografie**

Chromopertubace



Endometrióza



Sakrouterinní vaz 63 %

Ovaria 56 %

Douglas 25 %

Měchýř 20 %

Samps. Cysty 20 %

Lig. Latum 8 %

Střevo 6 %

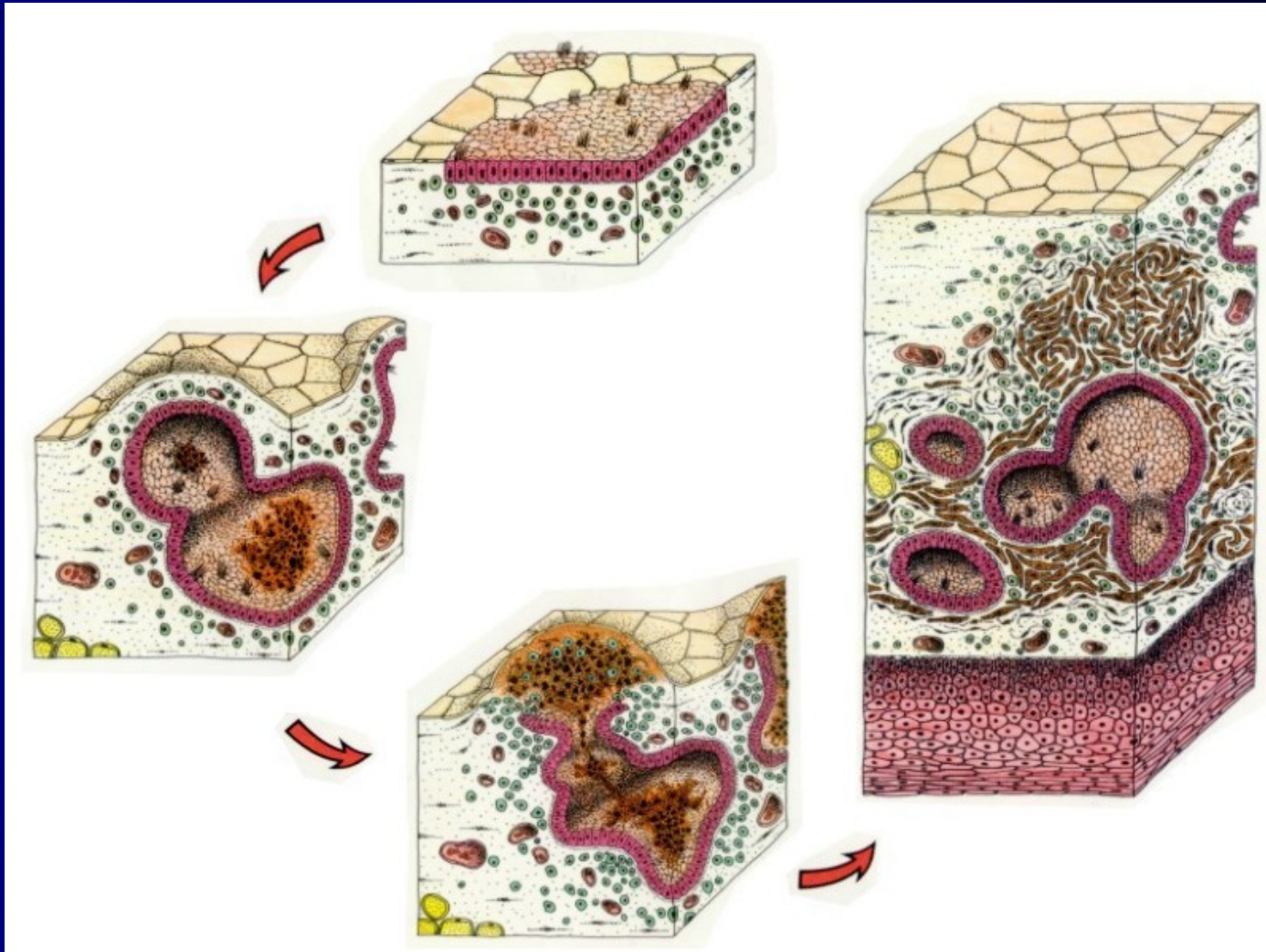
Endometrióza



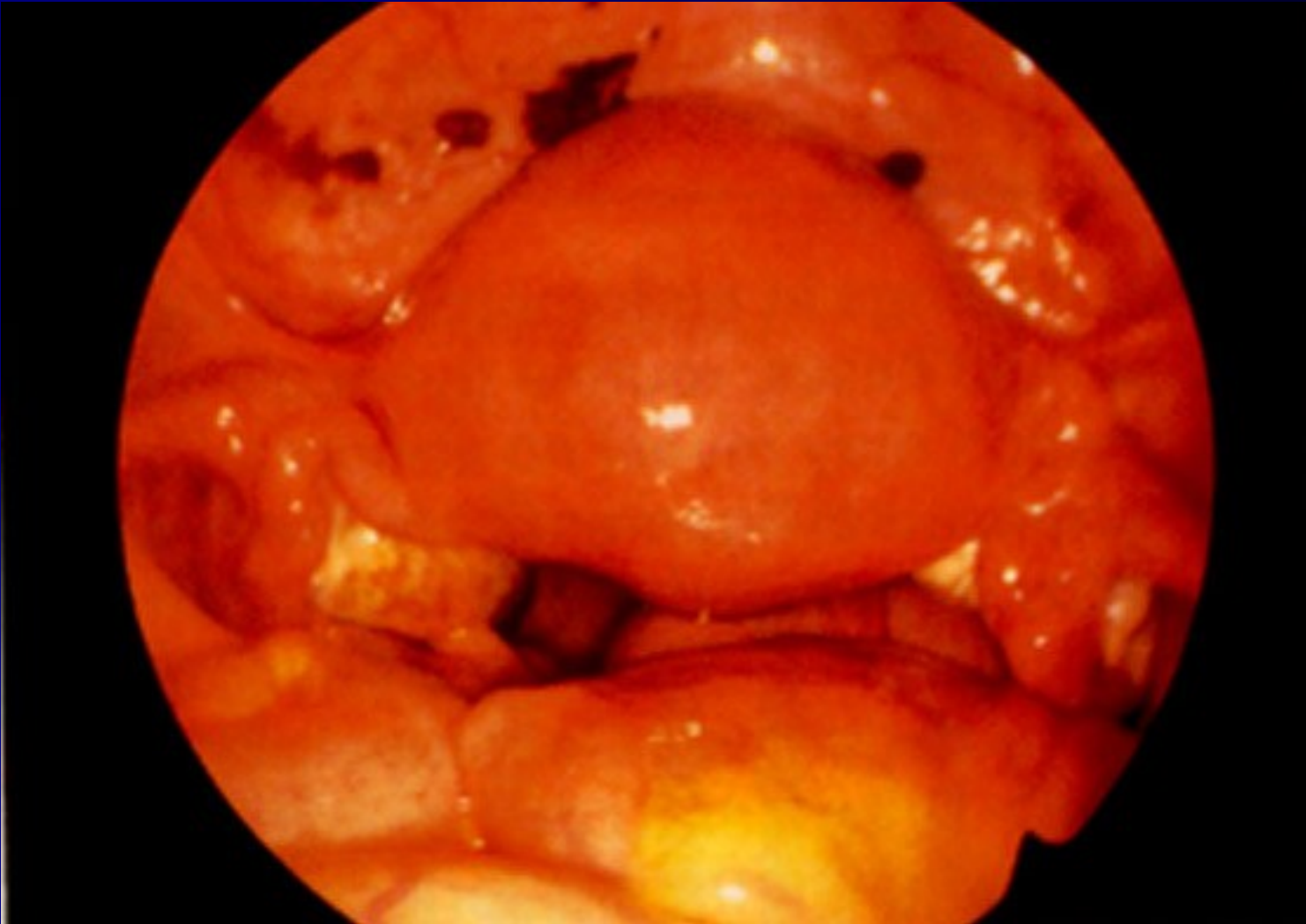
Etiologie endometriózy

- **Metaplastická (Meyer, 1919)**
- **Implantační teorie (Sampson, 1921)**
- **Indukční teorie (Merril, 1966)**
- **Transportní teorie (Halban, Meigs)**
- **Imunologická teorie (Dmowski, 1987)**
- **Teorie LUF**

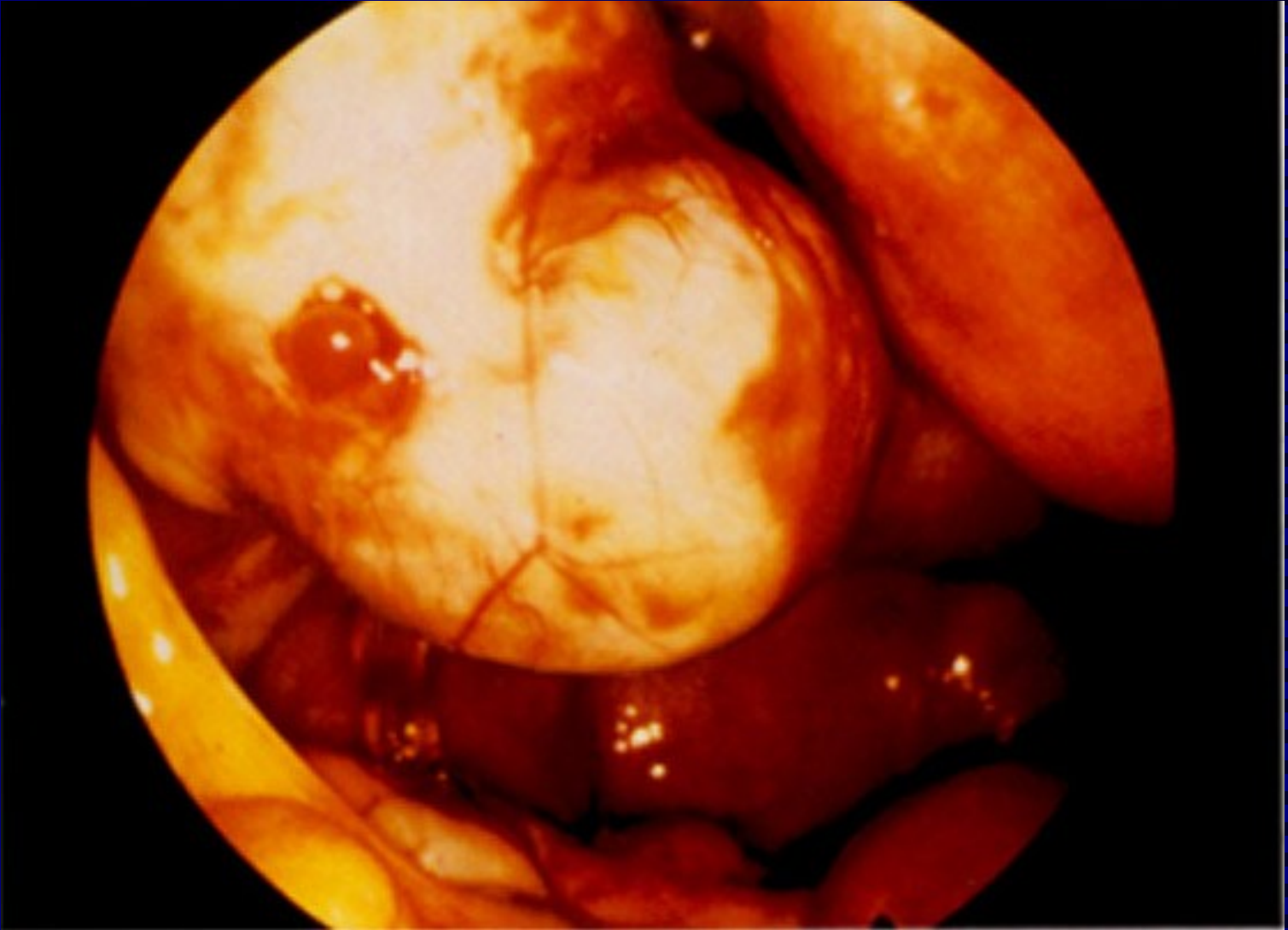
Endometrióza



Endometrióza



Endometrióza



Terapie endometriózy respektuje:

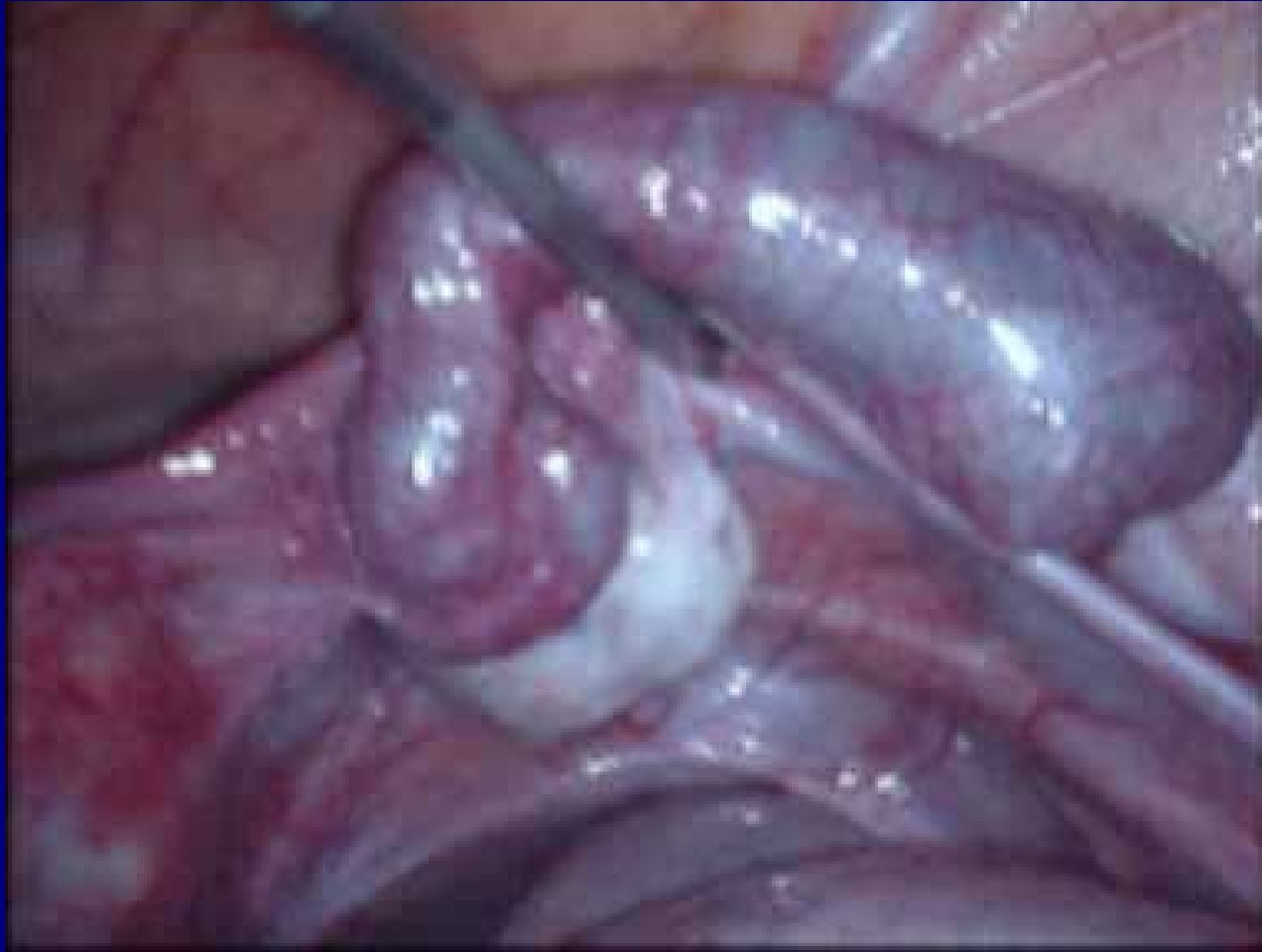
- **Závažnost symptomů**
- **stadium endometriózy**
- **fertilitu**
- **věk pacientky**
- **předchozí terapii**

Komplexní diagnostická laparoskopie

KDL hodnotí:

- **odpověď na ovariální stimulaci, ovaria**
- **nález v malé pánvi - adheze, endometriózu**
- **průchodnost vejcovodů (chromopertubace)**
- **appendix**
- **játra**

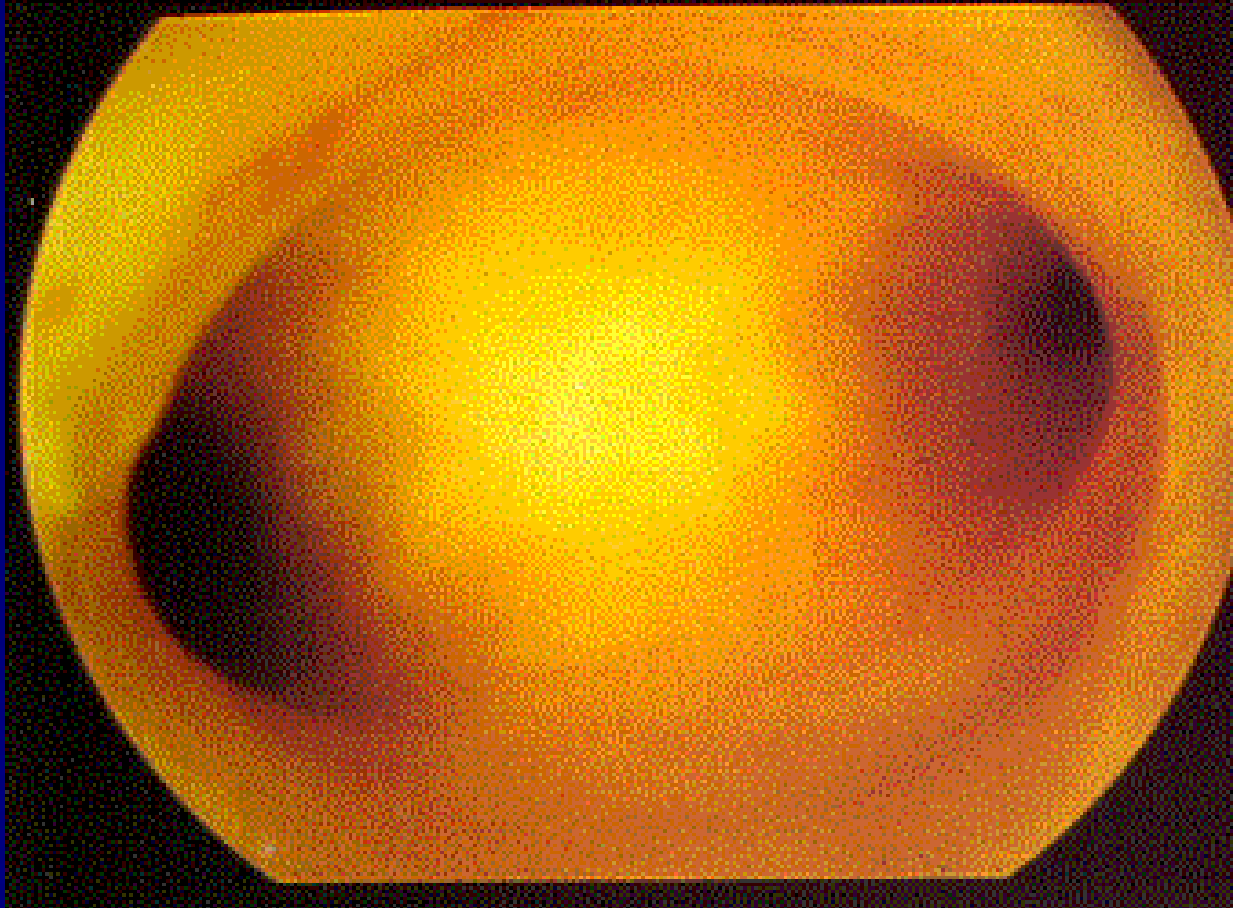
Sactosalpinx



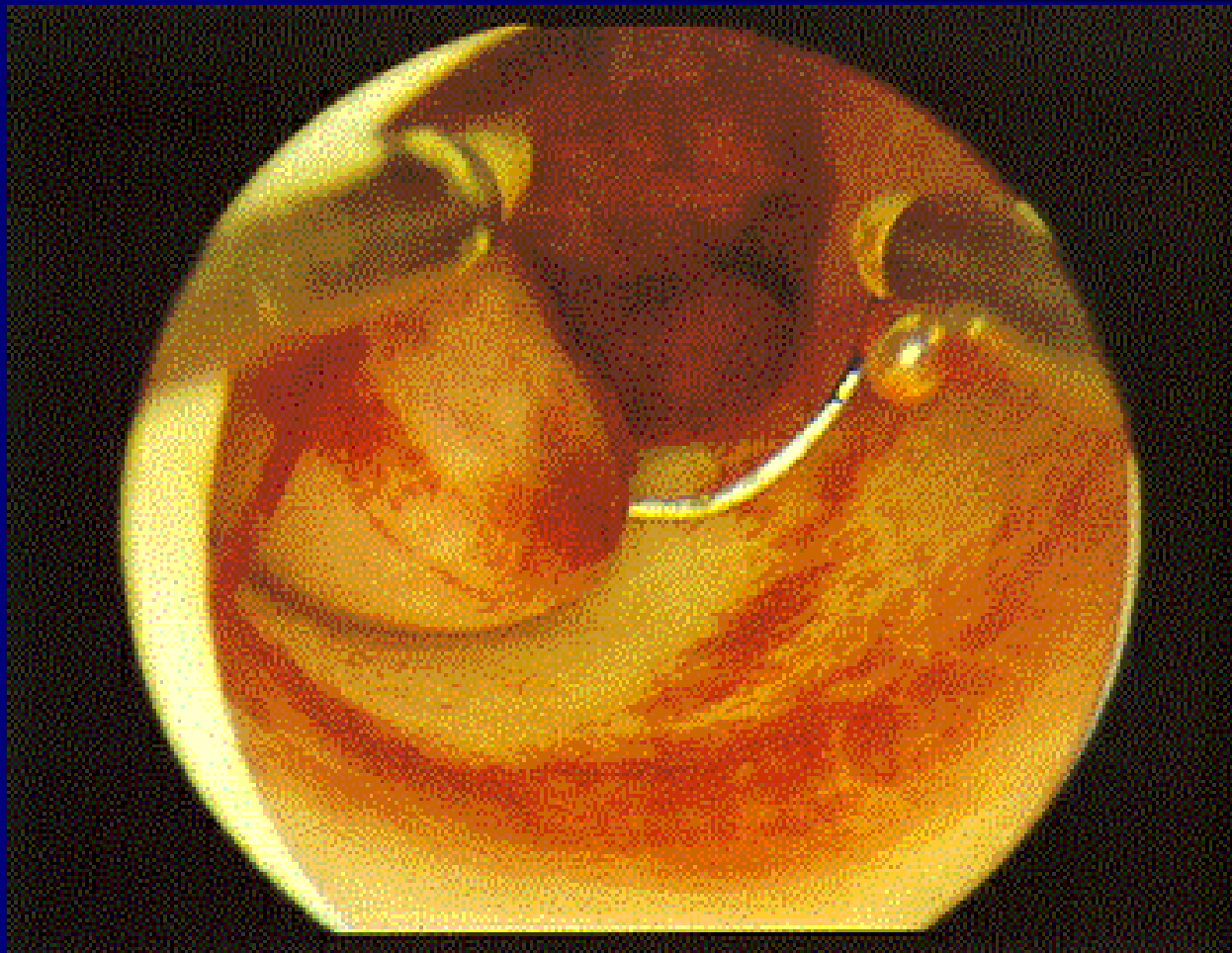
Hysteroskopie

- **diagnoza vrozených děložních anomálií
(uterus septus, subseptus)**
- **endometriální polypy**
- **intrauterinní leiomyomy**
- **chronický zánět**

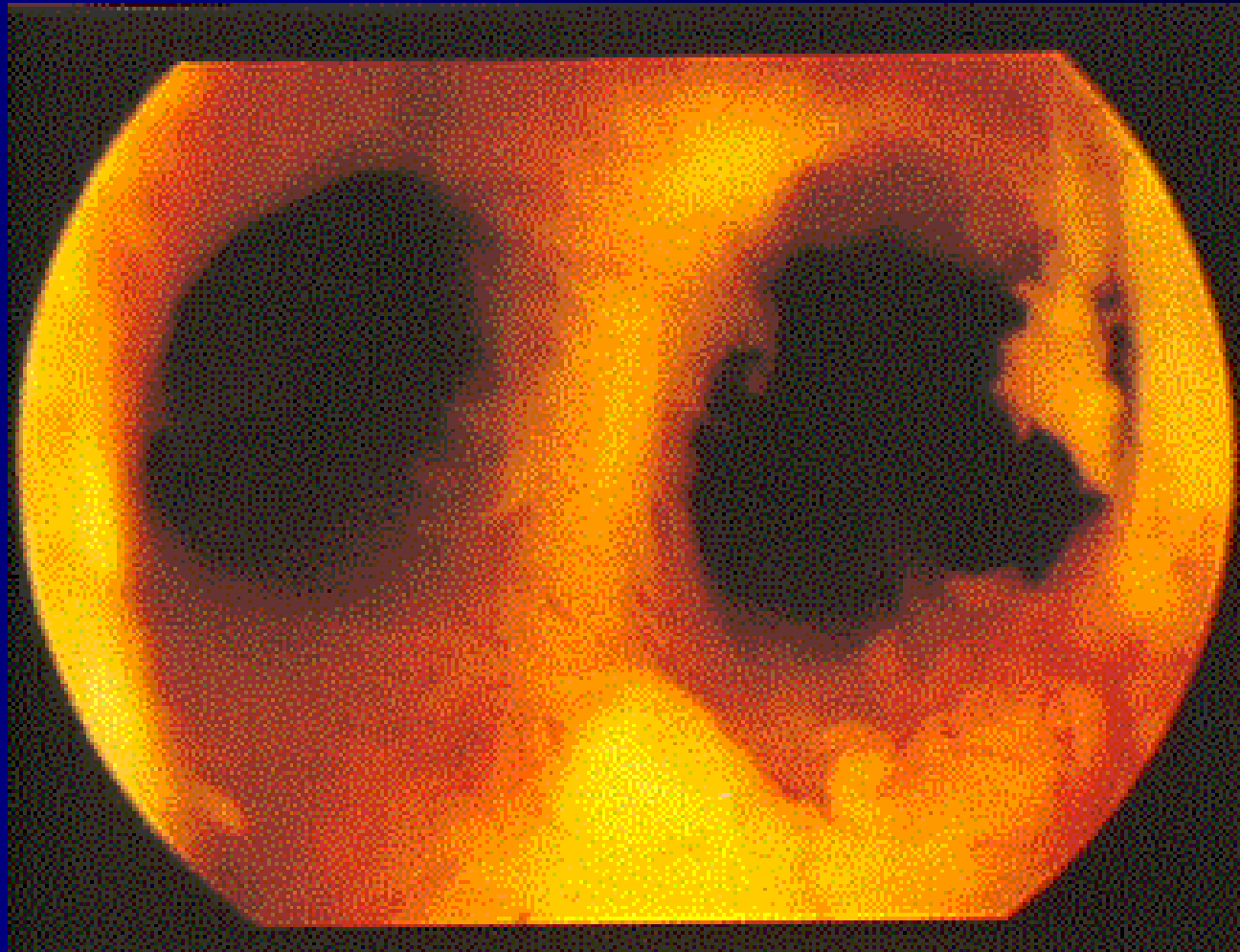
Hysteroskopie



Hysteroskopie



Hysteroskopie



Ovariální stimulace

- **clomifen citrát**
- **human menopausal gonadotropin hMG**
- **folliculostimulating hormone FSH**
- **HP FSH, recombinantní FSH**
- **human chorionic gonadotropin hCG**

Monitorování ovulace

- follikulometrie
- hormonální hladiny - 17 beta estradiol,
LH, progesterone

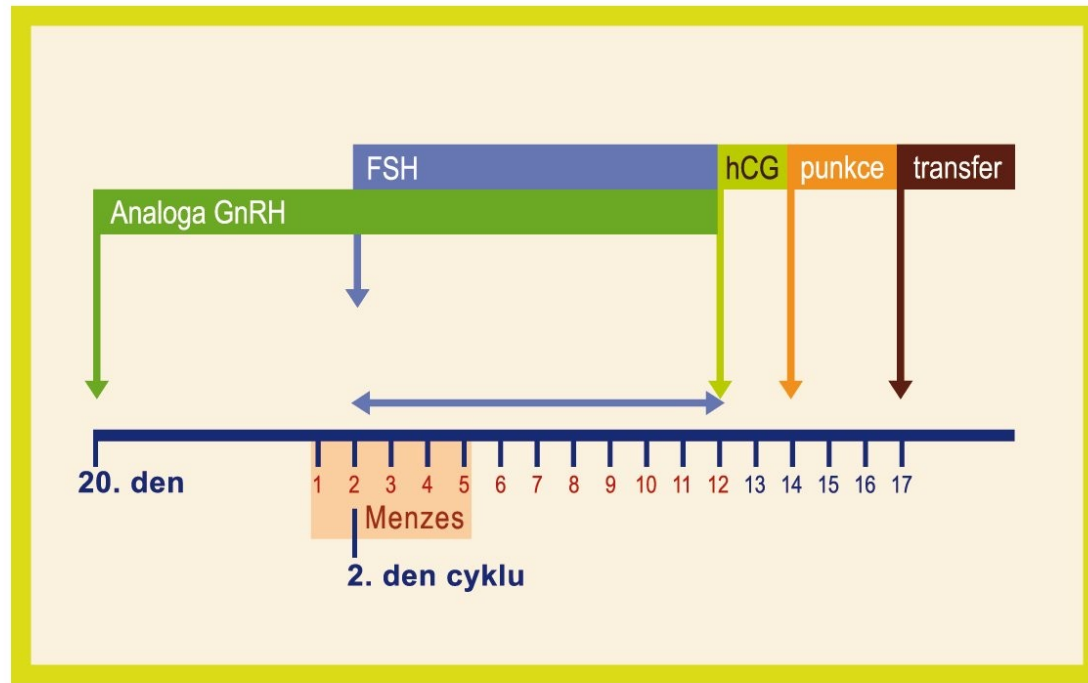
Folikulometrie



In vitro fertilization - IVF

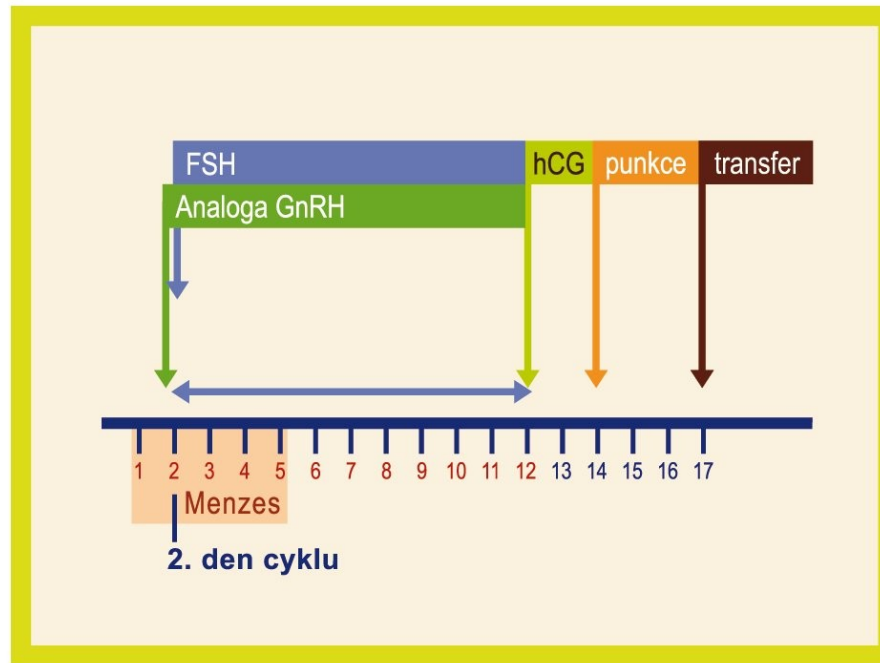
- **ovariální stimulace**
- **monitorování**
- **odběr oocyту**
- **fertilizace**
- **kultivace**
- **embryotransfer**

Ovariální stimulace - dlouhý protokol



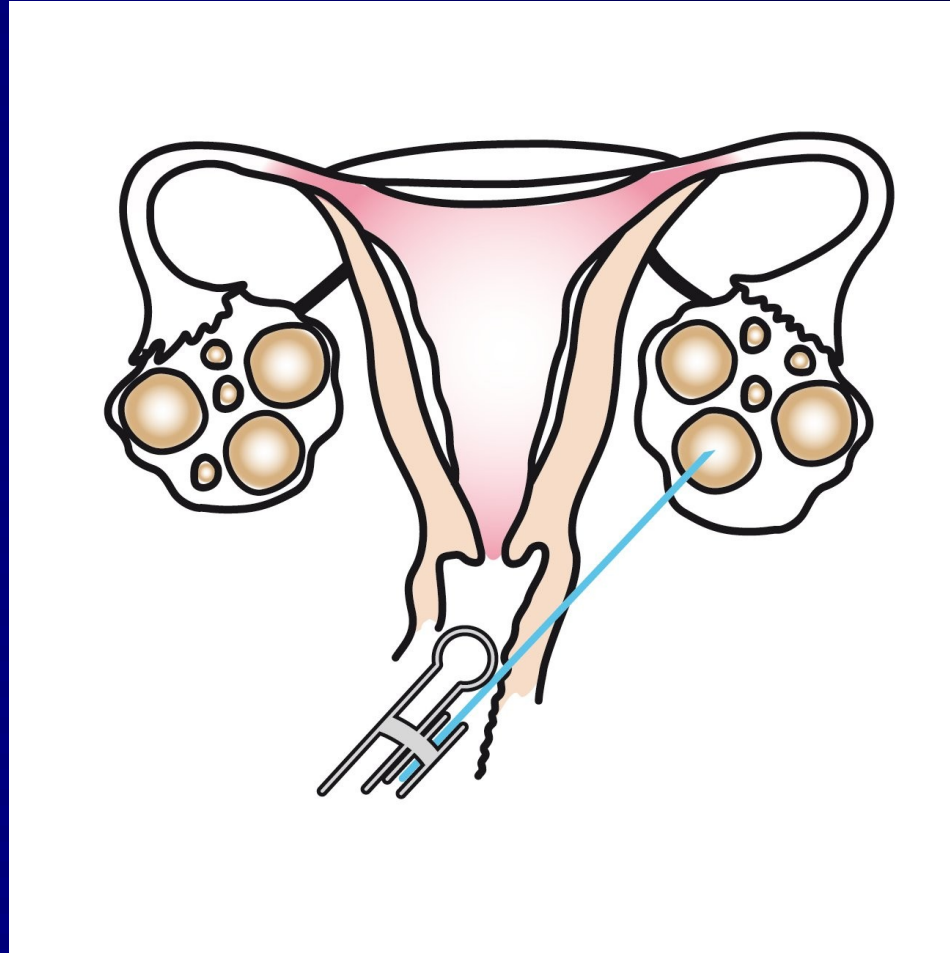
GnRH – Gonadotropin Releasing Hormon
FSH – Folikulostimulační Hormon
hCG – human Chorionic Gonadotropin

Ovariální stimulace - krátký protokol



GnRH – Gonadotropin Releasing Hormon
FSH – Folikuloestimulační Hormon
hCG – human Chorionic Gonadotropin

Aspirace folikulární tekutiny



Oplozený oocyt - zygota



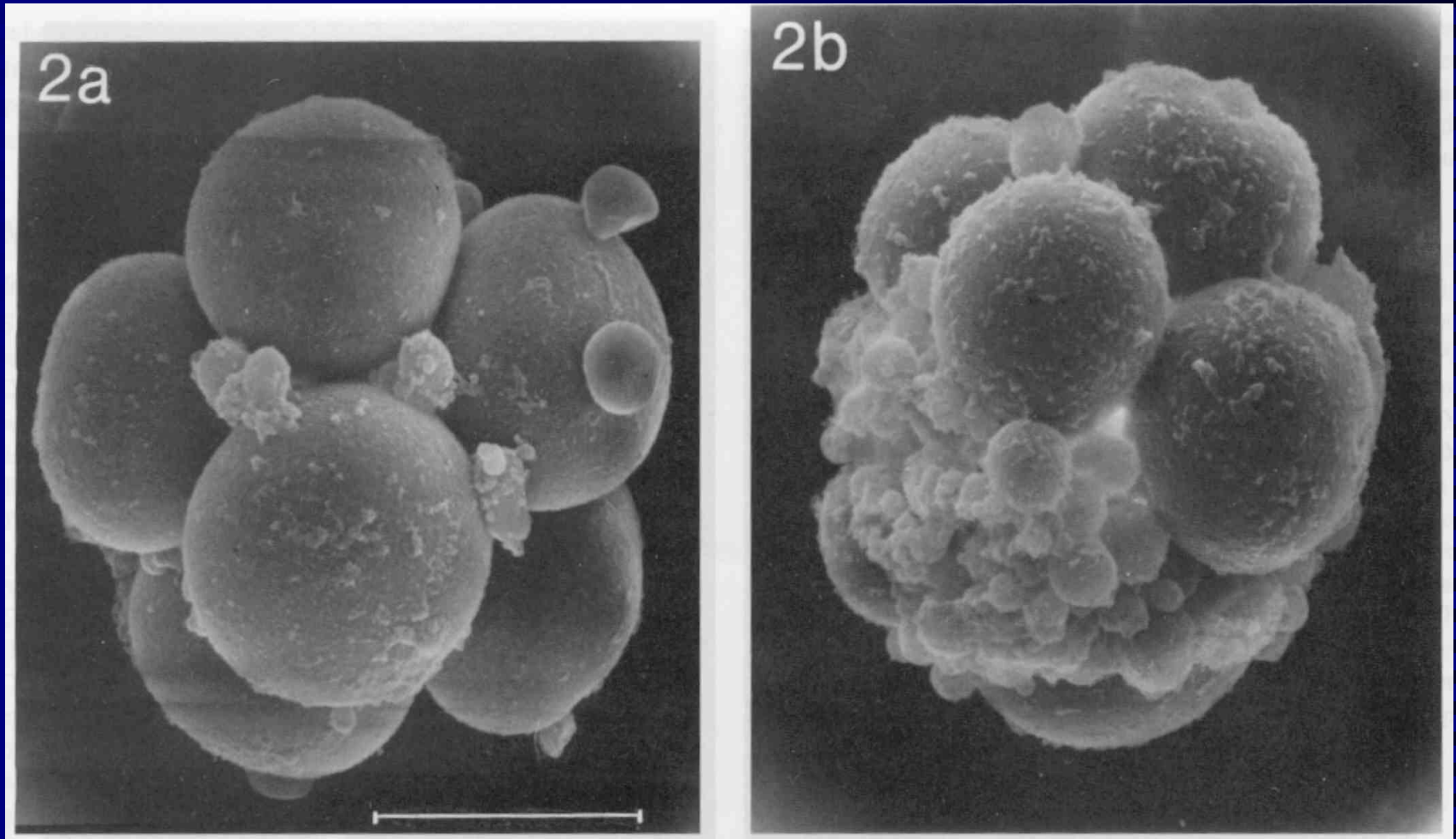
2bb embryo po 24 hod. kultivace



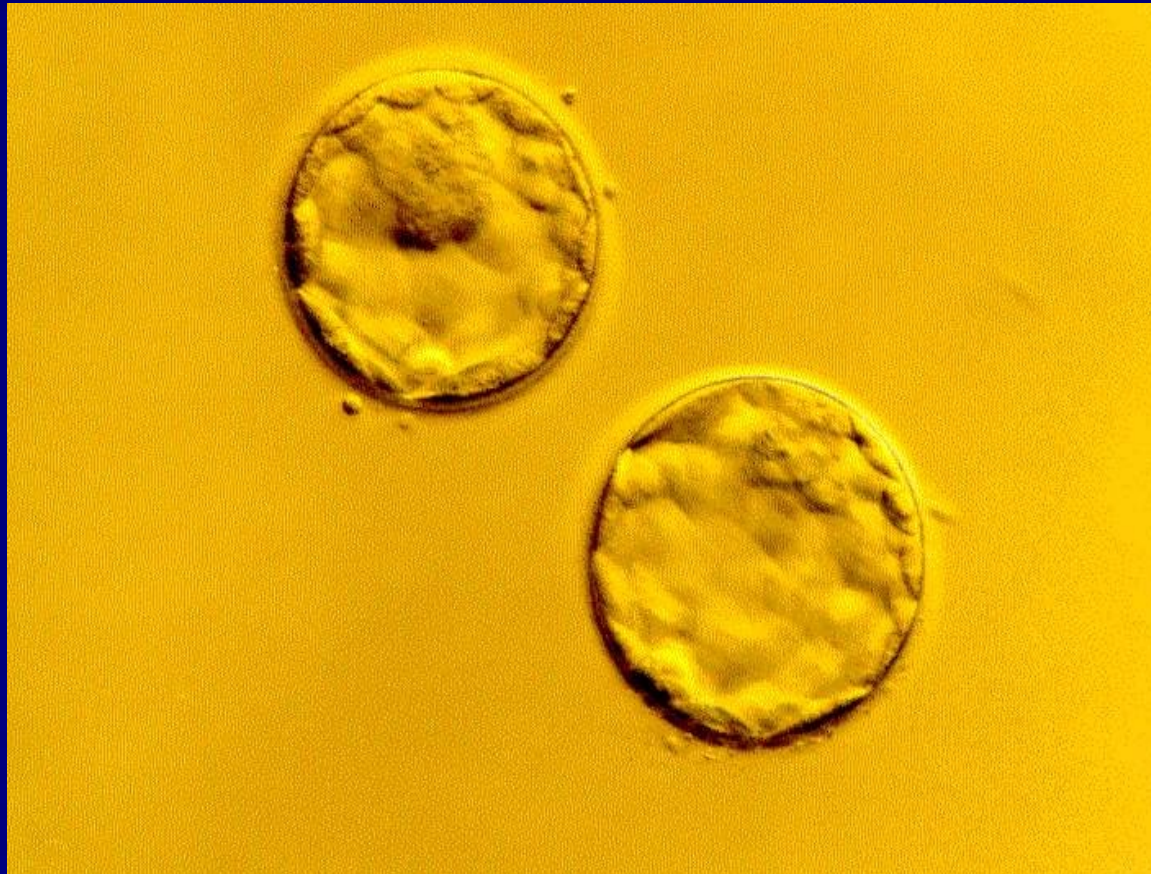
8bb embryo po 72 hod. kultivace



Fragmentace embryí



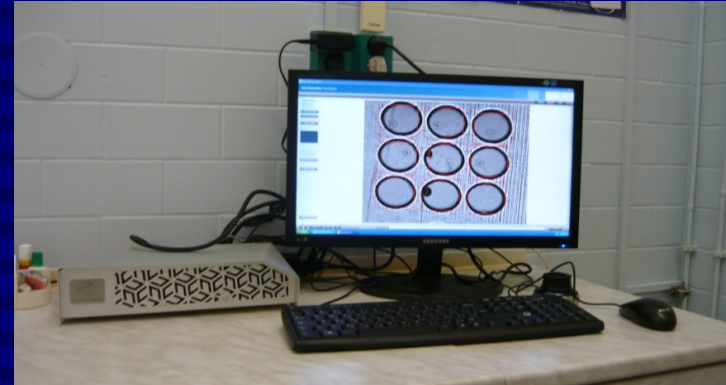
Embrya ve stadiu blastocysty



Monitoring vývoje embryí - Primo Vision System



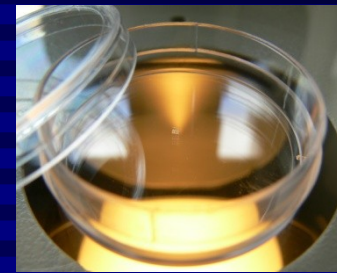
Kompaktní digitální inverzní mikroskop



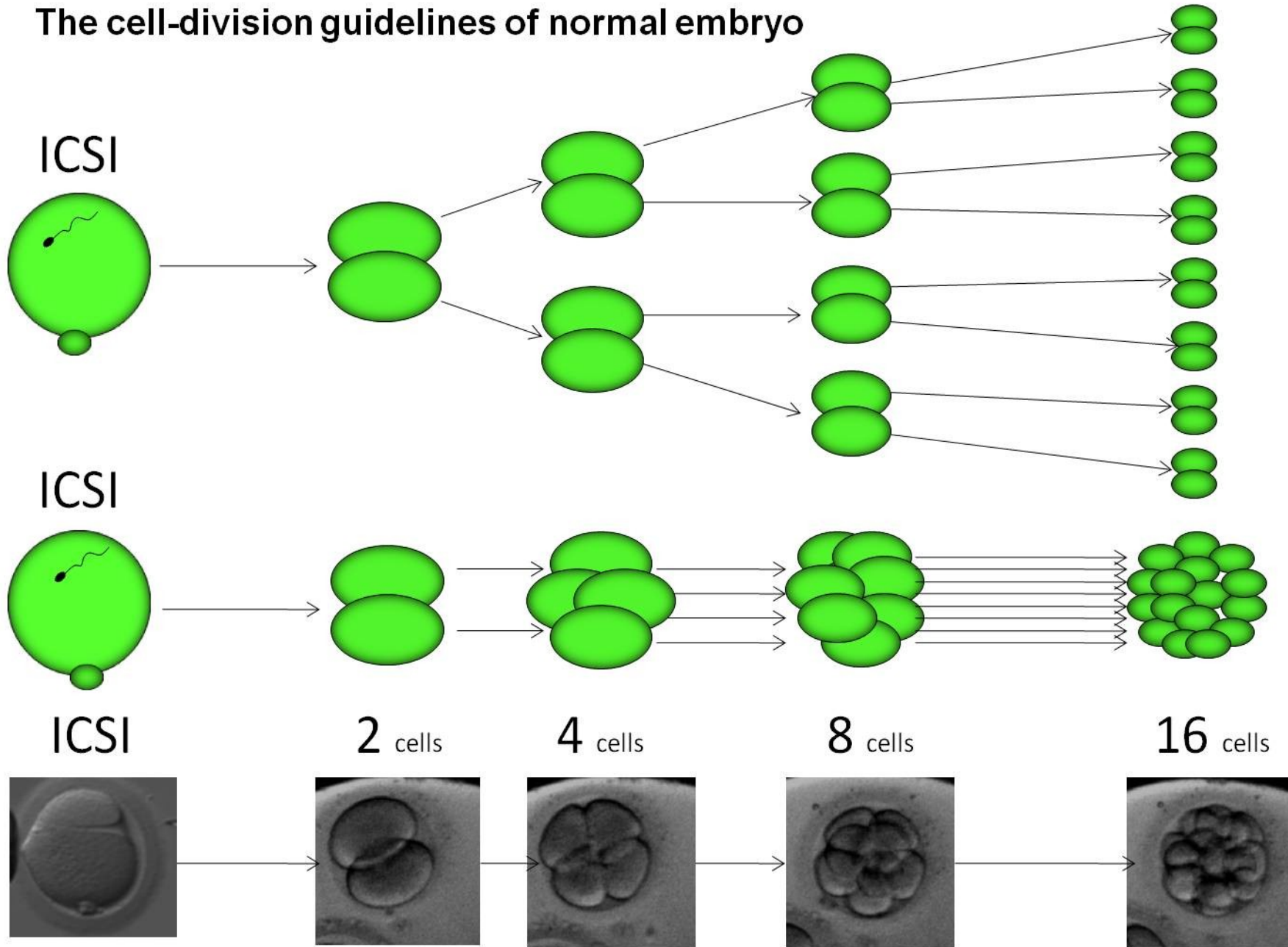
Kontrolní řídicí jednotka



Speciální „WOW“ miska

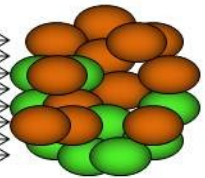
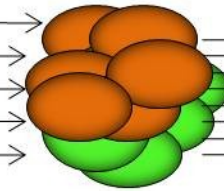
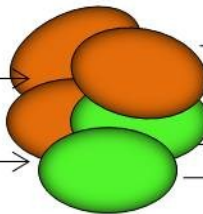
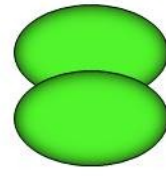
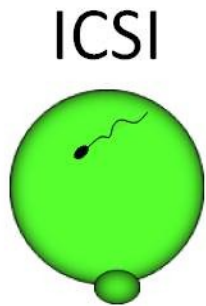
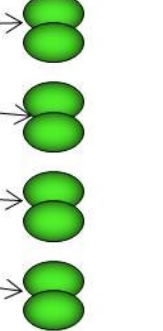
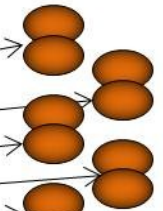
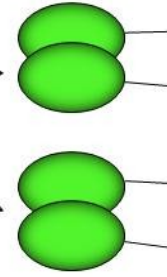
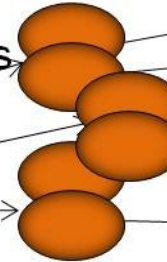
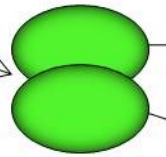
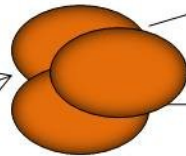
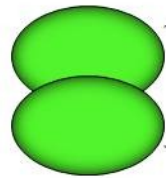
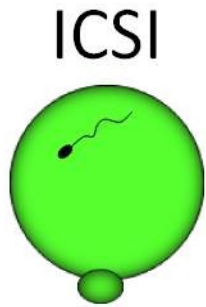


The cell-division guidelines of normal embryo



Abnormal cell-division during the 2nd cell cycle resulted in a potentially mozaic embryo

Mosaic embryo contains both euploid and aneuploid cells



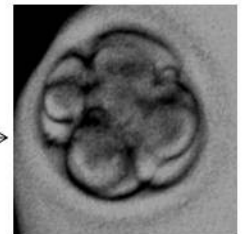
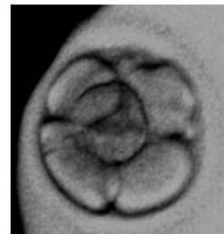
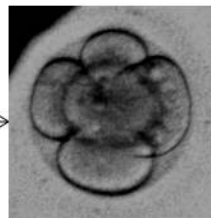
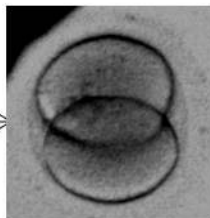
ICSI

2 cells

5 cells

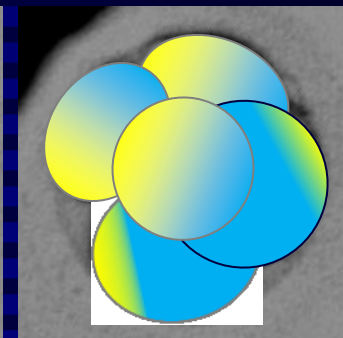
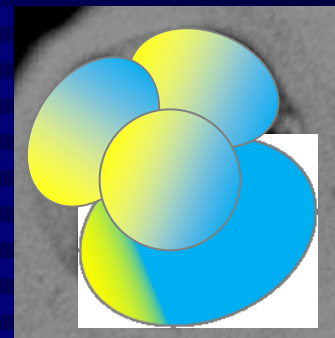
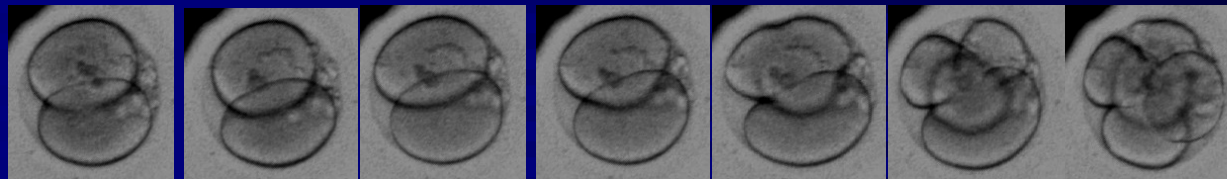
10 cells

20 cells

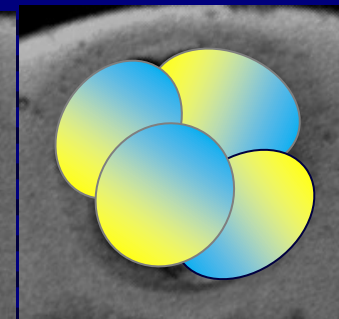
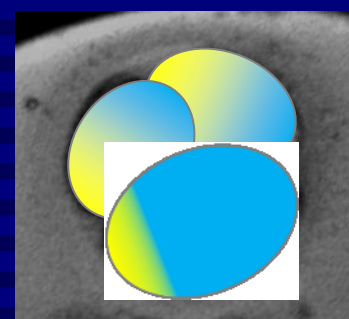
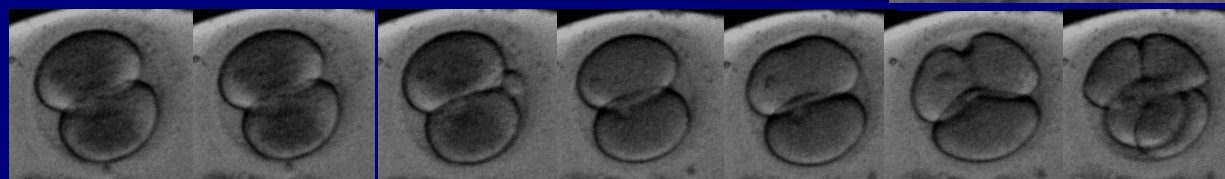


Zachycené abnormální dělení

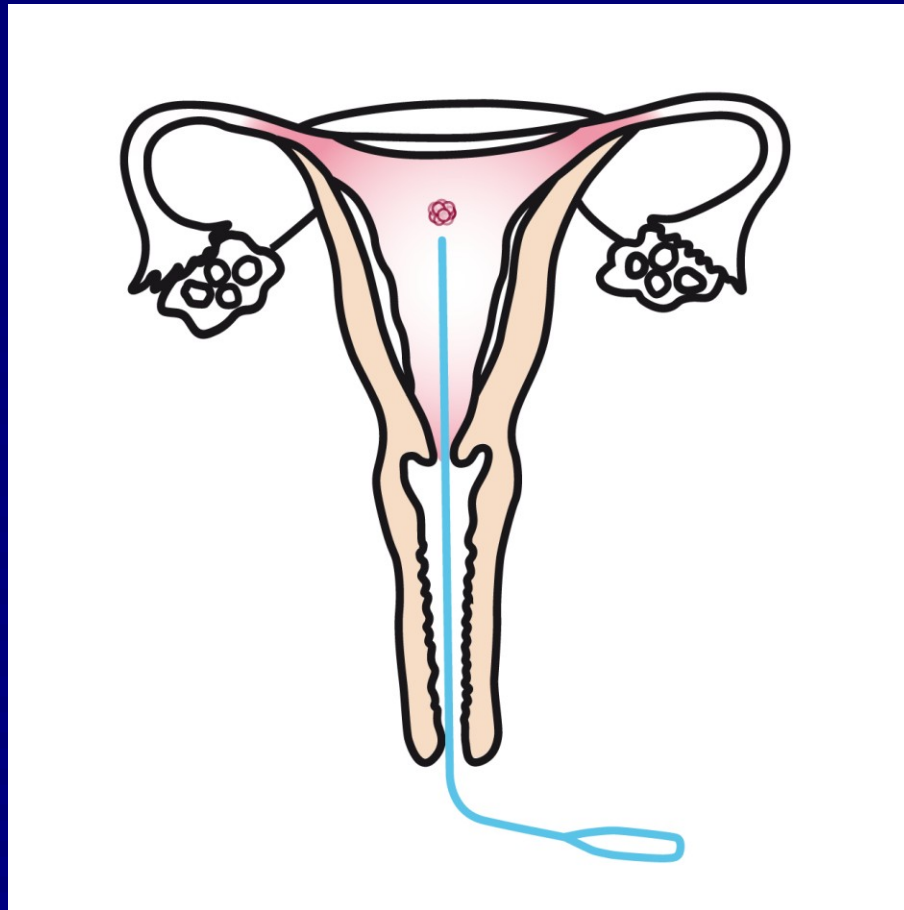
Abnormální dělení



Normální dělení



Embryotransfer



Kryokonzervace embryí



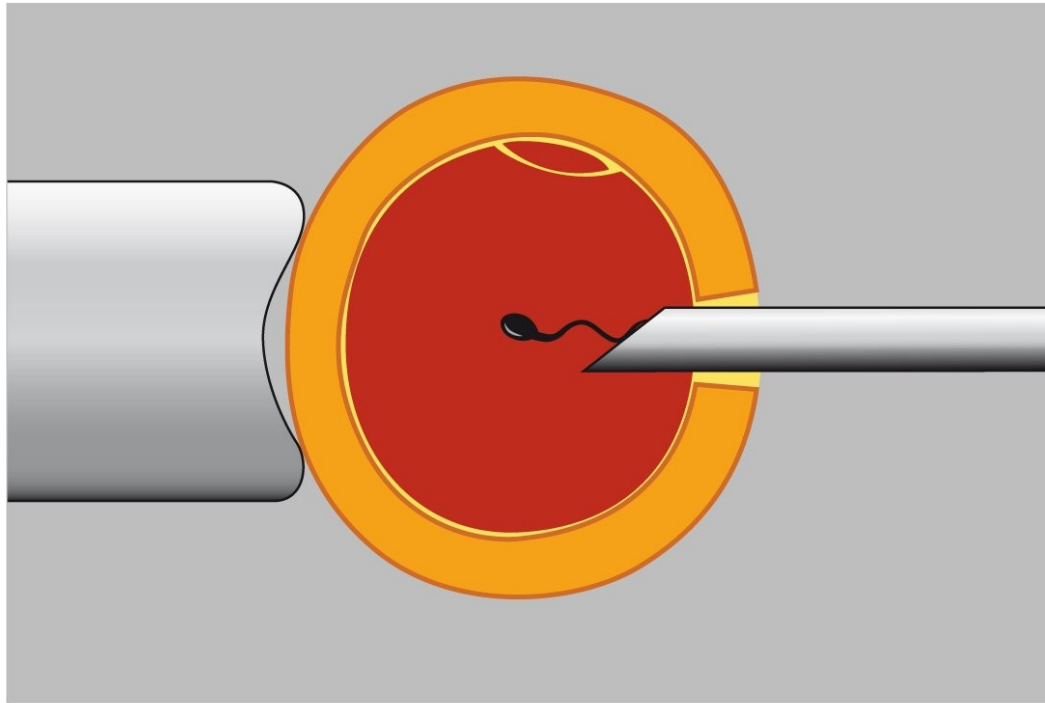
Micromanipulace

- intracytoplasmatic sperm injection -

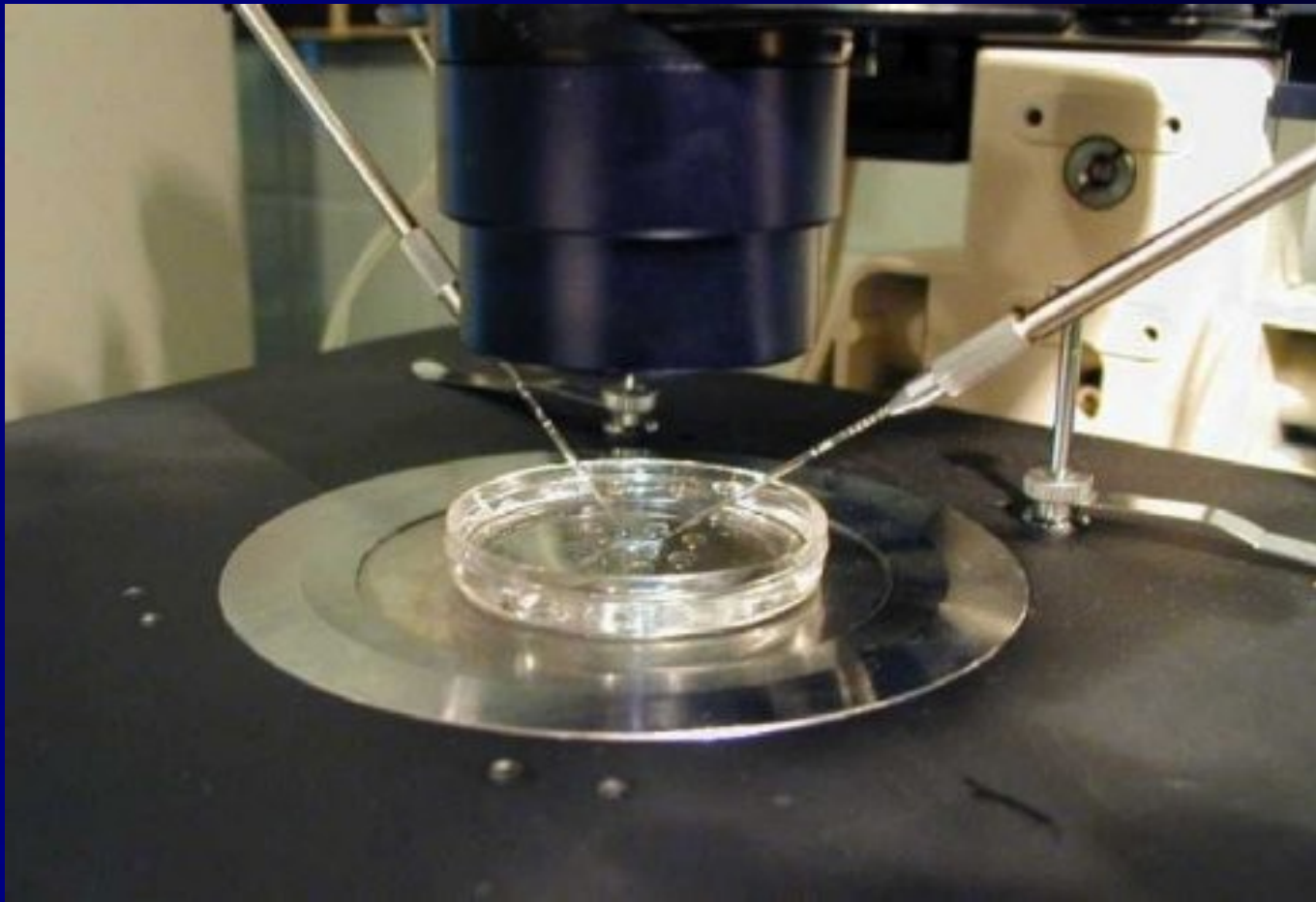
ICSI

- assisted hatching - AH

ICSI – intracytoplasmic sperm injection



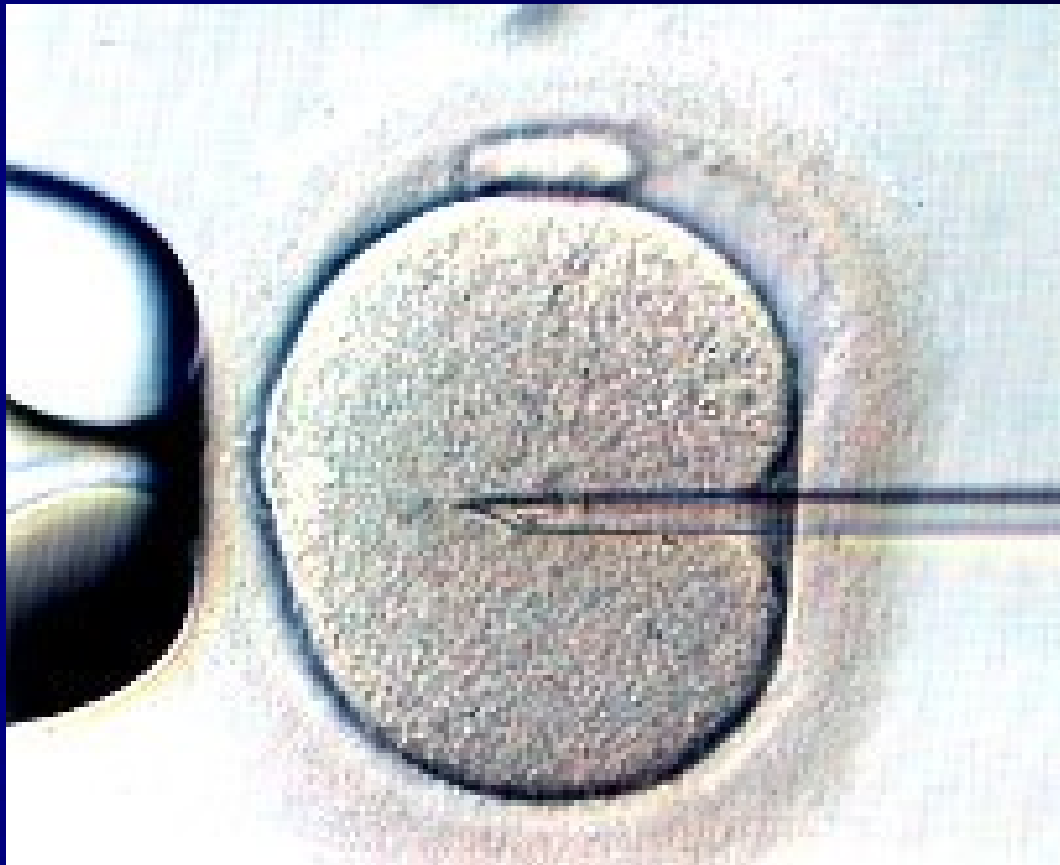
Mikromanipulační pipety



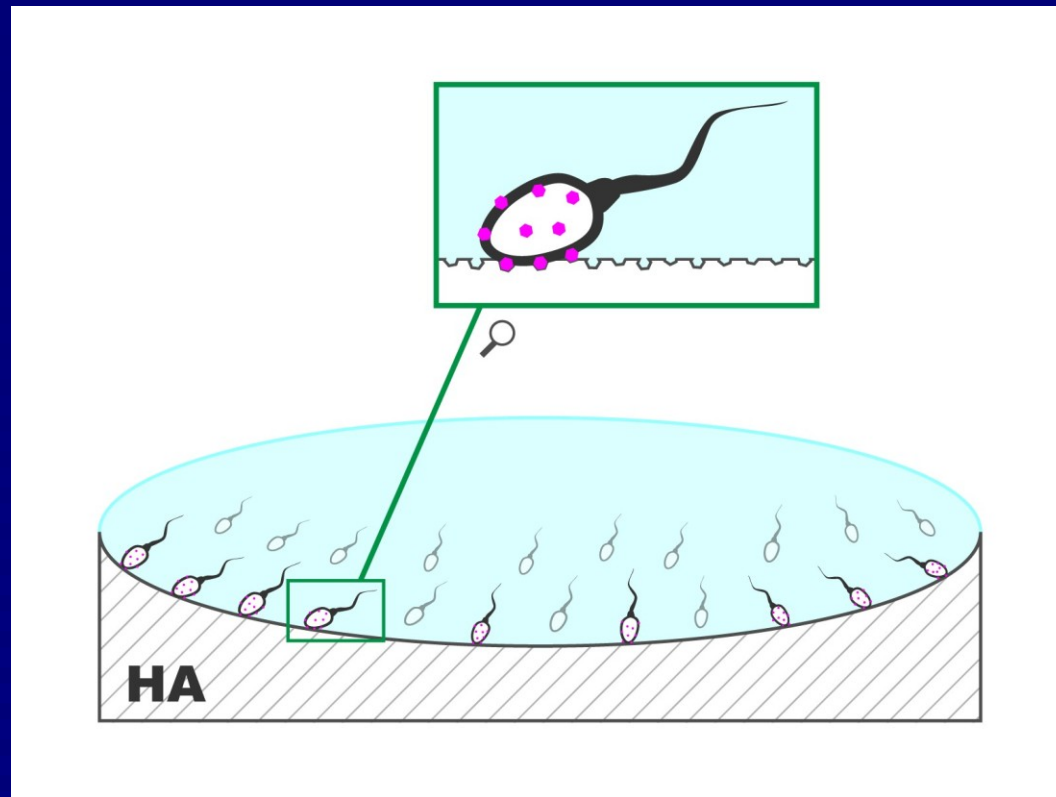
Znehybnění spermie



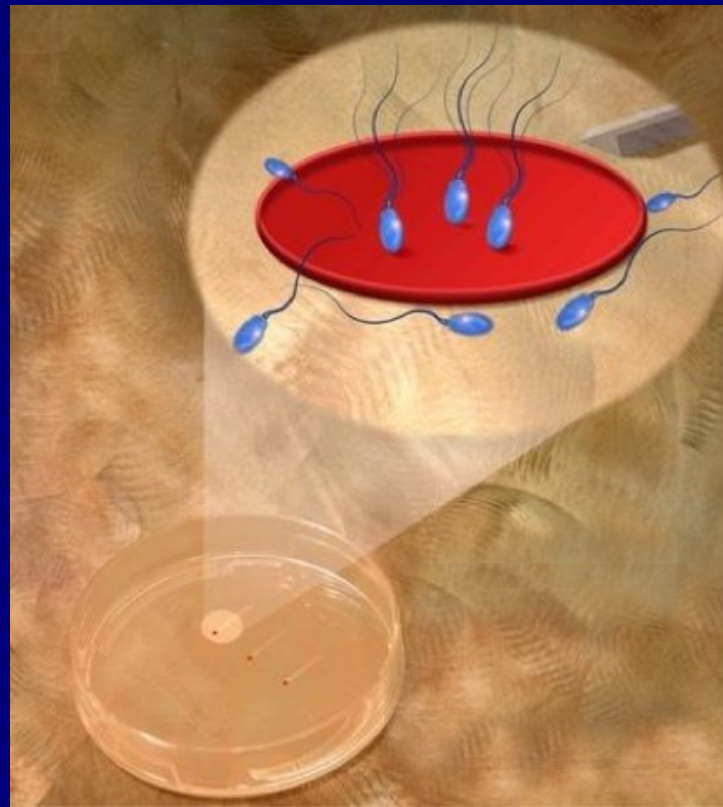
Spermie umístěná v cytoplazmě



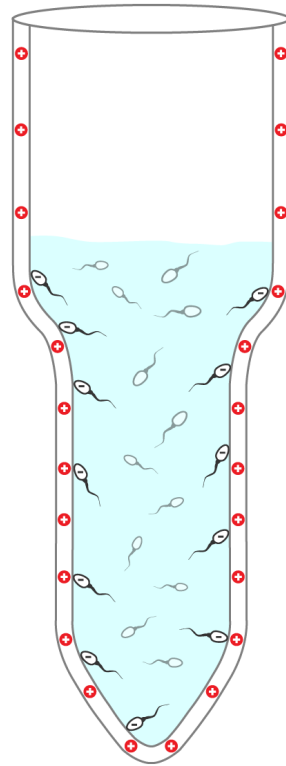
Selekce zralé spermie – vazba na kyselinu hyaluronovou (HA)



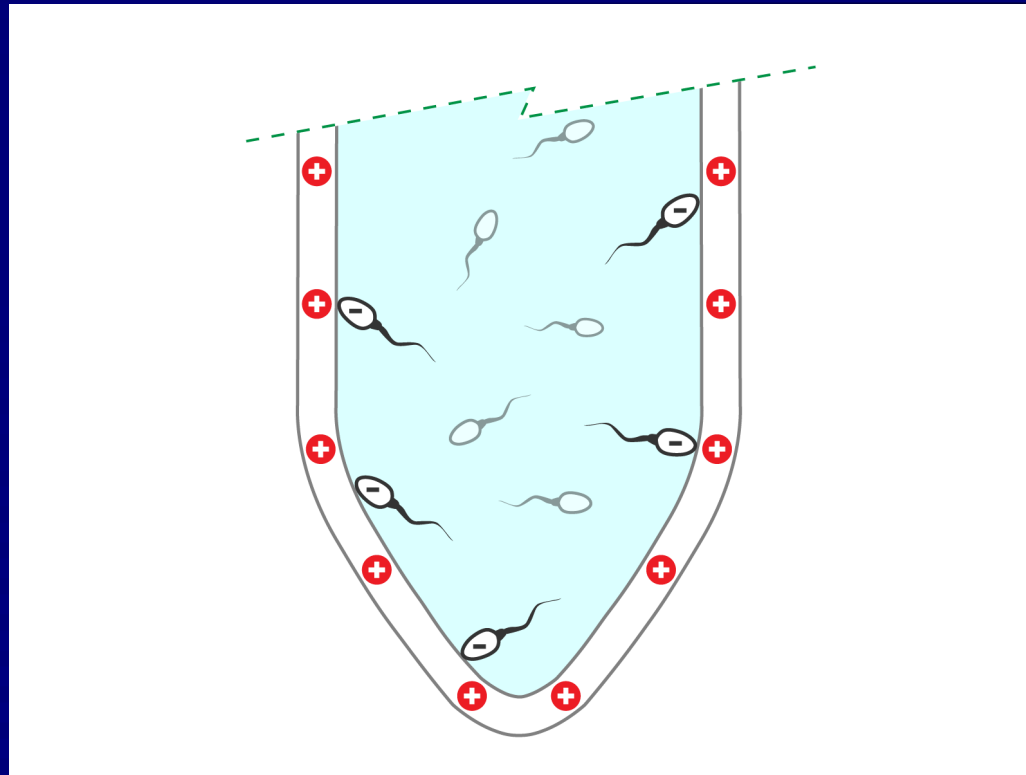
PICSI – metoda výběru zralé spermie (preselected sperm ICSI)



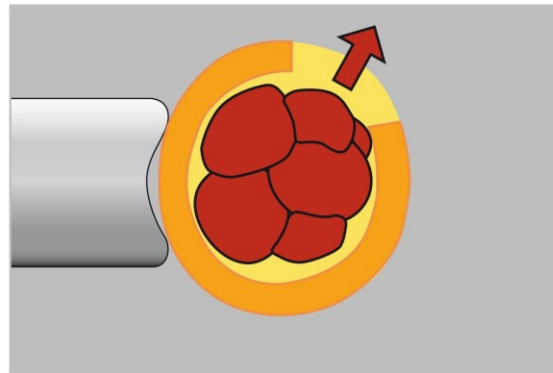
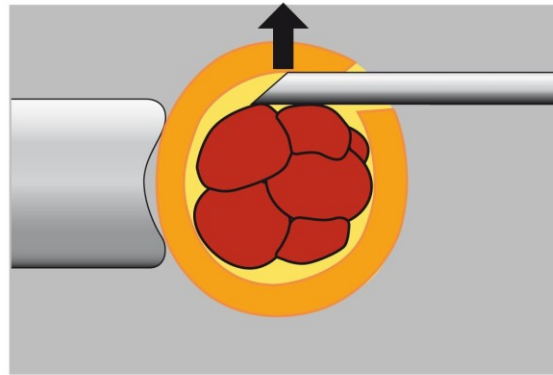
Selekce zralé spermie – elektrokinetický „zeta“ potenciál



Selekce zralé spermie – elektrokinetický „zeta“ potenciál



Asistovaný hatching



Asistovaný hatching



Asistovaný hatching

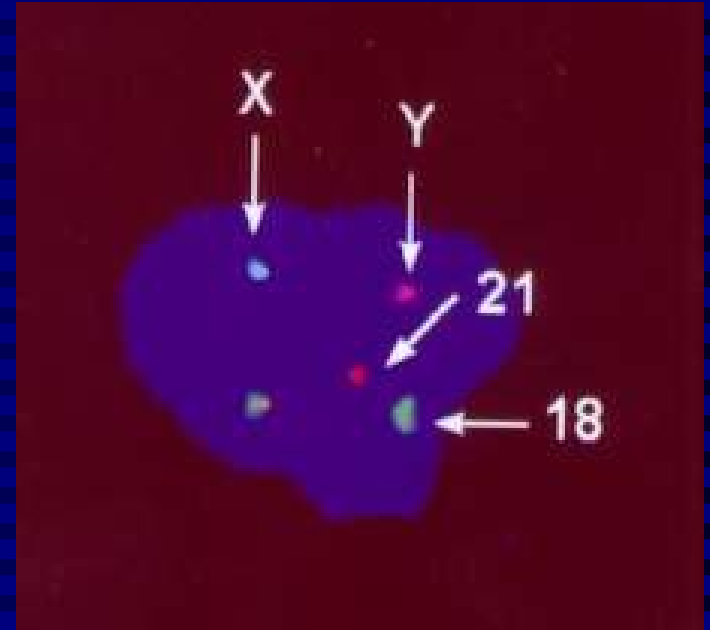
Indikace:

- neúspěšné transfery v anamnéze
- vyšší věk ženy
- abnormní vzhled zony pellucidy
 - síla zony
 - transparence
 - homogenita

Dárcovství gamet

- Dárcovství spermií
- Dárcovství oocytů
- Dárcovství embryí
- Náhradní (surogátní) mateřství

Preimplantační genetická diagnostika PGD



**Reprodukční medicína má výrazný
mutidisciplinární charakter – samostatný
obor specializačního vzdělávání**