

ZÁKLADNÍ KONCEPTY

ASISTOVANÉ REPRODUKCE

(podzim 2022)

Zuzana Holubcová
zholub@med.muni.cz

5.10.2022

Historie asistované reprodukce

..od embryologie k
umělému oplození



Začátek?

NARIZENÍ LUISE JOY BROWN

25th července 1978

Oltham Hospital (Spojené Království)



Začátek?

The collage consists of 14 individual covers from various international publications, all reporting on the birth of Louise Brown on July 25, 1978. The covers are arranged in a grid-like fashion:

- TIME** (top left): "The Test-Tube Baby" with a graphic of hands holding a test tube. Sub-headline: "Birth Watch in Britain".
- Evening News** (top row, second from left): "Meet Louise, the world's first test-tube arrival" and "SUPERBABE" with a photo of the baby.
- Women's Weekly** (top row, third from left): "EXCLUSIVE Meet the world's first test-tube baby" with a photo of Louise with her parents.
- THE WEEKLY NEWS** (top row, fourth from left): "WORLD'S FIRST TEST-TUBE BABY OUR MIRACLE CALLED LOUISE" with a photo of Louise.
- LE BÉBÉ DU SIÈCLE** (top right): "Pour toutes les femmes et pas seulement les femmes stériles, c'est LE BÉBÉ DU SIÈCLE".
- Daily Mail** (middle left): "First test-tube baby is born and medical history made as a mother's dream comes true" and "IT'S A GIRL".
- woman** (middle row, second from left): "EXCLUSIVE THE EXTRAORDINARY LOVE STORY THE WORLD NEVER KNEW" with a photo of Louise's parents.
- Daily Mail** (middle row, third from left): "And here she is... THE LOVELY LOUISE" with a photo of Louise.
- parents** (middle row, fourth from left): "En exclusivité mondiale LES SEULES PHOTOS DU BÉBÉ-ÉPROUVETTE" with a photo of Louise.
- stern** (bottom left): "At 11.47 pm, on July 25th 1978, to every childless couple, hope was born." with a close-up photo of Louise.
- News** (bottom row, second from left): "ALL SET FOR BIG LAUNCH" and "Happy birthday to you! Louise invites 8,000 to celebrate at Thorpe Park".
- 10!** (bottom row, third from left): "10! Look at World's 1st test Tube Baby Now" with a photo of Louise's family.
- OGGI** (bottom right): "LA BAMBINA DELLA PROVETTA" with a photo of Louise's parents.

Začátek?

Luis Brown

Nataly Brown

Robert Edwards



- Dnes přes **8.000.000** IVF dětí po celém světě
- „děti ze zkumavky“ mají své vlastní děti přirozenou cestou

2010

- Prof. Robert Edwards
- Nobel cena za Fyziologii a Medicínu „for development of in vitro fertilization“

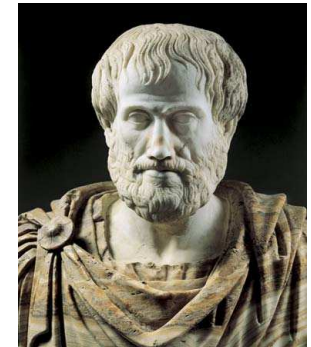
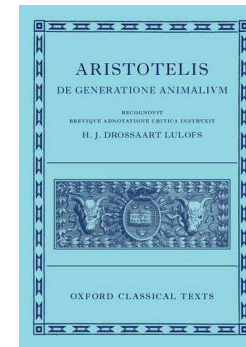
IVF staví na dlouhodobém embryologickém výzkumu...

Historické reprodukční teorie

□ **epigeneze** – organismy se vyvíjejí ze semene nebo vejce **postupně**

ARISTOTELES: „O vzniku živočichů“

- první vědecký (resp. filozofický) spis o reprodukci
- diskutuje základní otázky o reprodukci
- popis rozmnožování a vývoje řady druhů organismů
- teorie **abiogeneze** (= spontánní vznik organismů)
= živé vzniká z neživého (např. červi z masa)



(384-322 BC)

ženská menstruační krev (příčina materiální)

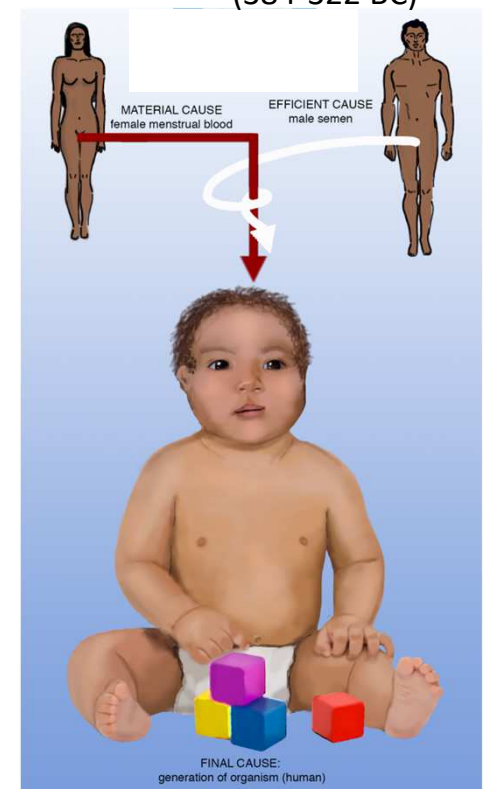
+

mužské semeno (příčina účinná)



„vejce“ → embryo

- vstup duše do zárodku 40 (muž)/80(žena) dní po početí!



Historické reprodukční teorie

☐ *Preformace*

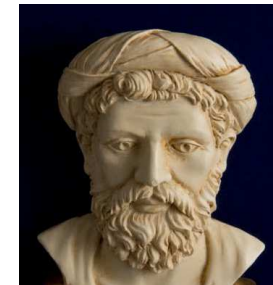
- organismy se vyvíjejí z miniaturní verze sebe sama
- vývoj = zvětšování do plně formované bytosti

'spermism' – základní charakteristiky potomků pocházejí od otců; matky poskytují pouze výživné prostředí pro vývoj nového života

'ovism' – vajíčko obsahuje kompletní zárodek budoucího jedince, jehož vývoj je odstartován aktem sexuálního styku/seminální tekutinou

- Převažující pohled až do 18. století!

Pythagoras



(570-495 BC)

Charles Bonnet



(1720-1793 AD)

objev partenogeneze

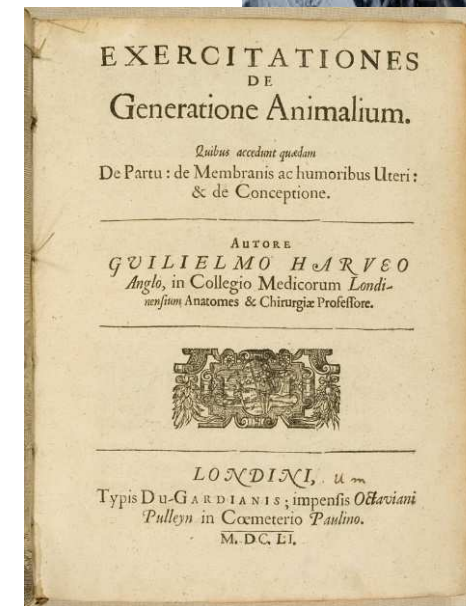
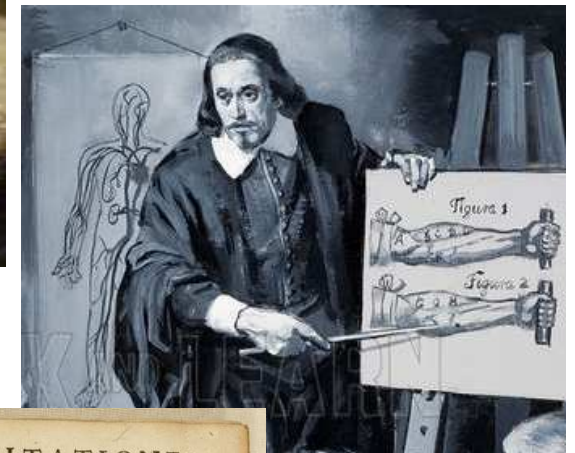
Počátky embryologického výzkumu

1651 William Harvey

- Anglický královský lékař
- proslaven objevem krevního oběhu
- průkopník moderní embryologie

„*omne vivum ex ovo*“
(vše živé pochází z vajíčka)

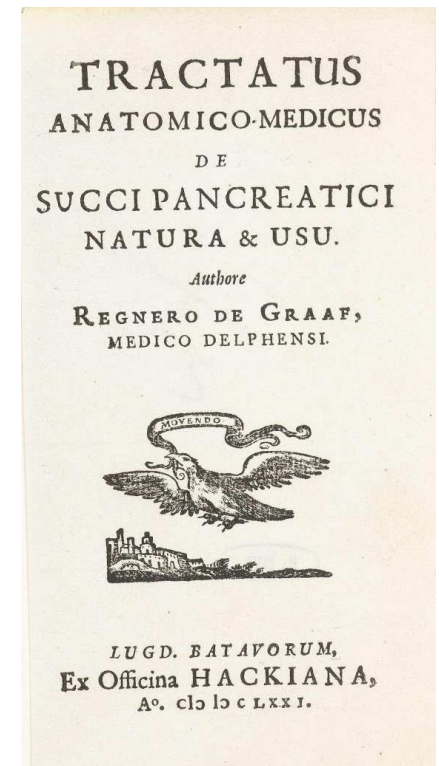
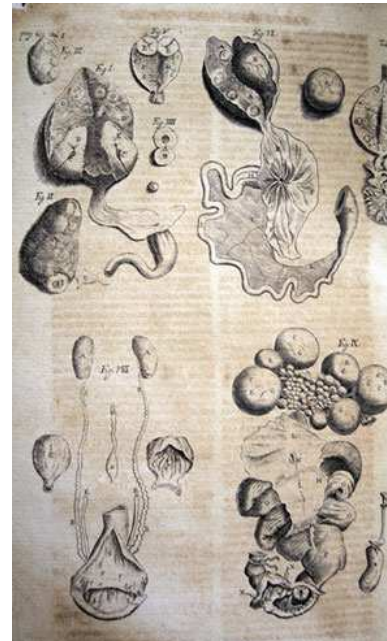
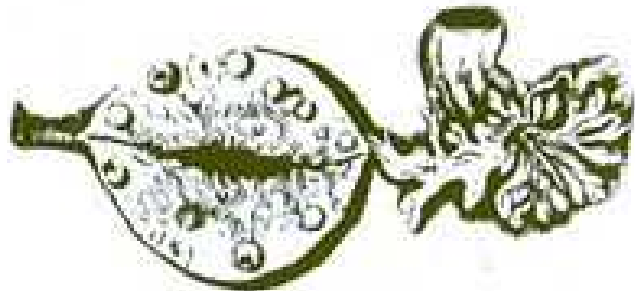
- popření spontánního vzniku organismů
- polemika s Aristotelovou teorií časně embryogeneze



Počátky embryologického výzkumu

1672 Reinier de Graaf

- Dánský fyziolog a anatom
- sumarizuje práci předchozích anatomů a pokládá základy reprodukční biologie
- popis ženského a mužského reprodukčního systému (funkce testikulárních kanálů, žlutého tělíska, vejcovodu,..)
- rozpoznává reprodukční roli ovariálních folikulů, popisuje jejich vývoj a ukazuje, že **zralý folikul obsahuje vajíčko**

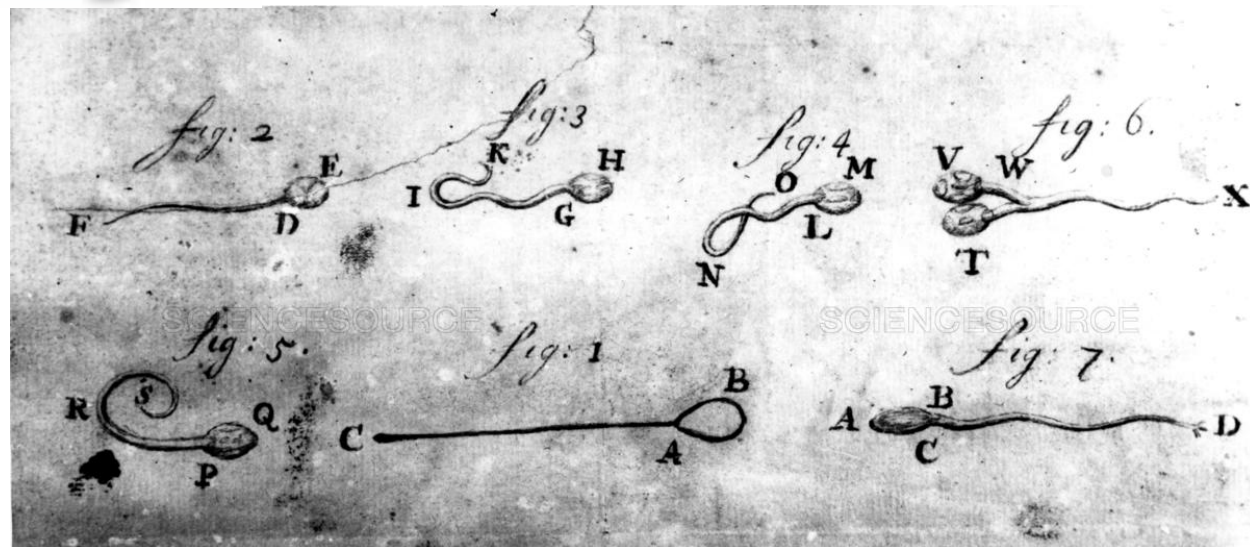


Počátky embryologického výzkumu

1677 Antonie van Leeuwenhoek



První pozorování
živočišných a lidských
spermíí



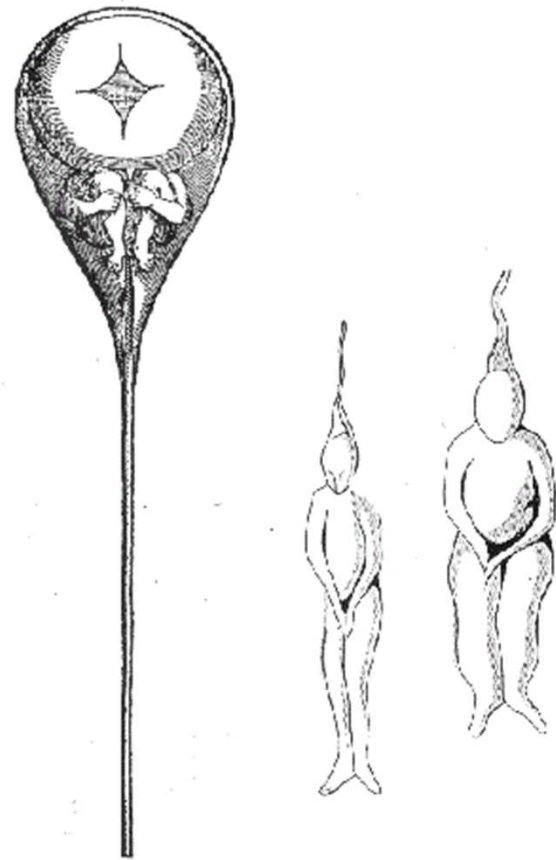
„malá zvířátka v mužském semeni“

Počátky embryologického výzkumu

- ***Humunculus***

lat. človíček

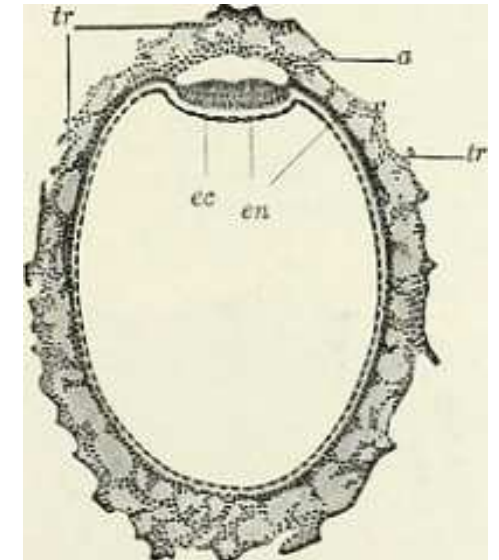
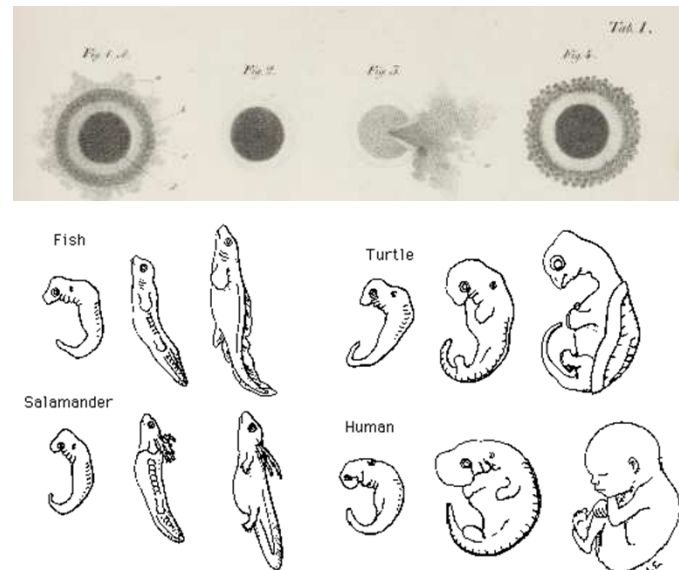
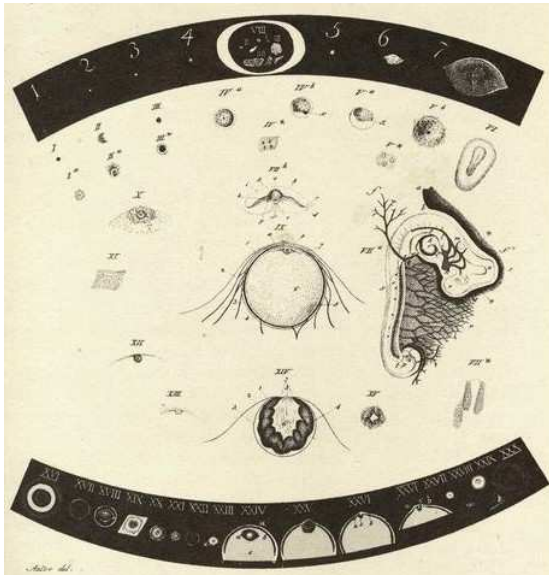
- preformovaný malý človíček nacházející se v hlavičce spermie



Ranný embryologický výzkum

1827 Karl Erns von Baer

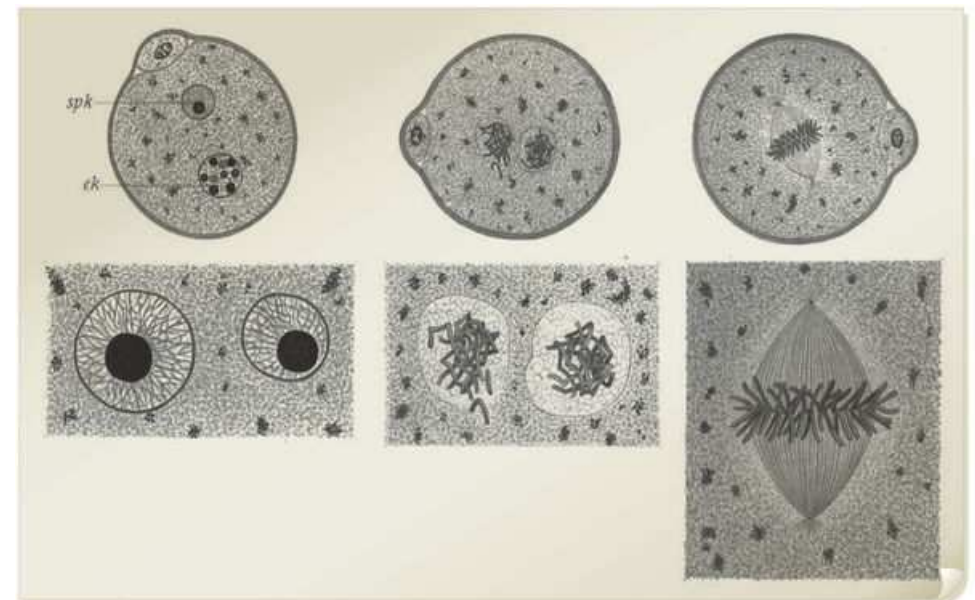
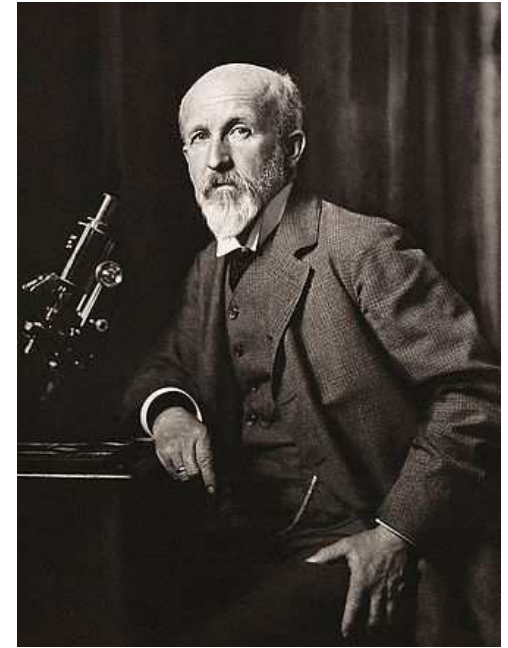
- Pruský (Estonský) vědec a výzkumník
- „oteczakladatel“ embryologie a vývojové biologie
- *Über Entwicklungsgeschichte der Thiere*
 - komparativní živočišná embryologie
 - embrya v průběhu vývoje postupně nabývají znaky svého druhu
 - popis **blastocysty** a **notochordu**
 - teorie zárodečných vrstev (ekto-/mezo-/entoderm)
 - poprvé pozoruje **lidský oocyt**



Ranný embryologický výzkum

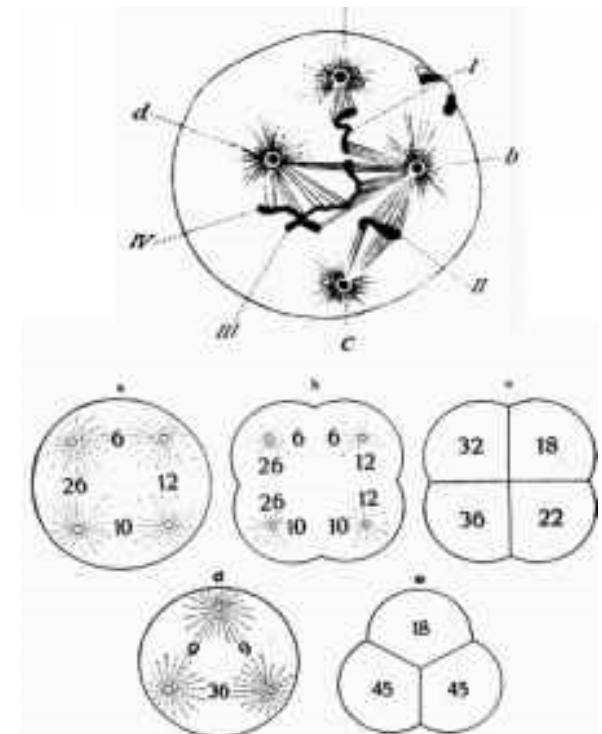
1875 Oscar Hertwig

- Německý profesor zoologie, student Ernsta Heackela
- **poprvé v mikroskopu pozoruje oplození** (*sea urchin*)
- dokazuje, že oplození představuje **fúzi 1 spermatické buňky s vajíčkem**
- podporuje Morganovu's teorii, že fyzická podstata dědičnosti je na chromozomech v jádře
- předkládá hypotézu výměny genů a redukce genetické informace během meiózy
- studuje partenogenezi



1890-1900 Theodor Bovery

- Německý **experimentální** biolog
- zastánce **chromozomové teorie dědičnosti** (aplikace Mendelových zákonů dědičnosti)
- experimentálně potvrdil **meotickou redukci** genetické informace ve zrajících oocytech (*Accaris megaloccephala*)
- vyslovuje hypotézu, že spojením **2 haploidních buňek** (vajíčko a spermie) vzniká **diploidní embryo** (*sea urchin*)
- studoval polyspermy a objevil centrozóm
- popsal roli aneuploidie v embryonálním vývoji (a kancerogenezi)



1890 Walter Heape

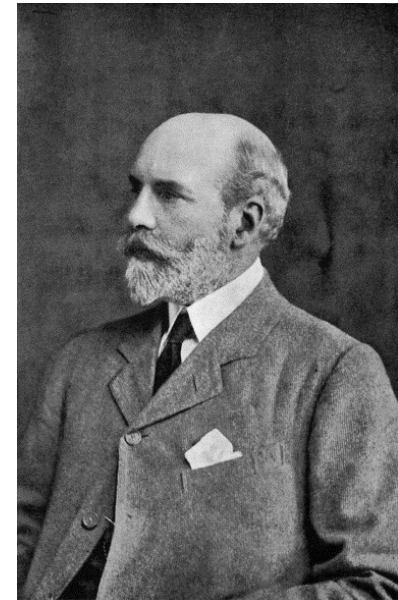
- **první in vitro manipulace vajíček a embryí**
- **první úspěšný přenos savčího embrya**
- *in vivo* fertilizovaná vajíčka přenesena z jedné králičí samce do druhé



Angorský králík



Belgický králík



Walter Heape

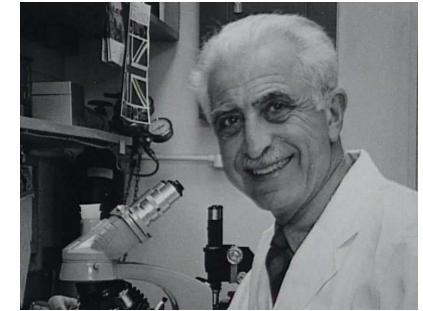
„překopník veterinární
reprodukční biologie“

- detailní popis děložních změn během menstruačního cyklu u primátů (non-human primates)
-
- rozlišení spontánní vs. reflexní (indukované) ovulace; menstruační vs. estrální cyklus
- koncepce umělé inseminace ve šlechtitelské praxi

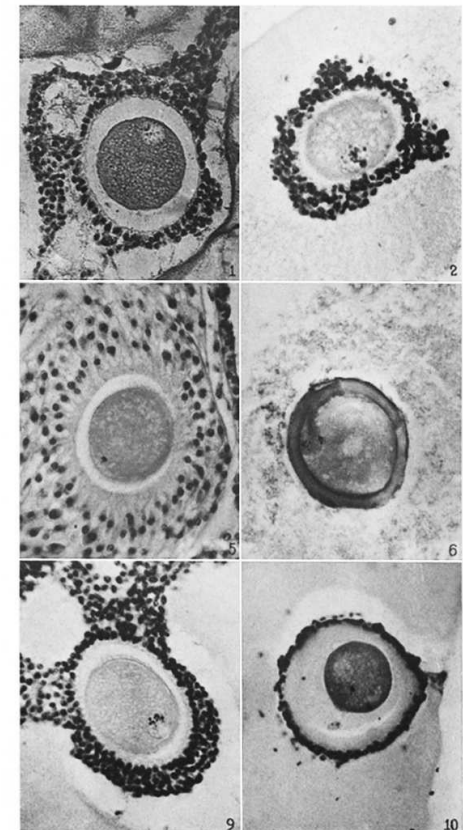
Embryologický výzkum ve 20.století

1934 Gregory G. Pincus

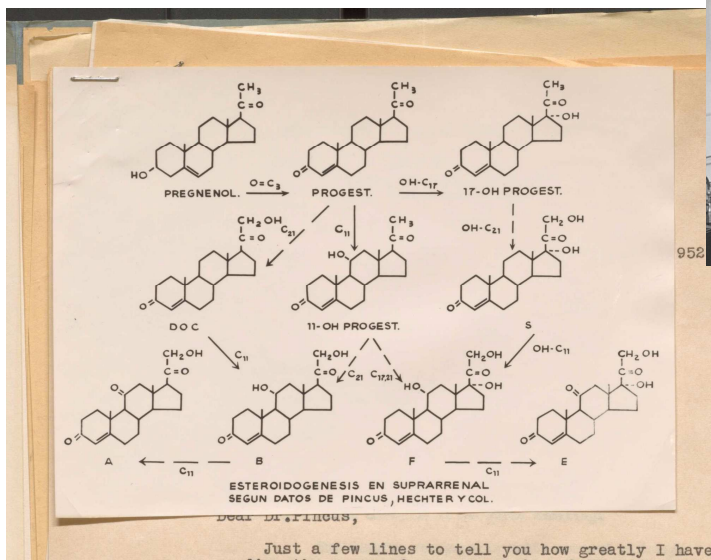
- „otec“ pilulky - orální hormonální kontracepce na principu zpětnovazebného bloku ovulace (*Enovid™* 1960)
- sledoval spontánní in vitro maturaci nezralých oocytů z izolovaných folikulů
- **provedl první in vitro fertilizaci u savců (králík)**
- tvrdil že partenogeneticky vytvořil králíka (fatherless rabbit) = *pincogeneze* – dalším výzkumníkům se nepodařilo zopakovat!
- kritizován jako šílený vědec (“mad scientist“)



THE COMPARATIVE BEHAVIOR OF MAMMALIAN EGGS IN VIVO AND IN VITRO
I. THE ACTIVATION OF OVARIAN EGGS*
By GREGORY PINCUS, S.D., AND E. V. ENZMANN, Ph.D.
(From the Biological Laboratories, Harvard University, Cambridge)
PLATES 29 AND 30
(Received for publication, July 17, 1935)



(Pincus and Enzmann: Mammalian eggs in vivo and in vitro. I)



No Father to Guide Them

It's a biologist's business to know life; young Mr. Gregory Pincus of Harvard has got on so well that he can now play tricks with it. Without his fatherless bunnies. And will there be fatherless babies presently? You may speculate as much as you please, young Mr. Pincus is not going to say.

By J. D. Ratcliff

Gregory Pincus, whose experiments show with rabbits may lead to mammalian reproduction without male factors.

Callie's for March 26, 1932

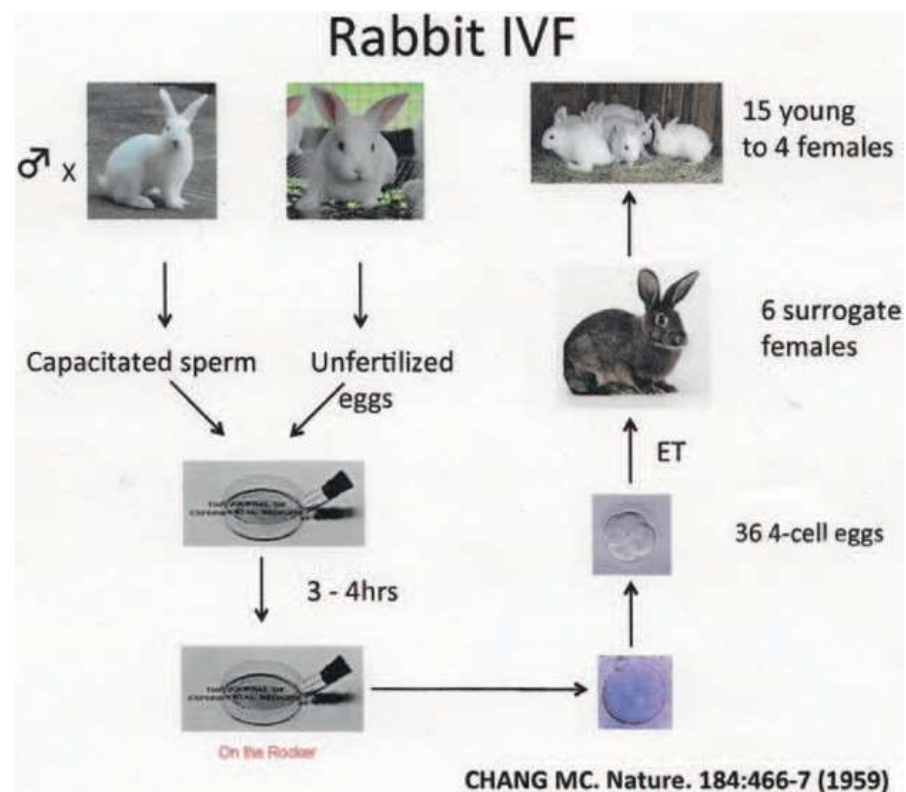
1959 Min Chueh Chang

- zkoumal úlohu steroidů v savčí reprodukci
- přispěl k objevu antikoncepční pilulky
- studoval vztah mezi fyziologií a počtem spermií a efektivitou oplozovacího procesu



- upozornil na důležitost kapacitace:
„fertilization does not occur until several hours after sperms are placed in the uterus or oviduct“

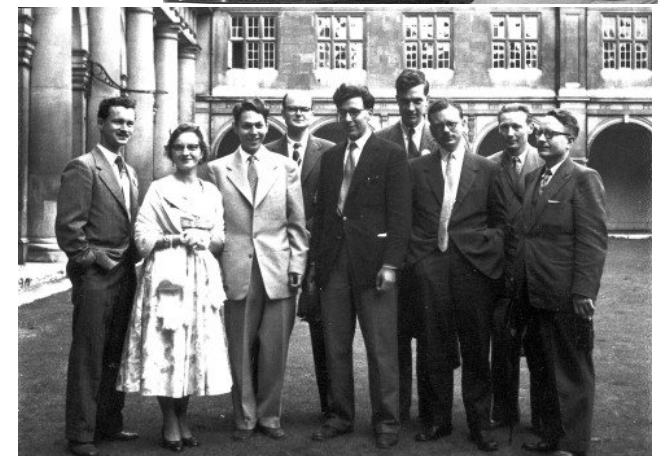
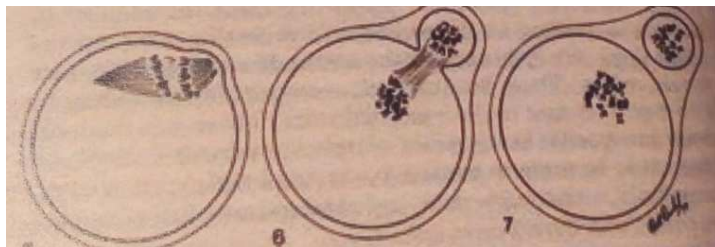
- **důkaz *in vitro* fertilizace králičích vajec**
pomocí pokusu, v němž byla IVF vytvořená embrya bílého králíka vložena do děloh samic černého králíka a narodily se bílý králíci



Robert G. Edwards

*1925 Batley (Yorkshire), + 2013 Cambridge (UK)

- Bangor University College
 - kurz zemědělství a zoologie
- University of Edinburgh (1952-1957)
 - PhD ve vývojové biologii
 - myší embryologie
 - studium vývoje normálních/haploidních/triploidních embryí
 - preimplantační genetiký screening and genetické enžénýrství (cílená mutageneze)
 - Postdoc
 - kinetika spermatogeneze a indukce partenogeneze
 - indukce superovulace pomocí hCG u myší
 - popis stádií maturace oocytů

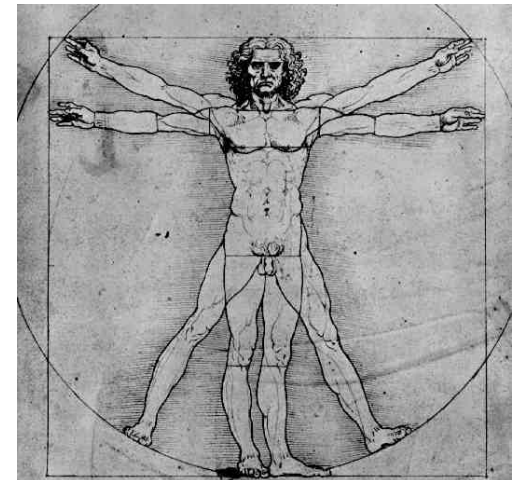
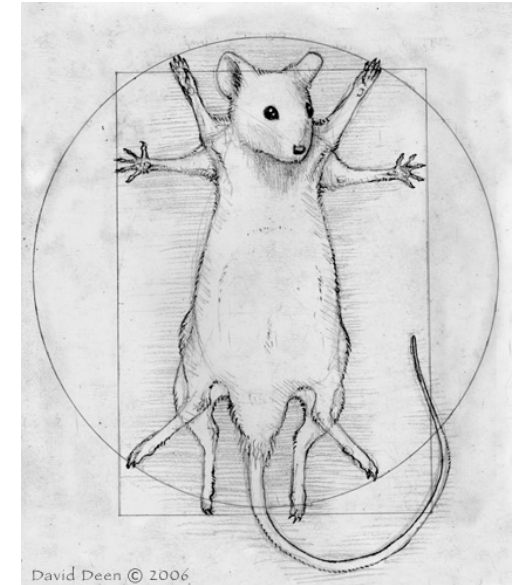


Robert G. Edwards

- 1957-1958 postdoc na Caltechu (CA, USA)
 - výzkum imunologie reprodukce
 - studie interakce spermie a vajíčka
- 1958-1962 MRC NIMR Mill Hill, London
 - práce na vývoji imunokontracepce, ale přitahován výzkumem příčin embryonální aneuploidie
 - **studium meiotické maturace myších oocytů**
 - objev, že nezralé oocyty spontánně dozrávají in vitro i bez přítomnosti hormonů v médiu
 - pokus zopakovat in viro maturaci lidských vajíček, kterou reportoval Pincus
 - **poptávka po zdroji lidských oocytů**
 - sporadická dodávka chirurgicky vyňaté ovariální tkáň
 - in vitro maturace izolovaných nezralých oocytů
 - první úvahy o použití *in vitro fertilizace* (IVF) pro léčbu neplodnosti



vedení institutu zakazuje práci na lidském IVF



Robert G. Edwards

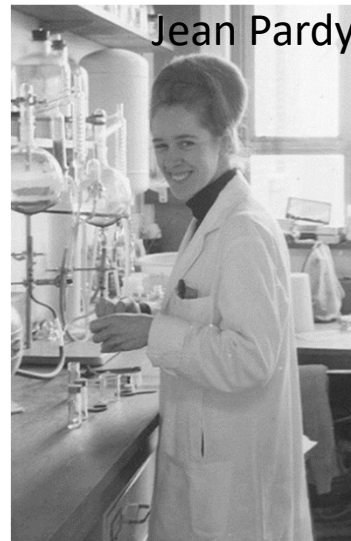
- 1962 - fellowship v Glasgow
 - derivace králičích embryonálních kmenových buněk
(20 let před derivací myšších embryonálních kmenových buněk - *Evans and Kaufman, 1981*)

- **1963 – přesun do Cambridge**

‘misogynist public-school traditions’
‘the privileges given to the already privileged’
‘sheer beauty of the place’
‘concern with the truth and high seriousness’
‘the ambience of scientific excellence’
‘so many talented young men and women’



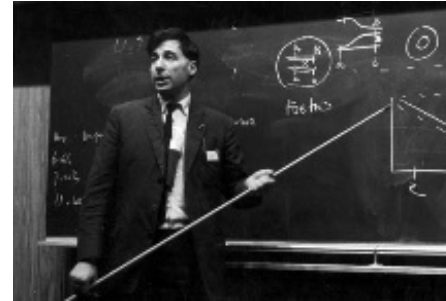
- „Physiological laboratory“
- sestavování výzkumného týmu
 - **Jean Purdy - IVF**
 - Azim Surani – biologie PGCs
 - Alan Handyside – karyomapping a PGD



Robert G. Edwards

❖ Výzkumná témata

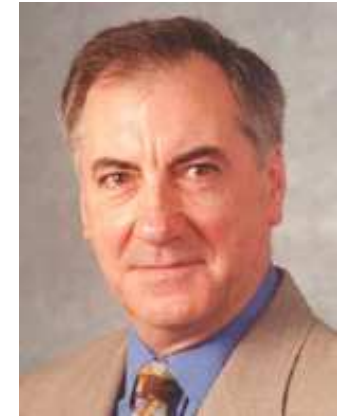
- imunologie reprodukce
- preimplantační genetická analýza
 - *proof-of-principle* biopsie blastocysty - PGD
(sexing kraličích embryí – *Gardner and Edwards 1968*)
- formulace teorie příčiny Down syndromu (meiotická missegregace u oocyty)
- endokrinní aspekty follikulogeneze a časná embryogeneze (s manželkou Ruth Edwards)
- maturace vajíčka
 - mezidruhové srovnání morfologie a dynamiky maturace savčích oocytů
 - prasečí, ovčí, kravské, opičí a **lidské oocyty** z ovariální tkáně
(*Edwards, Nature 1965; Edwards, Lancet 1965*)
 - kinetika chromozomální segregace a příčiny genetických abnormalit
 - první pokus o in vitro fertilizaci lidských oocytů (vlastními spermii!)
 - **nedostatek lidských oocytů pro výzkum**



Robert G. Edwards

❖ Problém kapacitace spermií

- dogma: spermatozoa musí funkčně dozrát v děloze
- kraličí IVF dosaženo díky expozicí spermií děložnímu prostředí



Barry Bavister

1968

- objev role pH v kapacitaci spermií

- alkalické pH zvyšuje kapacitaci

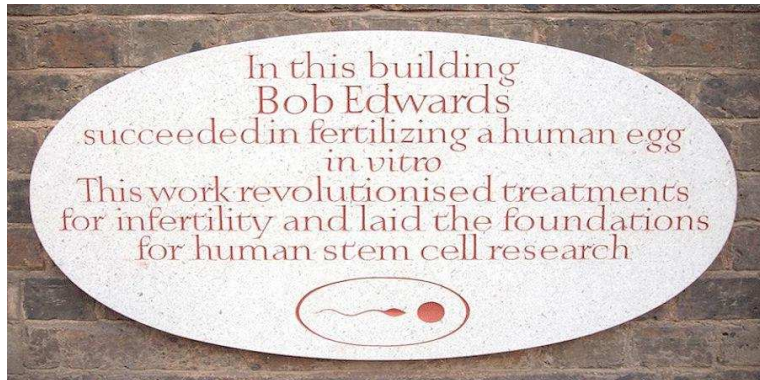
kreččích spermií (Bavister 1969)



Robert G. Edwards

1968 – první *in vitro* fertilizace lidských buněk

- *in vitro* maturované oocyty izolované z **ovariálních biopsií**
+ spermie inkubované v „Bavisterově alkalickém médiu”
→ **zygoty**



Summary of data from [Edwards et al. \(1969a\)](#).

Egg characteristic	Experimental group	Control group
Assigned	56	17
Surviving	54/56	17/17
Matured to metaphase II	34/54	7/17
Some evidence of sperm penetration	18/34	–
Spermatozoon within the zona pellucida	6/18	–
Spermatozoon inside zona pellucida (c.7 h post-insemination)	5/18	–
Evidence of pronuclei (c.11 h post-insemination)	7/18	0/7
No. with two pronuclei	2/18	–

M.C.Chang:

„u králíků je lepších IVF výsledků dosaženo u oocytů, které jsou vystaveny hormonálnímu prostředí *in vivo*....“

Je možné z lidských ovárií získat oocyty, které jsou hormonálně připraveny k maturaci?

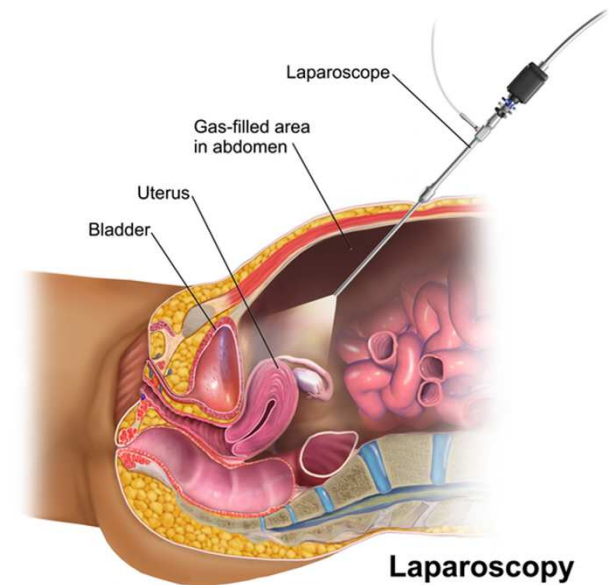
Patrick Steptoe

- gynekolog a porodník v Oldham General Hospital
- průkopník použití **laparoskopu** v gynekologické chirurgii
- poprvé kontaktován Robertem Edwardsem v roce 1967



(1913-1988)

*Je možný laparoskopický odběr
in vivo maturovaných vajíček
dobrovolnic z řad neplodných
žen?*

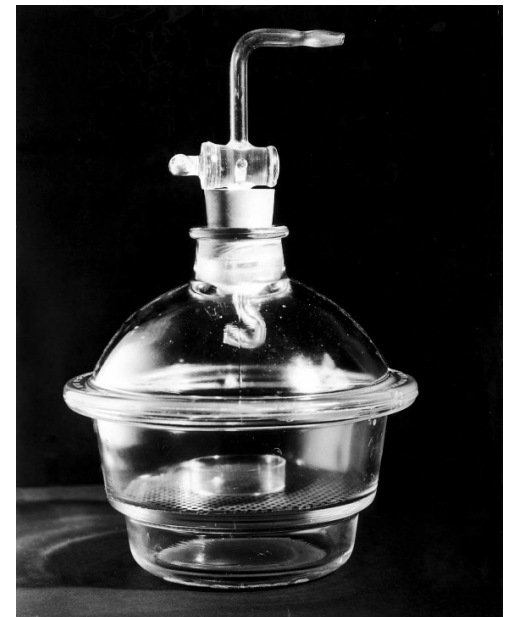
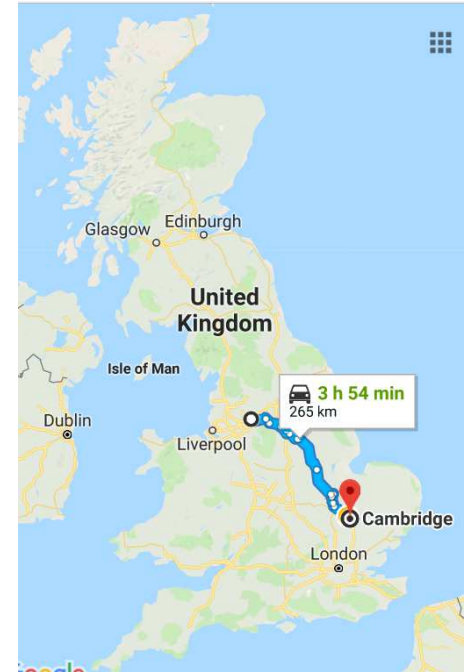


1970-1971

- Robert Edward a Jean Purdy sdojíždí z Cambridge do Olthamu aby in vitro fertilizovali vajíčka odebraná Patrickem Steptoem od dobrovolnic transabdominální laparoskopii
- mírné hormonální stimulace a hCG indukujícího ovulaci **zlepšilo úspěšnost fertilizace** a kultivovaná embrya se vyvíjí do **stadia blastocytu**

(Edwards et al 1970, Steptoe et al 1971)

... Další cíl: transfer embrya!



Boj s kritikou

- neplodnost nepovažována za zdravotní problém (uznáno WHO až 2009)
- IVF vnímáno jako **výzkum na lidech** nikoli jako experimentální léčba
- chybí etické směrnice
- obavy z kolonování člověka
- náboženská opozice
- komunikace výzkumu v médiích
- diskuze o legálních a etických aspektech IVF



Boj o financování výzkumu

- záměr vybudovat výzkumně-klinické pracoviště v Cambridge

velký MRC grant zamítnut

„lack of preliminary data from primates“

„overenthusiastic“

„too ambitious“



Kershaw's hospital

1971

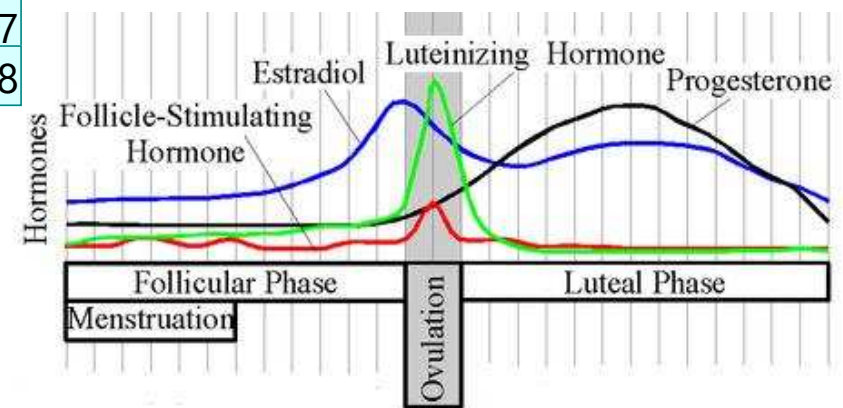
- díky financím od **soukromých dárců** a osobním investicím založena nová laboratoř blízko Oldhamu

ALE

- pokled úspěšnosti fertilizace (fototoxický parafinový olej!)
- opakující se neúspěchy transferů rýhujících se embryí
→ gestační podpora hormóny po embryotransferu
- 1975 – první **ektopické těhotenství** + 2 časně těhotenské ztráty (**miscarriages**)
- neúspěšné pokusy o kryopreservaci embryí cryopreservation
- odběr oocytů v nativním cyklu s použitím **ovulačního testu** (LH surge)



ZH6
ZH7
ZH8



Slide 28

- ZH6** Zuzana Holubcová 12/02/2018
Nov 1977 - 3 patients 2 ET
Zuzana Holubcová, 04/08/2022
- ZH7** Jan 1978- 1/9 hCG
Zuzana Holubcová, 04/08/2022
- ZH8** May 1978 1/4 hCG
Zuzana Holubcová, 04/08/2022

Brownovi

- 10-leté bezdětné manželství

Lesley Brown – blokáda vejcovodu, chirurgické odstranění adhezí

John Brown – dcera s předchpziho manželství

10. 11. 1977 – 11 a.m. - 1 vajíčko získáno v nativním cyklu, transabdominální laparoskopie získaný kumulus koinkubován se spermii

12. 11. 1977 – kolem půlnoci – 8buněčné embryo k transferu

- pozitivní těhotenský test
- amniocentéza – 46 XX
- těhotenské komplikace (toxaemie, zpomalený vývoj plodu)
- mediální hon....



Porod



Narození
zdravé holčičky
Luise Joy Brown

25. 7. 1978
11:47, Oldham

Robert Edwards

Jean Purdy

Patrick Steptoe



Bourn Hall Clinic

1980

- první IVF klinika na světě
- založena průkopníky IVF (R. Edwards, P. Steptoe and J. Purdy)
- koncipovaná jako nemocnice pro několikatýdenní pobyt pacientek

 Bourn Hall
CLINIC



Milníky vývoje ART

ART=Assisted Reproduction Techniques

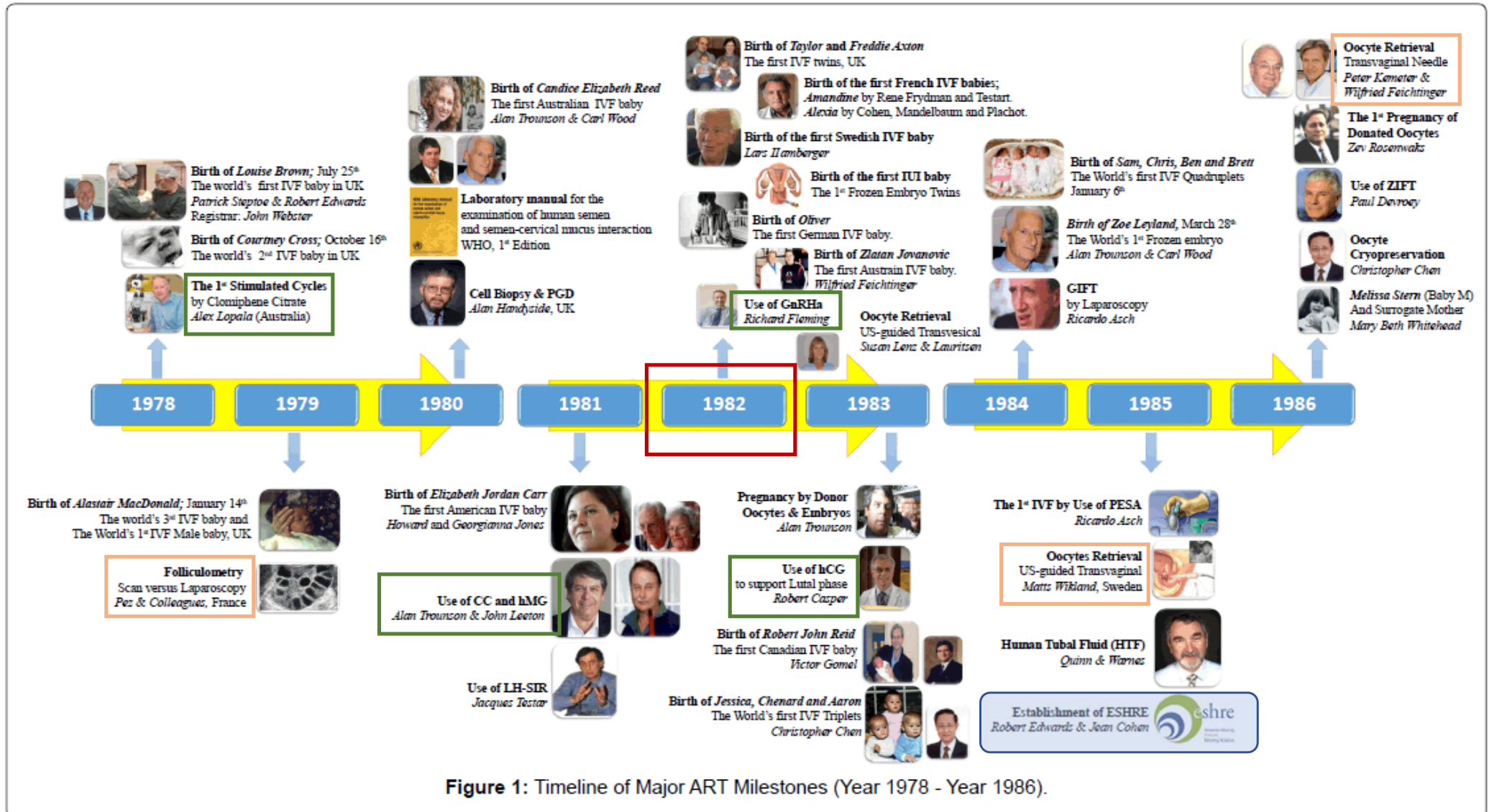


Figure 1: Timeline of Major ART Milestones (Year 1978 - Year 1986).

Milníky vývoje ART

ART=Assisted Reproduction Techniques

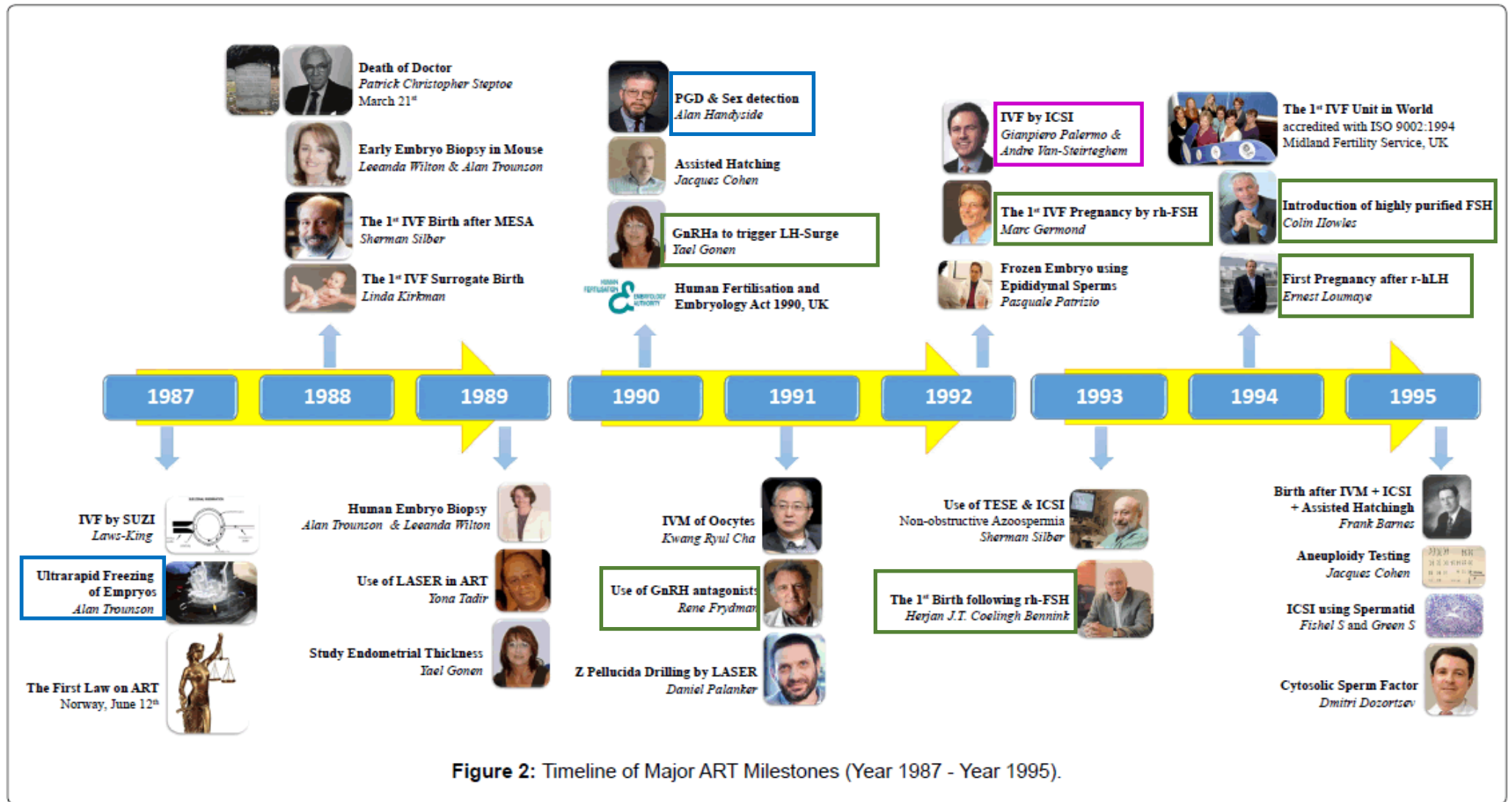
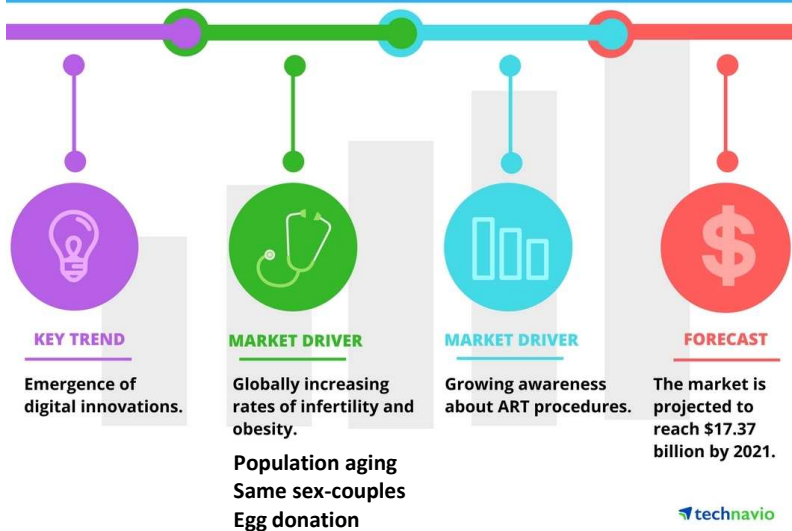


Figure 2: Timeline of Major ART Milestones (Year 1987 - Year 1995).

Současnost ART

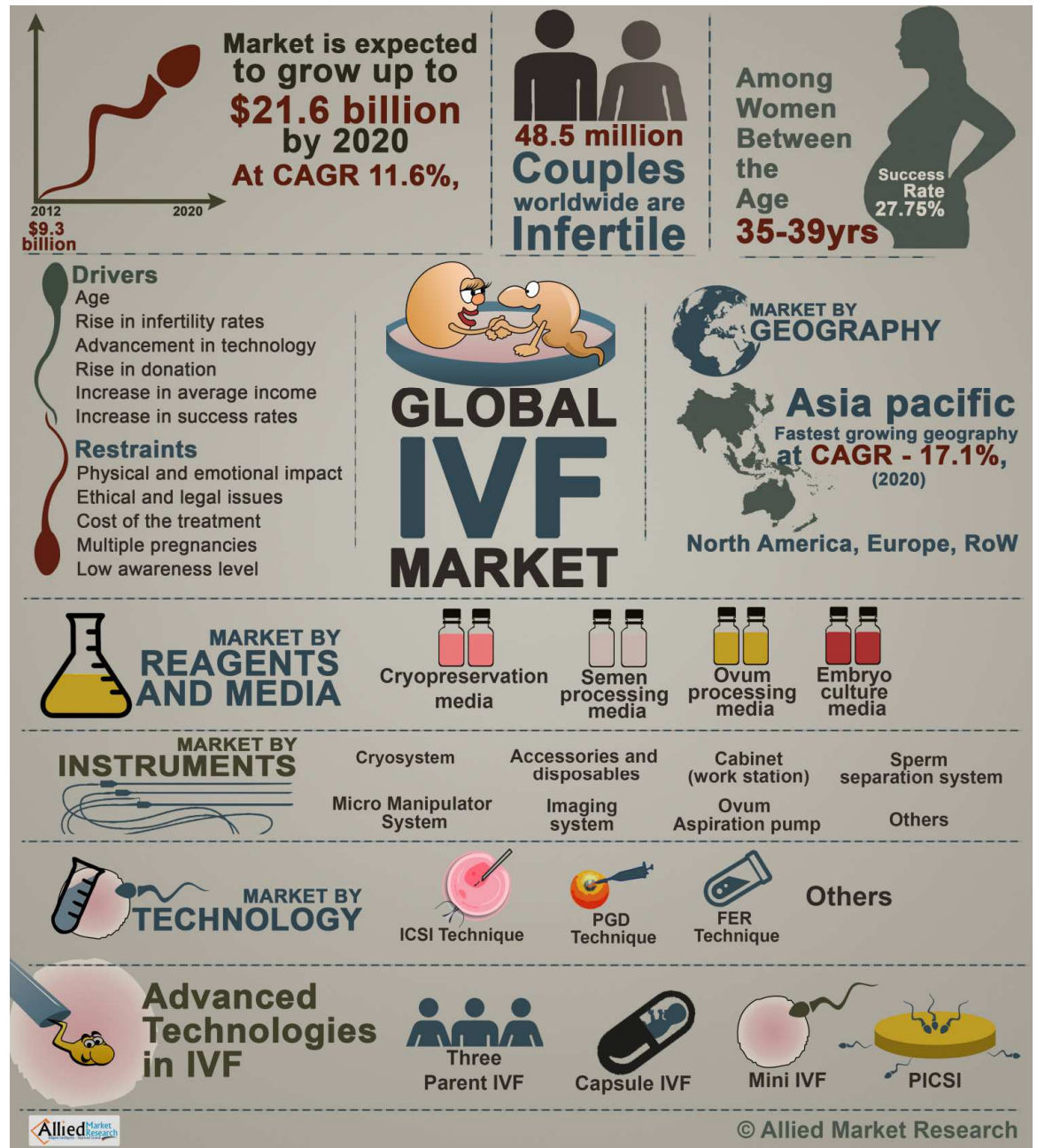
„IVF industry“ „Global IVF/ART market“

GLOBAL ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY MARKET IN FERTILITY CLINICS



KEY MARKET PLAYERS

- ◆ The Cooper Companies Inc. (US),
- ◆ Cook Group (US),
- ◆ Vitrolife (Sweden),
- ◆ Thermo Fisher Scientific, Inc. (US),
- ◆ Esco Micro Pte. Ltd. (Singapore)
- ◆ Genea Limited (Australia),
- ◆ IVFtech ApS (Denmark),
- ◆ FUJIFILM Irvine Scientific (US),
- ◆ The Baker Company, Inc. (US),



4.11. 1982, Brno

- první „dítě ze zkumavky“ v Československu (a bývalém ' východním bloku')
- metoda **GIFT** (**G**amete **I**ntro-**F**allopian **T**ransfer)

Ladislav Pilka

Jan Tesařík

Milan Dvořák

Pavel Trávník

Zdeněk Čupr



Prof. Ladislav Pilka

- Průkopník IVF v ČR/Československu



IVF v ČR

První IVF klinika v ČR/Československu

Centrum Asistované Reprodukce (CAR)

**1. gynekologicko-porodnická klinika Fakultní Nemocnice Brno
Obilní trh 11, Brno**



- zakladatelé: **prof. Dvořák, prof. Pilka, prof. Trávník, MUDr. Tesařík**



IVF v ČR

První IVF klinika v ČR/Československu

Centrum Asistované Reprodukce (CAR)

1. gynekologicko-porodnická klinika Fakultní Nemocnice Brno
Obilní trh 11, Brno

29.10.1984

- porod prvního IVF dítěte

04.01.1988

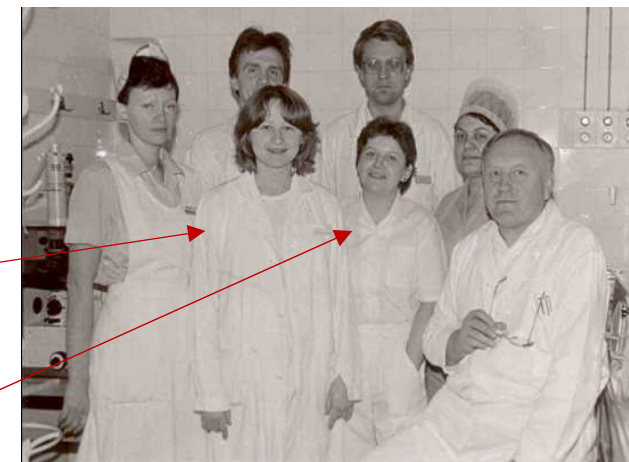
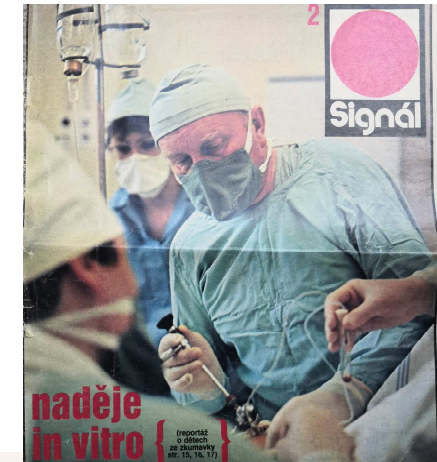
- porod prvních IVF dvojčat

1992

- zahájen program kryoprezervace embryí

1994

- první těhotenství po transferu rozmražených embryí



Drahomíra Kyjovská

Dr. Alice Malenovská

IVF v ČR

❖ Asociace Reprodukční Embryologie (ARE)

- založeno 1999, sídlo v Brně
- Základající výbor: **Alice Malenovská**, Jiří Priesnitz a Gabriela Tauwinklová
- dobrovolná profesní sdružení klinických embryologů a pracovníků zabývajících se reprodukční embryologií
- odbornou společnost, která organizuje celoživotní vzdělávání a podílí se na získávání odborné a specializované způsobilosti klinických embryologů a zdravotních laborantů



do 2022
Dr. Malenovská



od 2022
Dr. Hüttelová

Prezident ARE



ARE
ASOCIACE REPRODUKČNÍ EMBRYOLOGIE

AKTUALITY O NÁS PŘIHLÁŠKA **ČLENOVÉ** VZDĚLÁVÁNÍ INZERCE AKCE A SEMINÁŘE KONTAKT ÚČET

Aktualizováno k 10.7.2022

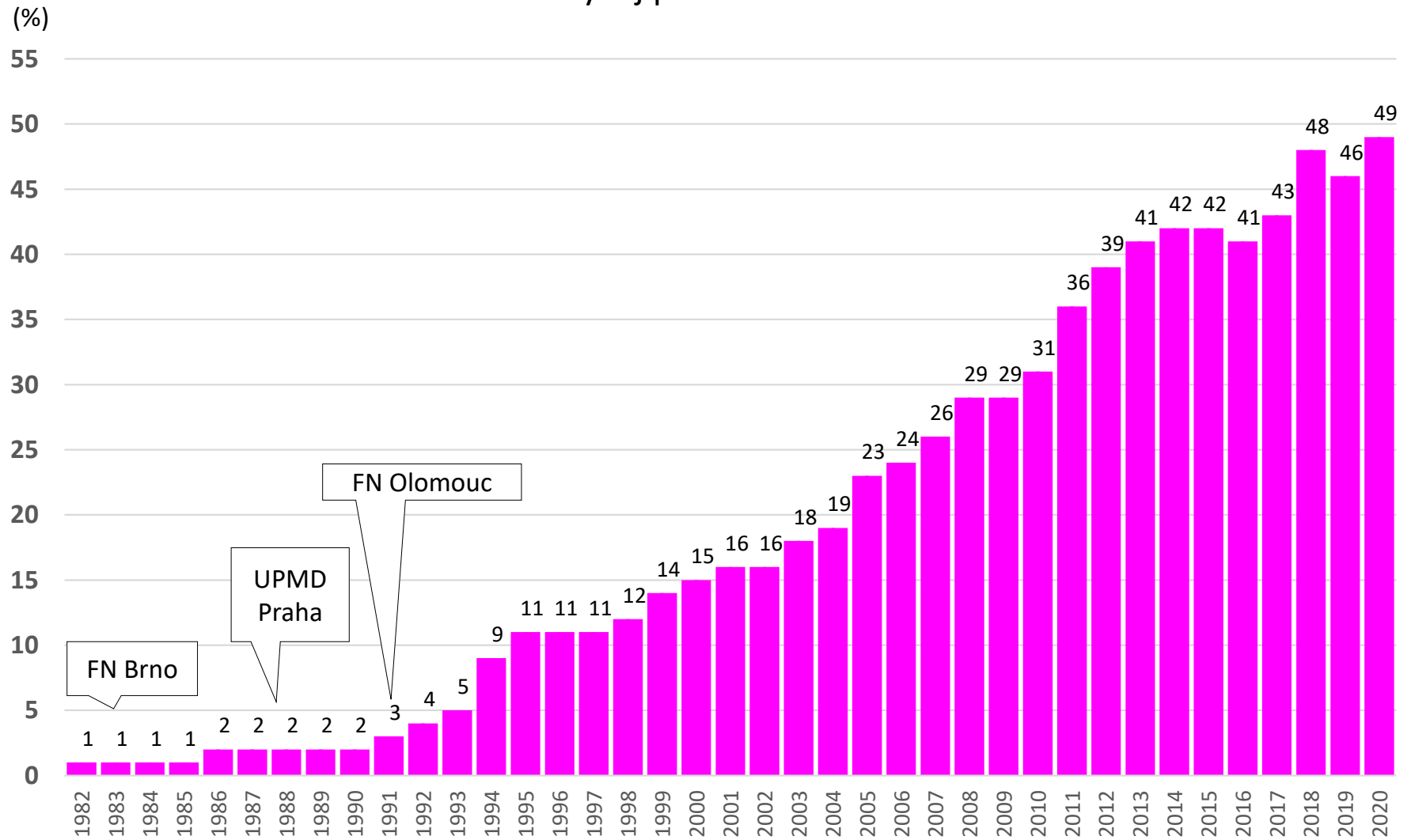
Výbor ARE

RNDr. Renata Hüttelová, Ph.D. Prezident ARE, IVF Cube	doc. Ing. Michal Ješeta, Ph.D. Viceprezident ARE, CAR GPK FN Brno	Ing. Radomír Křen, Ph.D. Kontrolní komise ARE, GENNET s.r.o.
Mgr. Lukáš Landsmann Správa web. stránek, ProCrea Swiss IVF Center	Ing. Andrea Nesvadbová Tajemník ARE, IVF Clinic a.s.	RNDr. Gabriela Tauwinklová Hospodář ARE, REPROMEDA s.r.o.
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc. Kontrolní komise ARE, REPROMEDA s.r.o.		

www.are.cz

IVF v ČR

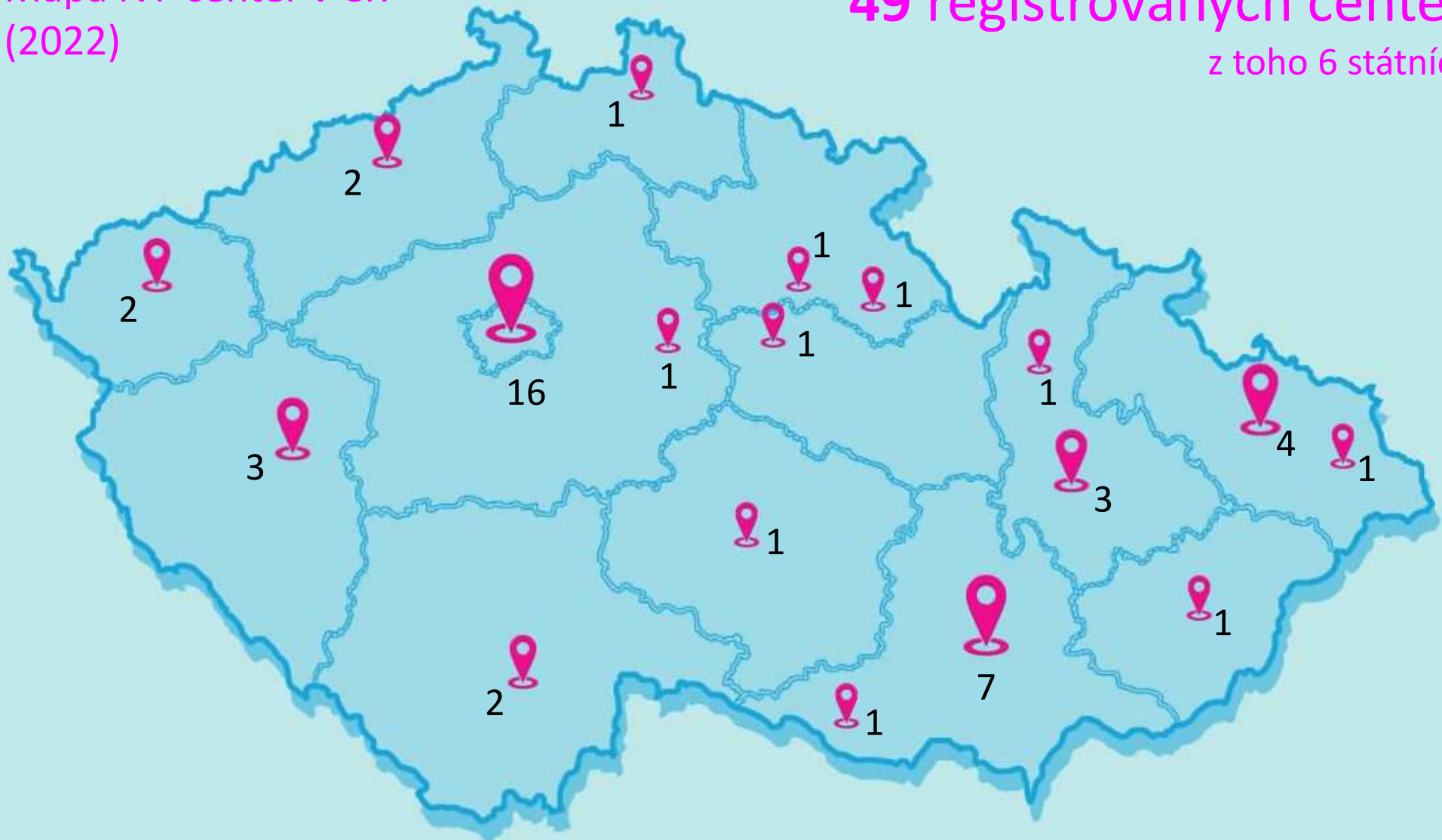
Vývoj počtu IVF center v ČR



IVF v ČR

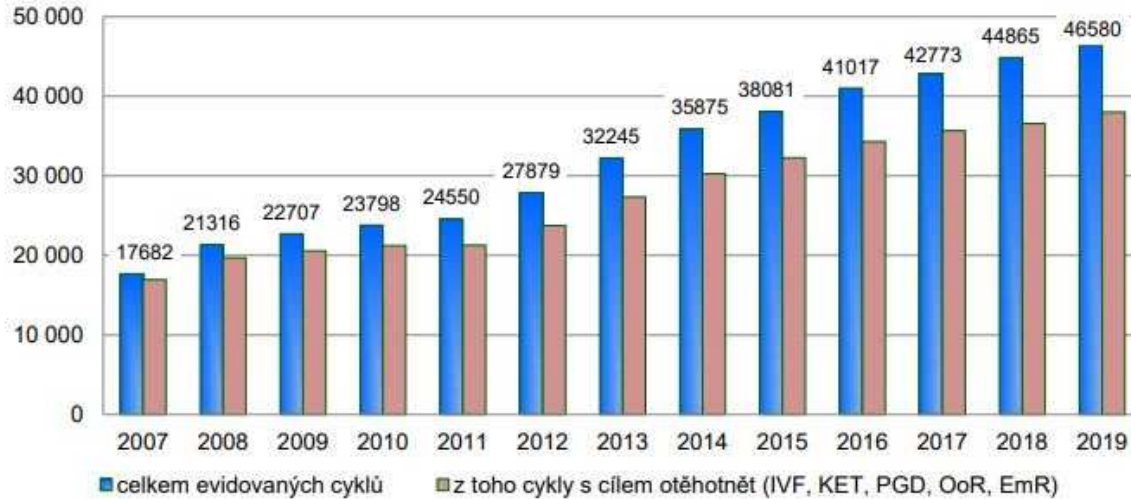
Mapa IVF center v ČR
(2022)

49 registrovaných center
z toho 6 státních

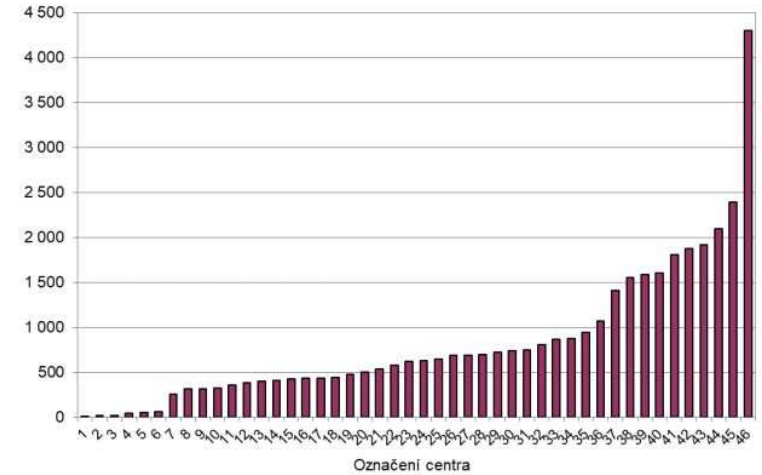


IVF v ČR

Vývoj počtu cyklů (2007-2019)

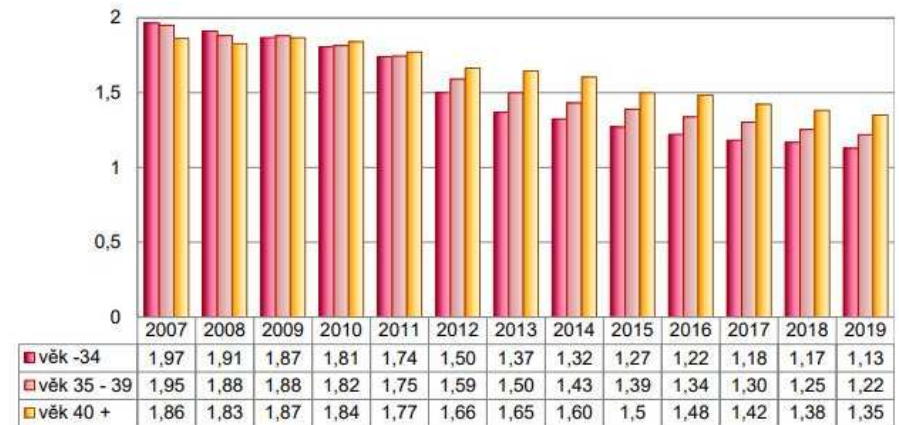


Podíl jednotlivých center na celkovém počtu cyklů (2019)



„Cyklus“ - léčebný proces směřující za pomoci metod asistované reprodukce k **otěhotnění*** ženy

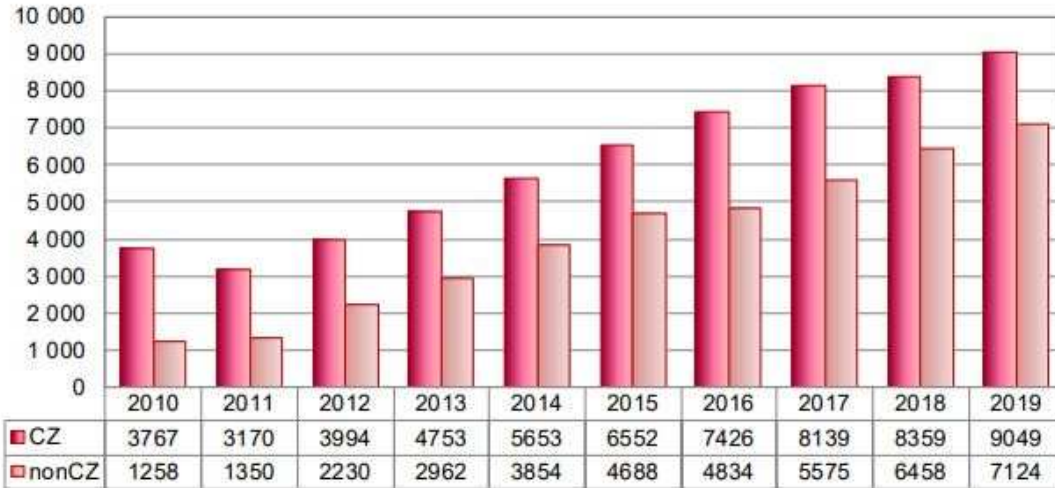
Vývoj průměrného počtu transferovaných embryí v IVF cyklu (2007-2019)



*v případě prezervace oocytů končí cyklus mražením

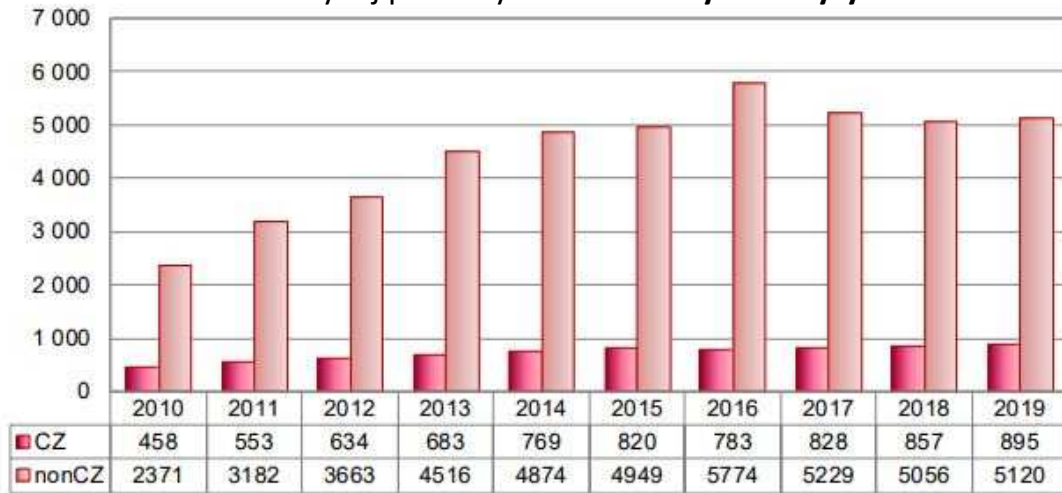
IVF v ČR

Vývoj počtu cyklů zakončených transferem rozmraženého embrya



% nonCZ	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
	25,0%	29,9%	35,8%	38,4%	40,5%	41,7%	39,4%	40,7%	43,6%	44,0%

Vývoj počtu cyklů s darovanými oocyty



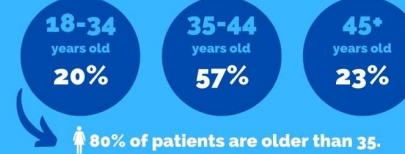
% nonCZ	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
	83,8%	85,2%	85,2%	86,9%	86,4%	85,8%	88,1%	86,3%	85,5%	85,1%

❖ Značný podíl zahraničních pacientů (cíl „reprodukční turistiky“)

FERTILITY TOURISM SURVEY 2020

facts & figures

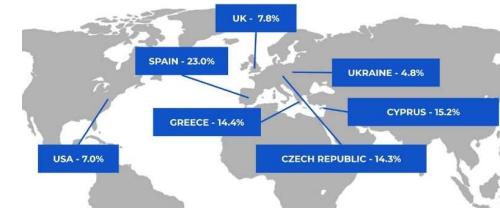
Age of patients travelling abroad



97% of all respondents were currently seeking to travel for treatment

42% donor egg IVF
32% IVF with own eggs
10% surrogacy
7% embryo donation
6% sperm donation

Where would patients go?

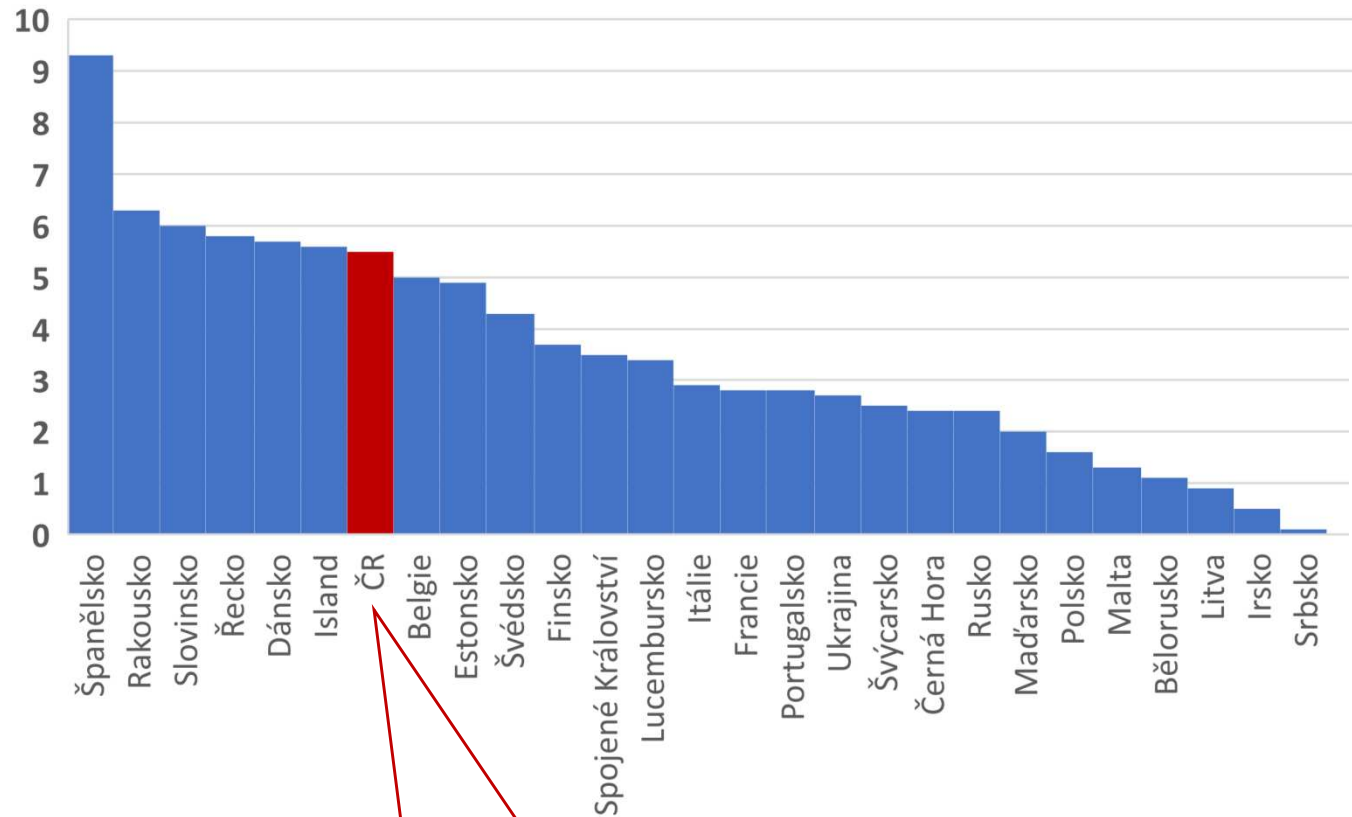


Where & How would patients seek help?

- 88% of patients want more information to be made available online
- 65% of patients would seek the help of third-party IVF agencies
- 79% of patients would seek the help of specialist IVF travel company

IVF v ČR

(%) Podíl IVF dětí mezi narozenými dětmi v Evropských zemích (2018)



6281 IVF dětí
= 5.5% dětí narozených v ČR

Human Reproduction Open, pp. 1-20, 2022
<https://doi.org/10.1093/hropen/hoac022>

human reproduction open ESHRE PAGES

ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE†

The European IVF Monitoring Consortium (EIM)[‡], for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)

C. Wyns^{1,4}, C. De Geyter², C. Calhaz-Jorge³, M.S. Kupka⁴, T. Motrenko⁵, J. Smeenk⁶, C. Bergh⁷, A. Tandler-Schneider⁸, I.A. Rugecu⁹, and V. Goossens¹⁰

¹Chirurgie Universitaire, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ²Reproductive Medicine and Gynecological Endocrinology (RMGE), University Hospital, University of Basel, Basel, Switzerland; ³Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal; ⁴Fertility Center—Gynaecologikum, Hamburg, Germany; ⁵Human Reproduction Center, Buchu, Buchu, Montenegro; ⁶Elisabeth Twee Steden Ziekenhuis, Tilburg, The Netherlands; ⁷Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Sciences, Göteborg University, Göteborg, Sweden; ⁸Fertility Center Berlin, Berlin, Germany; ⁹National Transplant Agency, Bucharest, Romania; ¹⁰ESHRE Central Office, Sorbombeek Bever, Belgium

†Correspondence address: Cliniques Universitaires Saint-Luc, Service FIV-Andrologie, Avenue Hippocrate 10, 1200 Brussels, Belgium. Tel: +3227946376, Email: christine.wyns@cliniques.be or https://orcid.org/0000-0002-6398-5093

Submitted on May 9, 2022; editorial decision on May 24, 2022

STUDY QUESTION: What are the data and trends on ART and IUI cycle numbers and their outcomes, and on fertility preservation (FP) interventions, reported in 2018 as compared to previous years?

SUMMARY ANSWER: The 22nd ESHRE report shows a continued increase in reported numbers of ART treatment cycles and children born in Europe, a decrease in transfers with more than one embryo with a further reduction of twin delivery rates (DRs) as compared to 2017, higher DRs per transfer after fresh IVF or ICSI cycles (without considering freeze-all cycles) than after frozen embryo transfer (FET) with higher pregnancy rates (PRs) after FET and the number of reported IUI cycles decreased while their PR and DR remained stable.

WHAT IS KNOWN ALREADY: ART aggregated data generated by national registries, clinics or professional societies have been gathered and analysed by the European IVF-monitoring Consortium (EIM) since 1997 and reported in 21 manuscripts published in Human Reproduction and Human Reproduction Open.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION: Data on medically assisted reproduction (MAR) from European countries are collected by EIM for ESHRE on a yearly basis. The data on treatment cycles performed between 1 January and 31 December 2018 were provided by either national registries or registries based on initiatives of medical associations and scientific organizations or committed persons of 39 countries.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS: Overall, 1422 clinics offering ART services in 39 countries reported a total of more than 1 million (1 007 598) treatment cycles for the first time, including 162 837 with IVF, 400 375 with ICSI, 309 475 with FET, 48 294 with preimplantation genetic testing, 80 641 with egg donation (ED), 532 with IVM of oocytes and 5444 cycles with frozen oocyte replacement (FOR). A total of 1271 institutions reported data on IUI cycles using either husband/partner's semen (IUI-H; n = 148 143) or donor semen (IUI-D; n = 50 609) in 31 countries and 25 countries, respectively. Sixteen countries reported 20 994 interventions in pre- and post-pubertal patients for FP including oocyte, ovarian tissue, semen and testicular tissue banking.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: In 21 countries (21 in 2017) in which all ART clinics reported to the registry, 410 190 treatment cycles were registered for a total population of ~ 300 million inhabitants, allowing a best estimate of a mean of 1433 cycles performed per million inhabitants (range: 641–3549). Among the 39 reporting countries, for IVF, the clinical PR per aspiration slightly decreased while the PR per transfer remained similar compared to 2017 (25.5% and 34.1% in 2018 versus 26.8% and 34.3% in 2017). In ICSI, the corresponding rates showed similar evolutions in 2018 compared to 2017 (22.5% and 32.1% in 2018 versus 24.0% and 33.5% in 2017). When freeze-all cycles were not considered for the calculations, the clinical PRs per aspiration were 28.8% (29.4% in 2017) and

ESHRE Pages content is not externally peer reviewed. The manuscript has been approved by the Executive Committee of ESHRE. ESHRE Committee 2021–2023: Chair: C.W. Chair-Elect: J.S. Immediate Past Chair: C.D. Special Advisor: C.C. | ESHRE Representative: M.K., ESHRE Representative: I.A.R., Members: C.B., T.M. and A.T.S. V.G. is a scientific manager at ESHRE Central Office, Brussels, Belgium. Also see Appendix for contributing centres and contact persons representing the data collection programmes in the participating European countries.

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of European Society of Human Reproduction and Embryology. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

IVF v ČR

❖ Národní registr reprodukčního zdraví - Asistovaná reprodukce (NRAR)

- Evidence dat o provedených NRAR, Asistovaná reprodukce v ČR
- **celoplošný populační registr**
- evidence všech žen, u kterých byla zahájena ovariální stimulace nebo bylo zahájeno monitorování za účelem léčby sterility metodou mimotělního oplodnění (IVF) nebo příbuznými technikami
- zajišťuje nezbytné informace o způsobu, průběhu, výsledcích a případných komplikacích pro potřeby odborných zdravotnických pracovníků, Ministerstva zdravotnictví ČR, zdravotních pojišťoven i pro mezinárodní vykazování údajů.
- umožňuje hodnocení léčebných postupů a jsou využívány pro řízení a zkvalitňování péče o neplodné páry a pro realizaci státní politiky v oblasti asistované reprodukce a léčby sterility
- IVF centra mají povinnost reportovat od roku **2007**

Zpracoval:

MUDr. Karel Řežábek, CSc. odborný garant Národního registru reprodukčního zdraví České republiky – modulu Asistované reprodukce

Mgr. Radka Pohlová analytik Národního registru reprodukčního zdraví České republiky

ZDRAVOTNICKÁ STATISTIKA

Vydává Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
ve spolupráci s Národním registrem reprodukčního zdraví - Asistované reprodukce



ÚZIS Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic

COVID-19 O NÁS NZIS KONFERENCE KOMUNIKACE S ÚZIS AKTUALITY

Registry a sběr dat Statistické výstupy

Plán sběru dat
Registrace a vstup do registrů
Roční výkazy
Národní registr poskytovatelů zdravotních služeb
Národní registr zdravotnických pracovníků
Národní registr hrazených zdravotních služeb

Národní zdravotní registry
Ostatní rezortní registry
Ochrana veřejného zdraví
Klasifikace
IS z datových souborů ČSÚ
IS z datových souborů ČSSZ

Doporučené články
Zdravotnická ročenka České republiky 2019

Národní onkologický registr
Národní registr hospitalizovaných
Národní registr reprodukčního zdraví
Národní registr kardiiovaskulárních operací a intervencí
Národní registr kloubních náhrad
Národní registr nemocí z povolání
Národní registr léčby uživatelů drog
Národní registr úrazů

Národní registr reprodukčního zdraví (NRRZ)
Aktuality

Národní registr reprodukčního zdraví (NRRZ) se skládá z pěti modulů. Tvoří ho modul **asistované reprodukce**, novorozenců, potratů, rodiček a vrozených vad. Jde o sloučení Národního registru asistované reprodukce, Národního registru novorozenců, Národního registru rodiček, Národního registru potratů a Národního registru vrozených vad do jednoho systému, který přináší zjednodušení administrativní náročnosti a zvyšuje přidanou hodnotu informací ve sjednoceném registru. Toto spojení umožňuje lepší koordinaci, provázanost a hodnocení kvality poskytované péče v oblasti reprodukčního zdraví. V registru reprodukčního zdraví nejsou zpracovávány osobní údaje rodičky, která požádala o utajení své totožnosti při porodu podle § 37 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách, ve znění pozdějších předpisů.

ních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách) informačního systému
16 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů
NRRZ – Modul asistované reprodukce (AR)

Modul novorozenců
Modul potratů
Modul rodiček
Modul vrozených vad

MODUL POTRATŮ (POT)



IVF v ČR

❖ Sympozium Asistované Reprodukce

- od 1991, Brno
- Výroční sympóziu (odborná konference) pracovníků zabývajících se léčbou neplodnosti, asistovanou reprodukcí a výzkumem v oblasti reprodukční biologie
- pořadatel:

Sekke Asistované reprodukce (SAR)

České Gynekologicko-Porodnické Společnosti (ČGOPS)

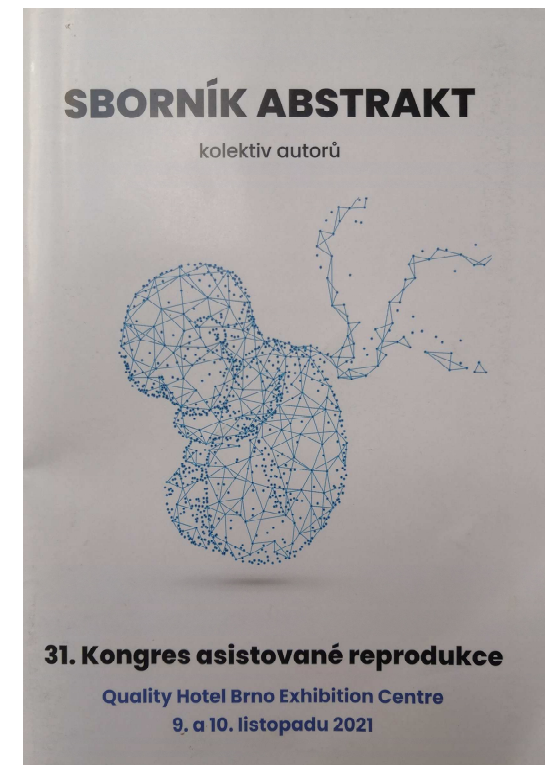
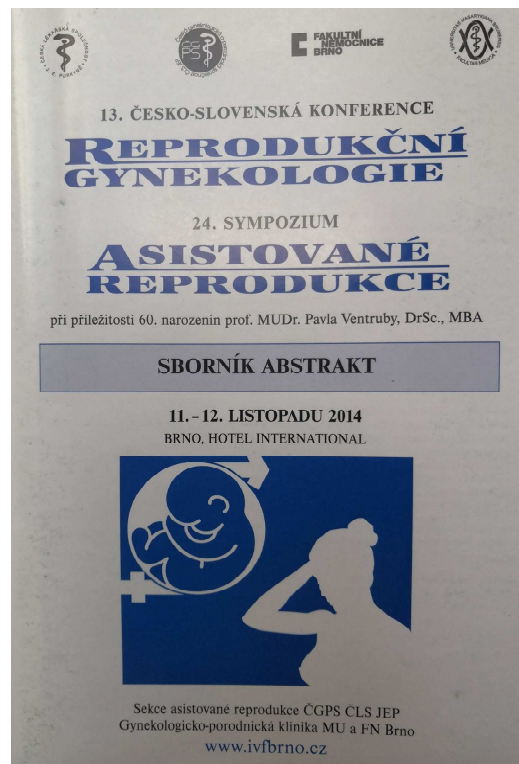
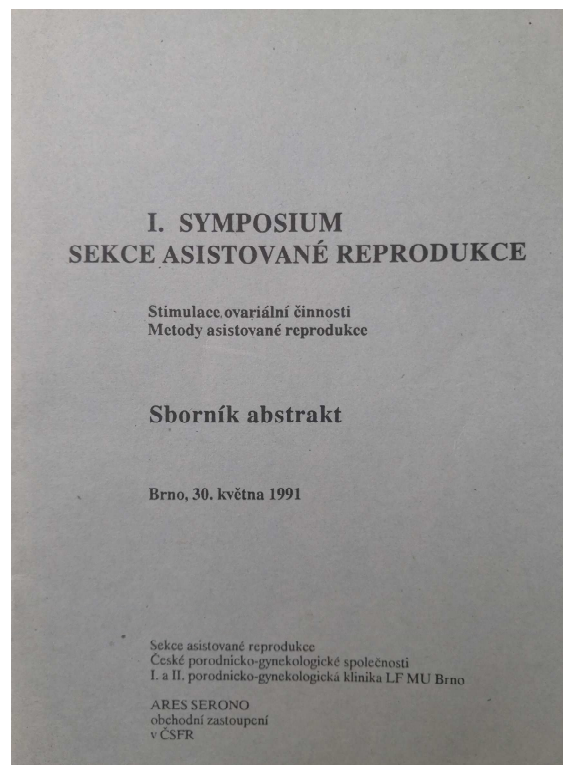
České Lékařské Společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP)



SEKCE ASISTOVANÉ REPRODUKCE


České gynekologicko-porodnické společnosti ČLS JEP

<https://www.sarcgps.cz/>



Další čtení .-

Reproductive Biomedicine Online (2011) 12, 245–242




ARTICLE

Robert Edwards: the path to IVF

Martin H Johnson

The Anatomy School, Department of Physiology, Development and Neuroscience and The Centre for Trophoblast Research, Downing Street, Cambridge CB2 1HW, UK
E-mail address: m21@cam.ac.uk



Martin H Johnson is an Editor of Reproductive Biomedicine Online and Professor of Reproductive Sciences in the Anatomy School at the University of Cambridge UK. He was Chair of the British Society for Developmental Biology (1984–1989), the first CIBA Foundation Public Debate Annual Lecturer on Human Embryo Research¹, Swansea (1990), a member of the Human Fertilisation and Embology Authority (1992–1999), vice-chair and founding co-editor, member of the Cambridge Sociological group (2000–2011) and sociologist/scientist advisor to the Joint Lords and Commons Committee scrutinising the Draft Human Embology and Tissue Bill (2007). In 2004 he was elected a scientific Fellow of the Royal Society of Obstetrics and Gynaecology. He is author of Essential Reproduction (seventh edition, Blackwell Science Ltd 2012), co-editor of Sexuality Reproductive (2004), Death, Birth and Rights (2007) and Birth, Birth and Rights (2011), and has authored over 300 papers on reproductive science, history, ethics, law and medical education.

Abstract The early influences on Robert Edwards' approach to the scientific research that led to human IVF are described. His interest as a graduate student in the genetics of early mammalian development stimulated him later to investigate whether the origins of human genetic disease such as Down, Klinefelter and Turner syndromes might be explained by events during egg maturation. This clinical problem provided the most powerful stimulus to achieve both oocyte maturation and fertilization *in vitro* in humans. Indeed, preimplantation genetic diagnosis was his main goal until he met Patrick Steptoe in 1968. A re-evaluation of his meeting with Steptoe suggests that initially Steptoe's laparoscopic skill was of interest for its potential to solve the sperm capacitation problem. Steptoe's impact on Edwards was twofold. First, Steptoe's long-held interest in infertility raised this application of IVF higher to Edwards' priorities. Second, Steptoe offered a long-term partnership, in which oocyte collection without *in vitro* maturation was a possibility. The professional criticism generated by their work together encouraged Edwards to pursue a deliberate programme of public education about the issues raised and to challenge and develop professional, societal, thought and discourse about reproduction.


KEYWORDS: Edwards, genetics, history, infertility, IVF

Introduction to IVF that differs in a number of places from the conventionally accepted version and adds further detail.

Materials and methods Primary sources used were: the publications by Edwards and Steptoe during the 1950s, 1960s and 1970s; records of the Royal Society of Medicine, Cambridge University, the Physiology Library at Cambridge and the personal papers of Ed.

1472-8453/\$ - see front matter © 2011, Reproductive Healthcare Ltd. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.rbmo.2011.04.020

A Matter Of Life



The story of IVF – a medical breakthrough

Robert Edwards
Patrick Steptoe

Gynecology & Obstetrics
Review Article

Assisted Reproductive Technology after the birth of Louise Brown

Ramón MA Kester^a
^aObstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Brno, UK

Abstract
Background: Public interest in Assisted Reproductive Technology (ART) has remained high since the birth of the world's first *in vitro* fertilization baby, Louise Brown, in the United Kingdom. ART allows scientists to manipulate the fertilization process in order to bypass some pathological obstacles such as blocked fallopian tubes and non-functioning ovaries in the female, and blocked and low sperm count in the male.
Objectives: To provide a historical outline and identify the researchers that must contribute to the ART.
Methods: A review of published experimental and clinical studies of assisted reproduction carried out at the University of Brno's library website (MAGNET). A cross-search of seven different medical databases: (AMED) Allied and Complementary Medicine Database, BIOSIS Previews on Web of Knowledge, Cochrane Library, Embase, and the Medline on Web of Knowledge, OvidSP and PubMed completed by using the key words to explore the major milestones and progress in the development and implementation of ART.
Results: A timely advancement in the development of different assisted reproductive techniques makes infertility problem more treatable than it ever had been.
Conclusions: Although no other field in the medicine has integrated new knowledge into its daily practice more quickly than ART, it still remains a need for social research to reassess the importance of biomedical use, in particular the people's actual experiences and expectations of the ART.

Keywords: Infertility management, History/Milestones/ Timeline of Assisted reproductive technology; Louise brown

Introduction
The beginning of *In Vitro* Fertilization (IVF) was an inspiring event. Louise Brown and her husband John, from Bristol city in the United Kingdom have failed to conceive naturally throughout nine years of their continuous marriage. Louise Brown has bilateral tubal blocks. Historical pregnancies have done without success. In 1976, also referred to as Patrick, Christopher Steptoe, a gynecologist in the Oldham general hospital, Manchester city, United Kingdom. He has advised her to try a new experimental technique to bypass her tubal blockage. Accordingly, Louise underwent a laparoscopic oocyte retrieval during a natural non-stimulated ovulatory cycle. Mr Robert Geoffrey Edwards, a British physiologist, and his husband opened to fertilize the retrieved oocyte to the lab. At a date later on Mr Edridge Edwards placed inside Louise's uterus cavity. At 11:47 PM on July 27th 1978, Louise Brown was delivered by an elective cesarean section at Oldham hospital by the engineer John Walker at gestational age of 38 weeks and 1 day in a combination of maternal per se. Louise was healthy at birth and her weight was 3 pounds and 12 ounces (1700 grams). At the birth of Louise Brown, the world celebrated the start of a new era of assisted human reproductive technology.

Early Attempts
The history of IVF dates back as early as the 1860s when Walter Hesse, a professor at the University of Cambridge, UK, reported the first known case of embryo transplantation in rabbits. In 1943, Milton Haidy described the technique of IVF in his science fiction novel "Here New World". In 1944, Gregory Pincus isolated rabbit's eggs and sperm in the glass tip of his needle and implanted the developing embryo in a surrogate rabbit. Fourteen years later, in 1948, Milton Haidy and John Rock reported their first 400 oocyte free success. However, it was not until 1959 when Min Chueh Chang, a young Chinese reproductive investigator, obtained satisfactory evidence of *in vitro* fertilization by achieving the first time, his fertilum from a white rabbit by mixing eggs and sperm from black ones.

Conclusions: The first human IVF pregnancy was on 1973 reported by Professors Carl Wood and John Lewis in Melbourne, Australia. Unfortunately, it ended in a early embryo death (less than one week [1]). On 1976, Patrick Steptoe and Robert Edwards published an report on an ectopic pregnancy following a transfer of a human embryo at its late zygote stage [2].

ART Progress
The birth of Louise Brown on July 27th 1978 was followed by the birth of Courtney Cox on October 14th 1978 and Alexander MacCallum on January 19th 1979, the world's first three IVF babies. Since then, IVF has become a common procedure with a record of more than 3 million babies worldwide [3]. The years followed have brought rapid progress that allowed more scientific couples to have their own genetic babies [4].

Back to the year 1978 (Figure 1), Mike Epstein, in Melbourne city, Australia described the first natural ovulation stimulated with domifenone cycle [5].

On 1979, Alanar MacDonald, the world's third IVF baby (later considered as the world's first IVF male baby) born on January 14th Cohen at his France started giving the growth of the genital follicles by using pulse ultrasonography [6]. These ultrasonographic findings were correlated with the laparoscopic observations. They further indicated that the diameter of the genital follicles, as measured by ultrasonography, is a better predictor of follicular maturation relative to the serum

Correspondence: author: Ramón MA Kester, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Brno, UK. Email: rma.kester@ulb.cz

Received July 20, 2011; Accepted July 10, 2011; Published July 20, 2011
Citation: Kester RAM (2011) Assisted Reproductive Technology after the Birth of Louise Brown. *Review Article* 1–8. doi:10.1186/1745-2975-10-203

Copyright: © 2011 Kester RAM. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ISSN 1745-2975 (print) ISSN 1745-2975 (online) www.gyn-obstetrics.com Volume 3 • Issue 3 • 1003-1006

Human Reproduction Open, pp. 1–26, 2011
<https://doi.org/10.1093/hrop/obp022>

Human Reproduction Open

ESHRE PAPERS

ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE†

The European IVF Monitoring Consortium (EIM)[‡], for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)

C. Wyns ¹*, C. De Geyer ², C. Calhaz-Jorge ³, M.S. Kupka ⁴, T. Motrenko ⁵, J. Smeenk ⁶, C. Bergh ⁷, A. Tandler-Schneider ⁸, I.A. Rutgers ⁹, and V. Goossens ¹⁰

¹ Ghent University Hospital, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ² Reproductive Medicine and Gynecological Endocrinology (RMG), University Hospital, University of Bonn, Bonn, Germany; ³ Faculdade de Medicina de Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal; ⁴ Institut für Gynäkologie und Gynäkologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁵ National Reproductive Center, Bratislava, Slovakia; ⁶ Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; ⁷ Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; ⁸ National Reproductive Center, Bonn, Germany; ⁹ National Reproductive Center, Bonn, Germany; ¹⁰ National Reproductive Center, Bonn, Germany

*Correspondence address: Christa Wyns, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium. Email: christa.wyns@ugent.be
Tel.: +3222445215; E-mail: christa.wyns@ugent.be
DOI: 10.1093/hrop/obp022

Submitted on May 9, 2022; editorial decision on May 24, 2022

STUDY QUESTION: What are the data and trends on ART and IUI cycle numbers and their outcomes, and on fertility preservation (FP) interventions, reported in 2018 as compared to previous years?

SUMMARY ANSWER: The 22nd ESHRE report shows a continued increase in reported numbers of ART treatment cycles and children born in Europe, a decrease in transfers with more than one embryo with a further reduction of twin delivery rates (DRs) as compared to 2017, higher DRs per transfer after fresh IVF or ICSI cycles (without considering frozen-all cycles) than after frozen embryo transfer (FET) with higher pregnancy rates (PRs) and the number of reported IUI cycles decreased while their PRs and DRs remained stable.

WHAT IS KNOWN ALREADY: ART aggregated data generated by national registries, clinics or professional societies have been gathered and analyzed by the European IVF-monitoring Consortium (EIM) since 1997 and reported in 21 manuscripts published in Human Reproduction and Human Reproduction Open.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION: Data on medically assisted reproduction (MAR) from European countries are collected by EIM for ESHRE on a yearly basis. The data on treatment cycles performed between 1 January and 31 December 2018 were provided by eight national registries or registries based on intensive medical associations and scientific organizations or committees involved in 39 countries.

PARTICIPANTS/PATIENTS: SETTINGS, METHODS: Overall, 4422 clinics offering ART services in 39 countries reported a total of more than 1 million (1 007 598) treatment cycles for the first time, including 1 623 275 with IVF, 400 375 with ICSI, 309 475 with FET, 48 294 with preimplantation genetic testing, 641 with IVF of oocytes and 5444 cycles with frozen embryo replacement (FER). A total of 1271 institutions reported data on IUI cycles using either husband/partner's semen (IUI-H, n = 148 143) or donor semen (IUI-D, n = 50 609) in 31 countries and 25 countries, respectively. Sixteen countries reported 20 994 interventions in pre- and post-pregnancy patients for FP including oocyte, ovarian tissue, semen and embryo tissue banking.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: In 2018 (n = 21 countries) in 2017, in which all ART clinics reported to the registry, 410 190 treatment cycles were registered for a total population of ~ 300 million inhabitants, allowing a best estimate of a mean of 1433 cycles performed per million inhabitants (range 443–3249), among the 39 reporting countries, for IVF, the clinical PR per separation slightly decreased while the PR per transfer remained similar compared to 2017 (23.5% and 34.1% in 2018 versus 26.8% and 34.3% in 2017). In ICSI, the corresponding rates showed similar evolution in 2018 compared to 2017 (22.3% and 32.1% in 2018 versus 24.0% and 33.5% in 2017). When frozen-all cycles were not considered for the calculations, the clinical PRs per separation were 28.8% (29.4% in 2017) and

†ESHRE Papers cannot be fully externally peer-reviewed. This manuscript has been approved by the Executive Committee of ESHRE. ‡The European IVF Monitoring Consortium (EIM) is a non-profit association of ESHRE member societies. The EIM is a non-profit association of ESHRE member societies. The EIM is a non-profit association of ESHRE member societies. The EIM is a non-profit association of ESHRE member societies. The EIM is a non-profit association of ESHRE member societies.

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of European Society of Human Reproduction and Embryology. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

