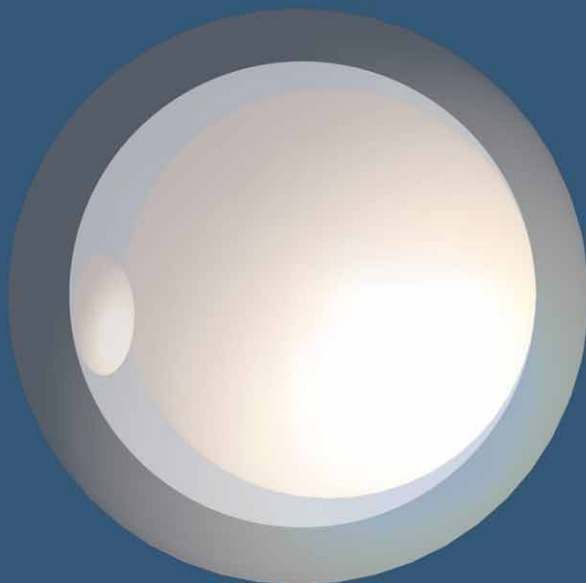


Pavel Trávník

Klinická fyziologie lidské reprodukce





Umíme to, po čem Vaše srdce nejvíc touží.

fertimed
MAPO Group

**NEMOCNICE
ŠUMPERK**

FERTIMED patří k prvním centrům asistované reprodukce založeným na území České republiky a pyšní se několika tisíci narozených dětí.

Společnost ročně **provádí až 500 cyklů IVF** s vysokým procentem úspěšnosti a mnoho dalších metod diagnostiky, zejména léčbou neplodnosti. Zároveň poskytuje i ambulantní gynekologickou péči, lékařskou genetiku, laboratorní služby lékařské genetiky, jednodenní chirurgii a prenatální diagnostiku.

Pro úspěšné završení těhotenství je nutná kvalitní péče a příjemný přístup. Porodnické oddělení Nemocnice Šumperk zajišťuje **komplexní předporodní, porodní i poporodní péči.**

Usměvavý tým lékařů a sestřiček klade důraz na individuální, profesionální a lidský přístup. **Šumperská porodnice podporuje přirozený průběh porodu, bonding** a minimálně odděluje vás a vaše miminko. Budete se zde cítit jako doma.



www.fertimed.cz

FERTIMED, s.r.o.
T: +420 583 551 555
E: info@fertimed.cz

📍 Fertimed centrum pro léčbu neplodnosti

www.porodnicesumperk.cz

Nemocnice Šumperk, a.s.
T: +420 583 332 321

📍 pomahame_na_svet
📍 Porodnice Šumperk





Pavel Trávník

Klinická fyziologie lidské reprodukce

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.

Klinická fyziologie lidské reprodukce

Autor:

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.

REPROMEDA s.r.o., Brno-Bohunice

Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Recenzenti:

prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D.

Fyziologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

doc. MUDr. Tonko Mardešič, CSc.

Pronatal, Praha

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2022

Ilustrace na obálce a v knize prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8555. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odповědný redaktor MUDr. Alexandr Šír

Sazba a zlom Radek Hrdlička

Počet stran 314

Praha 2022

Vytisklo TISK CENTRUM s.r.o., Moravany u Brna

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4937-7 (ePub)

ISBN 978-80-271-4936-0 (pdf)

ISBN 978-80-271-1275-3 (print)

Děkujeme za finanční podporu vydání knihy společnosti Merck spol. s r. o.

MERCK

Poděkování

V první řadě chci poděkovat vedení společnosti REPROMEDA s.r.o., jmenovitě MUDr. Kateřině Veselé, Ph.D., a prim. MUDr. Janu Veselému, CSc., za všestrannou podporu. Děkuji také týmu společnosti za vytváření vysoce odborného a inspirativního prostředí. Děkuji i všem sponzorům knihy, kteří podpořili její vydání, a šéfredaktorce lékařské literatury nakladatelství Grada Publishing MUDr. Michaela Lízlerové i ostatním pracovníkům redakce za ochotnou a pružnou spolupráci. V neposlední řadě děkuji své ženě Heleně za toleranci a příjemné domácí prostředí, potřebné k tvůrčí činnosti.

Obsah

1	Fyziologické principy reprodukce	3
1.1	Centrální regulace reprodukčních funkcí a jejich ontogeneze	3
1.2	Hormony a transmittory podílející se na regulaci reprodukčních funkcí	19
1.3	Specifická stavba zárodečných buněk	35
1.4	Signalizace mezi buňkami a tkáněmi	48
1.5	Embryonální vývoj pohlavního ústrojí	59
2	Fyziologie mužského pohlavního ústrojí	80
2.1	Spermatogeneze	80
2.2	Uchovávání a modifikace spermií v mužském pohlavním ústrojí	91
2.3	Funkce přídatných pohlavních žláz	94
2.4	Fyziologie koitu u muže	100
2.5	Složení ejakulátu a význam jeho složek	113
2.6	Fyziologie spermie	121
3	Fyziologie ženského pohlavního ústrojí	134
3.1	Postnatální vývoj ovariálních folikulů	134
3.2	Ovariální cyklus	140
3.3	Menstruační cyklus	149
3.4	Fyziologie koitu u ženy	159
3.5	Ovulace	174
3.6	Cesta oocyty do vejcovodu	182
3.7	Fyziologie oocyty	187
4	Oplození a časný embryonální vývoj	198
4.1	Kapacitace spermií	198
4.2	Průběh oplození	210
4.3	Preimplantační vývoj embrya	221
4.4	Vztah vejcovodu a dělohy k vyvíjejícímu se embryu	236
4.5	Implantace embrya	248
4.6	Tolerance embrya mateřským organismem	263
4.7	Hormonální regulace na počátku těhotenství	275
	Souhrn/Summary	290
	Seznam zkratk	291
	Rejstřík	294

Děkujeme za finanční podporu vydání knihy společnosti Microtech IVF s.r.o.



Úvod

Abychom rozuměli diagnostice a léčbě neplodnosti páru, je nezbytné dobře znát fyziologické a patofyziologické principy těchto postupů. Mnohé z nich byly objasněny teprve v posledních letech a nevešly ve všeobecnou známost. Proto jsem přistoupil ke psaní této knihy.

Musíme mít na paměti, že morfologie a funkce ženského i mužského pohlavního ústrojí jsou do značné míry determinovány během jejich embryonálního vývoje. Funkce pohlavního ústrojí velmi těsně závisí na hormonálních a nervových regulacích, u nichž rozhodující úlohu mají centrální nervový systém a hypothalamo-hypofyzární soustava. Řízení reprodukce je v úzké souvislosti s ostatními endokrinními regulacemi a má mnoho společného u mužského a ženského reprodukčního systému, u obou pohlaví se uplatňují stejné hypofyzární i periferní hormony, jejich účinek se však liší.

Už na začátku prenatalního vývoje se linie gamet oddělí od buněk somatických a po kolonizaci základu pohlavní žlázy sice roste, diferencuje se a funguje ve spolupráci s buňkami somatické linie, nemísí se však s nimi, obě linie jsou nadále samostatné a všechny pohlavní buňky konkrétního člověka jsou potomky několika původních prvopohlavních buněk.

Pohlavní buňky se významně odlišují od buněk somatických, a to na mikroskopické i submikroskopické a částečně i na molekulární úrovni. Vztahy mezi gametami a buňkami somatickými mají řadu zvláštností a uplatňují se u nich specifické mechanismy. Vzájemné působení somatických buněk a gamet je rozhodující pro správný vývoj a funkci pohlavních buněk. Velmi specifický je i vzájemný vliv časného embrya a mateřského organismu, dvou intimně spjatých organismů, geneticky z poloviny a antigenně významně odlišných.

Pokud chceme úspěšně diagnostikovat a léčit poruchy plodnosti, je důležité si uvědomit, že morfologie a funkce jednak reprodukčních buněk, jednak i somatických buněk v reprodukci se uplatňujících, jsou determinovány geneticky a modifikovány epigenetickými mechanismy. Jak pohyblivost spermií, tak jejich schopnost aktivovat přeměnu oocyty v zygotu, tak produkce pohlavních hormonů i citlivost tkání na ně a všechny další procesy jsou ovlivněny dědičností. Genetické vyšetření často umožní určit příčinu selhání oplození nebo předpovědět, jak bude ženský nebo mužský organismus reagovat na hormonální léčbu.

Při hodnocení mužské plodnosti nemůžeme vycházet z jednoho parametru vyšetření ejakulátu, musíme si uvědomovat, že i u plodných mužů výrazně kolísá kvalita spermatogeneze v čase a v závislosti na řadě dalších faktorů, a to, co u jednoho může znamenat patologii, u druhého může znamenat normální stav neovlivňující plodnost, neboť interindividuální a intraindividuální variabilita množství a podílu pohyblivých spermií je vysoká. Abychom mohli výsledky odpovědně hodnotit, musíme znát fyziologii spermatogeneze.

Hodnocení ženské plodnosti je ještě složitější. Celá zásoba oocytů vznikla už před narozením ženy a současně se vznikem primordiálních folikulů startuje jejich postupný zánik apoptózou (proces označovaný jako atrezie). U některých žen může být tento proces rychlejší a dochází k předčasnému ovariálnímu selhání. Individuálně se také liší průběh dozrávání folikulů s oocyty, na což mají vliv genetické předpoklady, odchylky ve funkci endokrinního systému a další činitele. Ženskou plodnost ovlivňují i funkce vejcovodů a dělohy, kvalita receptorů pro hormony a mnoho dalších faktorů. Nema-

lou úlohu hraje imunitní systém, zejména v souvislosti s tolerancí embrya mateřským organismem.

Embryo samotné potřebuje ke svému vývoji velmi přesně definované prostředí, a pokud se vyvíjí *in vivo*, čile komunikuje s mateřským organismem. Tato komunikace je neobyčejně důležitá v období před implantací. Implantace embrya je děj obzvláště závislý na časové souhře stavu embrya a endometria, na kvalitě embrya a správném vývoji děložní sliznice v období před implantací.

Všechny uvedené děje se pokouším v knize charakterizovat, přitom vycházím z nejnovějších poznatků a ze znalostí ověřených klinickou praxí.

1. Fyziologické principy reprodukce

Tato kapitola je věnována úvodu do obecných principů lidské reprodukce. Jsou v ní probrány poznatky důležité pro pochopení procesů hormonální regulace reprodukčních funkcí, vývoje spermií a oocytů, procesu oplození a časné embryogeneze. Píše se tu o regulaci sexuálních funkcí z úrovně centrální nervové soustavy a hypothalamo-hypofyzárního systému, jsou popsány vlastnosti hormonů podílejících se na regulaci sexuálních funkcí. Je charakterizována specifická stavba zárodečných buněk, principy signalizace mezi buňkami a tkáněmi. Konečně je stručně nastíněn embryonální vývoj pohlavního ústrojí se zaměřením na budoucí reprodukční funkce.

2. Fyziologie mužského pohlavního ústrojí

Tato kapitola zahrnuje průběh a řízení spermatogeneze, způsob uchovávání, modifikace a konzervace spermií v mužském pohlavním ústrojí, popis funkce přídatných pohlavních žláz a význam jejich sekretů pro funkci spermií. Je také popsána fyziologie koitu u muže, dále mechanismy erekce a ejakulace, složení ejakulátu a význam jeho složek pro funkci spermií a fyziologie spermií. Pokusil jsem se najít souvislost mezi kvalitativními a kvantitativními parametry spermií, resp. celého ejakulátu, a procesem jejich vzniku, tedy spermatogenezí a dozráváním spermií v mužských pohlavních cestách.

3. Fyziologie ženského pohlavního ústrojí

V této kapitole je popsán postnatální vývoj ovariálních folikulů od stadia primordiálního až po ovulující folikul, dále průběh ovariálního a menstruačního cyklu, jejich vztahy, děje odehrávající se v ovariu a endometriu v průběhu cyklů a vývoj hormonálních koncentrací. Pozornost je věnována fyziologii koitu u ženy zejména ve vztahu k reprodukci. Dále je rozebrán průběh ovulace, včetně závěrečných fází vývoje folikulu a oocytu. Je popsán způsob, jakým se dostává oocyt do vejcovodu a je v něm transportován, a pozornost je věnována také fyziologii samotného oocytu.

4. Oplození a časný embryonální vývoj

Tato kapitola zahrnuje poznatky o kapacitaci (procesu dozrávání) spermií a jejím významu pro oplození oocytu, o průběhu oplození a o fyziologii preimplantačního vývoje embrya. Dále je její obsah věnován vztahu vejcovodu a dělohy k vyvíjejícím se embryu a jejich vzájemnému ovlivňování, implantaci embrya, toleranci embrya mateřským organismem a hormonální regulaci na počátku těhotenství.

1 Fyziologické principy reprodukce

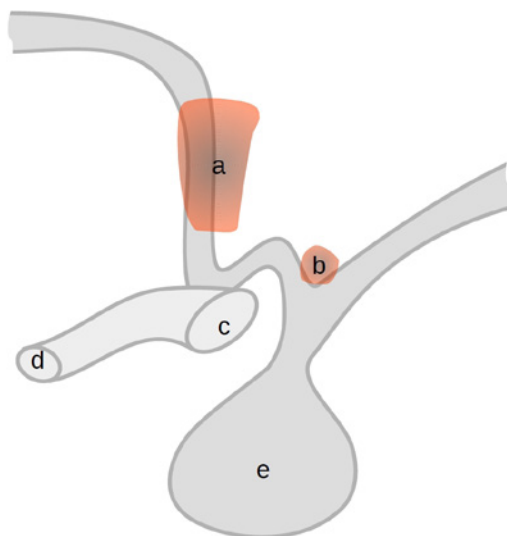
1.1 Centrální regulace reprodukčních funkcí a jejich ontogeneze

Reprodukční funkce jsou ovládnány komplexním systémem záporných i kladných zpětných vazeb, zahrnujícím vyšší nervová centra včetně limbického systému, hypothalamus, adenohipofýzu a pohlavní žlázy, do něhož zasahují desítky látek s endokrinní, parakrinní a autokrinní aktivitou. Reprodukční neuroendokrinní systém integruje zpětnovazebné signály a umožňuje udržet funkci gonád v poměrně úzkých mezích potřebných pro jejich správnou funkci. Zpětnovazebné signály z gonád, vyjádřené koncentrací produkovaných hormonů, předávají informaci o stavu gonád hypothalamo-hipofyzárnímu systému, přičemž ten prostřednictvím gonadoliberinu (GnRH – gonadotropin-releasing hormone) zase řídí funkci gonád.

Struktury řídící reprodukční funkce mají úzký vztah ke strukturám řídícím energetický metabolismus a strukturám řídícím odpověď organismu na stresor. Pro reprodukci, zejména u žen, je třeba dostatečný přísun energie pro vyvíjející se embryo a plod. Vztah stresu k reprodukci je poměrně složitý, všeobecně je možno konstatovat, že stres reprodukční procesy potlačuje.

Klíčovou úlohu v regulaci reprodukční osy, řízení sexuálního chování a emocí hraje hormon kisspeptin. Ten mimo jiné významně ovlivňuje hypothalamus, jenž pak stimuluje prostřednictvím GnRH sekreci jak luteinizačního hormonu (LH), tak i folikuly stimulujícího hormonu (FSH), sekreci LH více. Působí přímo na gonadoliberinové neurony a koordinuje pulsilitu gonadoliberinu a LH.

V hypothalamu byla u člověka produkce kisspeptinu i jeho receptoru zjištěna zejména v nucleus infundibuli a area preoptica (obr. 1.1). Mimo hypothalamus byla jeho produkce i receptor zjištěny v amygdale, nucleus caudatus, nucleus cinguli, globus



Obr. 1.1 Jádra hypothalamu produkující převážné množství kisspeptinu
a – area preoptica, b – nucleus infundibuli, c – chiasma opticum, d – nervus opticus, e – hypofýza

pallidus, hippocampu, gyrus fontalis medialis a superior, nucleus accumbens, gyrus parahippocampalis, substantia nigra, putamen a v thalamu, tedy v oblastech ovládajících emoce, včetně sexuálního chování, strach, anxieta, náladu, a také v oblastech souvisejících s čichem.

Bližší detaily o chemickém složení a fyziologických vlastnostech klíčových hormonů jsou uvedeny v kapitole 1.2.

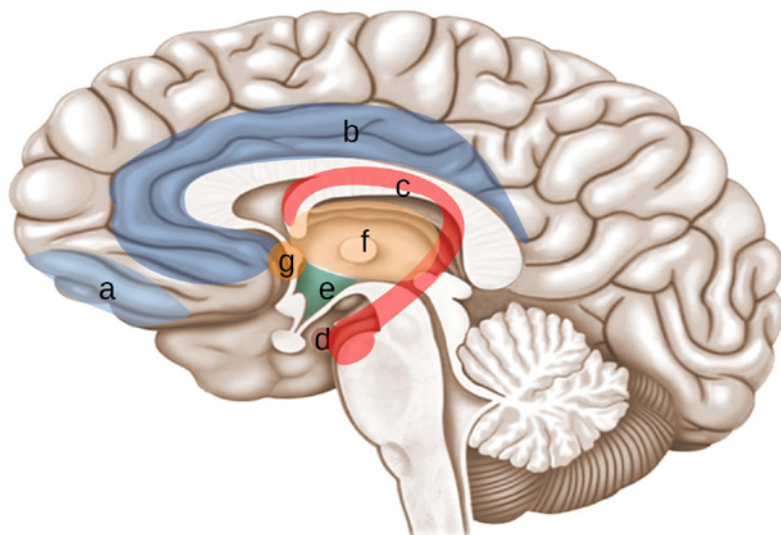
1.1.1 Limbický systém

Limbický systém je koordinačním centrem reprodukce, emocí a sexuálního chování. Jeho definice se vyvíjela od začátků anatomie mozku a měnila se s rozvojem neurofyziologie. V současné době jsou nejčastěji za jeho součásti považovány části mozkové kůry, podkorové oblasti a části diencefala. Zahrnuje orbitofrontální kůru, hippocampus, gyrus cinguli, amygdalu, hypothalamus, thalamus a ventrální část striata (nucleus accumbens) (obr. 1.2). V tomto systému jsou struktury s dominujícím vztahem k emocím, tedy amygdala, hypothalamus, gyrus cinguli a prefrontální kůra. Struktury limbického systému mají vztah k čichovému ústrojí.

Ve strukturách limbického systému jsou přítomny pohlavní hormony i jejich receptory, což svědčí o úloze pohlavních hormonů jako neurotransmiterů a neuromodulátorů vztahů mezi sexuálním chováním, emocemi a reprodukcí.

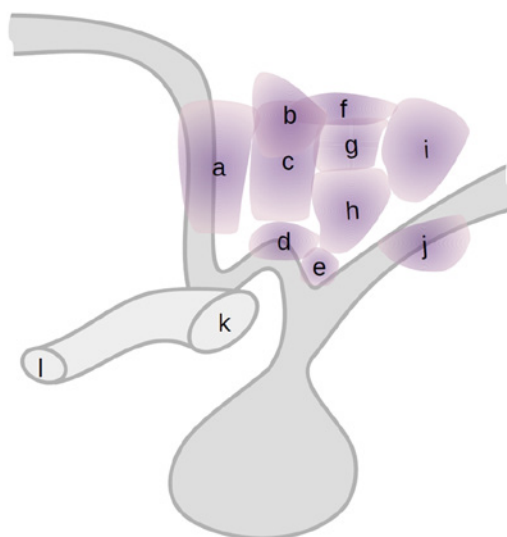
1.1.2 Hypothalamo-hypofyzární systém

Hypothalamus je součástí diencefala (mezimozku), tvoří jeho ventrokaudální část. Těla neuronů hypothalamu vytvářejí řadu jader (obr. 1.3) a nervová vlákna propojují hypothalamus s dalšími strukturami centrálního nervového systému. Hypothalamus



Obr. 1.2 Schéma limbického systému

a - orbitofrontální kůra, b - gyrus cinguli, c - hippocampus, d - amygdala, e - hypothalamus, f - thalamus, g - nucleus accumbens



Obr. 1.3 Schéma uspořádání jader hypothalamu

a - nucleus preopticus (area preoptica), b - nucleus paraventricularis, c - areae hypothalamicae anteriores, d - nucleus supraopticus, e - nucleus arcuatus (nucleus infundibuli), f - areae hypothalamicae dorsales, g - nucleus dorsomedialis, h - nucleus ventromedialis, i - areae hypothalamicae posteriores, j - corpora mamillaria, k - chiasma opticum, l - nervus opticus

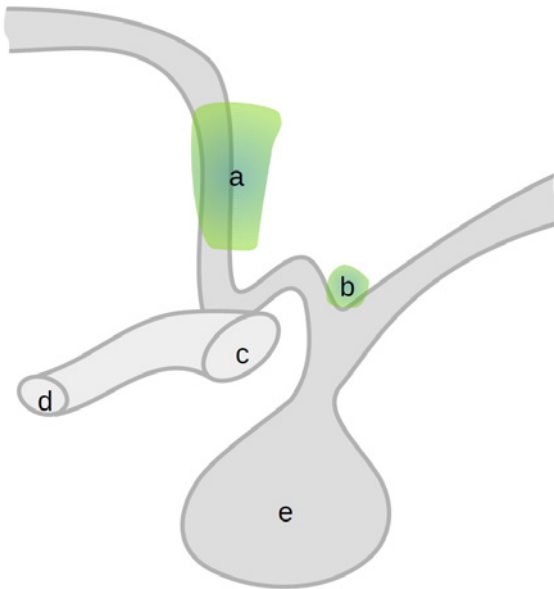
prostřednictvím hypofýzy propojuje centrální nervový systém se systémem endokrinním. Je místem, které je nadřazeno převážně části všech neurovegetativních a hormonálních regulačních systémů. Pro úzké topické i funkční sepětí hypothalamu a hypofýzy hovoříme o hypothalamo-hypofyzárním systému.

Gonadoliberinové neurony představují heterogenní populaci hypothalamických neuronů. Je jich přibližně 1500 a většinou jsou lokalizovány v nucleus arcuatus a ve střední části area preoptica (obr. 1.4). Mají četná vzájemná spojení a jejich výběžky procházejí tuberoinfundibulární drahou k portálnímu systému hypofýzy.

Jako hypothalamo-hypofyzární systém tedy označujeme morfologicky i funkčně propojené části hypothalamu a hypofýzy (obr. 1.5), které se podílejí na regulaci řady funkcí organismu a hrají významnou úlohu v řízení reprodukce. Funkční spojení mezi hypothalamo-hypofyzárním systémem a gonádami nazýváme hypothalamo-hypofyzární-gonadální osa (HHG).

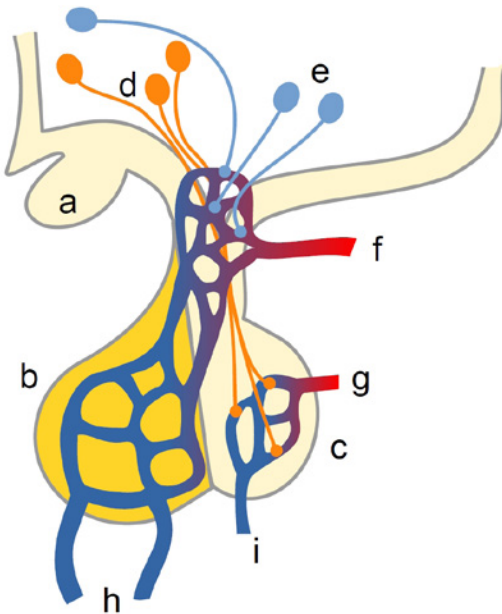
Hypofýza je endokrinní žláza anatomicky spojená s hypothalamem, uložená v prohlubni (sella turcica) kosti klínové. Skládá se z předního laloku, zvaného adenohypofýza, a zadního laloku, neurohypofýzy.

Adenohypofýza je tvořena trámcí žlázočných buněk s hustou sítí krevních kapilár. Důležitý je portální systém cévního zásobení. Arteria hypophysialis, odstupující z vnitřní karotidy, přivádí krev do proximální kapilární sítě ve stopce hypofýzy, kde jsou do krve předávány hormony hypothalamu. Přes hypofyzární portální žíly se pak krev dostává do distální kapilární sítě v adenohypofýze. Hypothalamické hormony působí na buňky adenohypofýzy, jež pak do kapilár uvolňují vlastní hormony. Přes hypofyzární žílu krev odtéká do sinus cavernosus a dále do velkého oběhu.



Obr. 1.4 Jádra hypothalamu produkující gonadotropiny

a - nucleus preopticus (area preoptica), b - nucleus arcuatus (nucleus infundibuli), c - chiasma opticum, d - nervus opticus, e - hypofýza



Obr. 1.5 Hypothalamo-hypofyzární systém

a - chiasma opticum, b - adenohypofýza, c - neurohypofýza, d - neurony jader hypothalamu produkující hormony neurohypofýzy, e - neurony jader hypothalamu produkující tropní hormony, f, g - hypofyzární arterie přivádějící krev, h, i - hypofyzární žíly odvádějící krev

Na adenohipofýze rozlišujeme pars tuberalis, která obklopuje přední část stopky hypofýzy, pars distalis, která je umístěna ventrálně a tvoří přibližně 75 % objemu předního laloku, a rudimentární pars intermedia, která tvoří rozhraní s neurohypofýzou.

Buněk adenohipofýzy je několik typů. Hlavními typy jsou acidofilní buňky, kterých je přibližně 40 %, tvoří hormony působící přímo na periferní tkáň (somatotropní a laktotropní buňky), a bazofilní buňky, kterých je přibližně 10 % a které podle sekrece dělíme na gonadotropní (produkují FSH, LH), kortikotropní (produkují adrenokortikotropní hormon) a thyreotropní (produkují thyreotropní hormon). Kromě žlázoých buněk jsou v adenohipofýze obsaženy folikulostelární buňky, tvořící asi 10 % buněčné populace adenohipofýzy. Pocházejí z neuroektodermu, neobsahují sekreční granula a tvoří trojrozměrnou síť, komunikují spolu pomocí „gap junctions“ (komunikační spojení, nexus neboli „skulinové spojení“) vlnou vápníkových iontů. Regulují činnost žlázoých buněk autokrinním/parakrinním mechanismem.

1.1.3 Reprodukční orgány u plodu a v dětství

Hypothalamo-hipofyzární-gonadální osa (HHG) je aktivní u plodu v polovině těhotenství, avšak utichá s blížícím se porodem v důsledku negativní zpětné vazby zprostředkované placentárními hormony. Tato překážka je odstraněna při porodu, což vede k reaktivaci osy a vzestupu koncentrace gonadotropinů.

Postnatální aktivace a deaktivace hypofýzy plodu

Při porodu jsou koncentrace gonadotropinů nízké u obou pohlaví. Placentární hormony jsou z cirkulace novorozence odstraněny během prvních dní po porodu, to vede k ukončení zpětnovazebného útlumu funkce adenohipofýzy novorozence. Okolo 1. týdne po porodu začnou koncentrace FSH a LH stoupat a vrcholí mezi prvním týdnem a třetím měsícem. V tomto období je koncentrace FSH vyšší u dívek a koncentrace LH vyšší u chlapců. Poté nastupuje přerušování pulsativní aktivity gonadoliberinu za účasti GABA, NPY, glutamát a noradrenalin secernujících neuronů. U chlapců koncentrace FSH a LH poklesnou do 6.–9. měsíce, u děvčat zůstává koncentrace FSH zvýšená do 3.–4. roku, koncentrace LH klesá stejně jako u chlapců.

Postnatální vývoj funkce varlat

Koncentrace testosteronu v pupečnickové krvi jsou u novorozenech chlapců nízké, od 1. týdne po porodu nastupuje vrchol s hodnotami odpovídajícími hodnotám pubertálním v 1.–3. měsíci a s poklesem k prepubertálním hodnotám přibližně v 6. měsíci. Tyto změny v koncentraci testosteronu v periferní krvi odpovídají změnám v počtu Leydigových buněk ve varlatech kojence. Koncentrace volného testosteronu není vysoká, protože zároveň se sekrecí testosteronu vzrůstá sekrece pohlavního hormonu vázajícího globulinu (SHBG – sex hormone-binding globulin), takže většina testosteronu v krvi je vázána na tento protein.

Aktivita testosteronu se projeví růstem penisu a změnami ve tkáni prostaty. Vzrůstá velikost varlat v souvislosti se zmnožením zárodečných buněk i Leydigových a Sertoliho buněk. Tento růst je následován mírným zmenšováním varlat ve druhém roce života.

Během dětství není exprimován androgenní receptor v Sertoliho buňkách, a není tedy zahájena spermatogeneze. Chybění androgenního receptoru vysvětluje zvýšené koncentrace antimülleriánského hormonu (AMH), produkovaného Sertoliho buň-

kami, jehož sekrece proto nemůže být ovlivněna zpětnou vazbou prostřednictvím testosteronu.

Ve varlatech jsou přítomny jen spermatogonie a Sertoliho buňky a malé množství Leydigových buněk. Sertoliho buňky jsou metabolicky aktivní, produkují estrogény a AMH.

Postnatální vývoj funkce ovaríí

V pupečnickové krvi novorozenců obou pohlaví jsou vysoké koncentrace estradiolu, které rychle klesají během prvních postnatálních dnů. Ve věku jednoho týdne jsou koncentrace estradiolu nízké u obou pohlaví, avšak u dívek začínají stoupat, což souvisí s endogenní produkcí estradiolu v ovariálních folikulech. Na rozdíl od koncentrace testosteronu u chlapců koncentrace estradiolu u dívek kolísají, což pravděpodobně souvisí s cyklickým dozráváním folikulů. Koncentrace estradiolu klesají během druhého roku, zůstávají však v porovnání s koncentracemi testosteronu u chlapců během prepubertálních let zvýšené.

1.1.4 Zahájení reprodukčních funkcí

Reprodukční funkce jsou zahájeny v pubertě. Puberta je komplex neuroendokrinních procesů na rozhraní dětství a dospělosti, který zahajuje změny primárních a sekundárních fyzických a psychických znaků, přizpůsobujících organismus pro budoucí reprodukci. Čas zahájení těchto procesů je dán centrálně, je ovlivněn řadou faktorů, jsou to genetické i environmentální faktory, genetické představují asi 50–75 %. Puberta je zakončena získáním reprodukční schopnosti.

V nástupu puberty hraje zásadní roli hormon kisspeptin. Při nástupu puberty je dramaticky zvýšena exprese genu *KISS1*, a tedy i syntéza kisspeptinu, a rovněž se zvyšuje senzitivita neuronů GnRH ke kisspeptinu. Důsledkem zvýšení sekrece kisspeptinu a zvýšení senzitivity neuronů GnRH ke kisspeptinu je nástup pravidelné pulsní sekrece GnRH. Tato pulsní sekrece s maximem v nočních hodinách vede k aktivaci hypofyzárních gonadotropů a sekreci FSH a LH. Nastalá sekrece FSH a LH aktivuje funkce gonád a produkci pohlavních hormonů. Období od aktivace gonád po vznik prvních známek fyzického dospívání se nazývá gonadarche.

Kromě kisspeptinu hraje důležitou úlohu při nástupu puberty rovněž růstový hormon, deficiencie růstového hormonu vede k opoždění jejího nástupu. V období nástupu puberty klesá koncentrace melatoninu, která je v dětství vysoká.

Komplementárním procesem pohlavního zrání je maturace nadledvin (adrenarche). Nadledviny dozrávají u dívek přibližně ve věku 6–8 let, u chlapců ve věku 7–8 let. Dochází ke zvýšení produkce adrenálních androgenů, včetně dehydroepiandrosteronu (DHEA), dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEAS) a androstendionu. Zvyšování koncentrace těchto androgenů pokračuje během gonadarche a v časně dospělosti a je odpovědné za vývoj podpažního a pubického ochlupení u obou pohlaví.

Vývoj pohlavního dospívání je nejčastěji charakterizován Tannerovými kritérii (tab. 1.1–1.3), jež zahrnují rozvoj prsů a ochlupení u dívek a genitálu a ochlupení u chlapců. Stadia začínají od 1 (prepubertální) a končí 5 (plná zralost). Vývoj ochlupení nemusí korespondovat s vývojem prsů u dívek a pohlavního ústrojí u chlapců, protože je závislý více na vývoji nadledvin než pohlavních žláz. Jednou z charakteristik

Tab. 1.1 Tannerova kritéria dospívání – pubické ochlupení (muži i ženy)

Stadium	Popis	Věk [roky]
Ph 1	Zcela bez ochlupení (preadolescentní)	pod 10
Ph 2	Malé množství chmýří se slabou pigmentací zejména u kořene penisu a šourku u mužského pohlaví, na stydkém pahorku a stydkých pyscích u pohlaví ženského	10–11,5
Ph 3	Chlupy tmavší, hrubší a kudrnaté a rozšiřují se bočně přes symfýzu	11,5–13
Ph 4	Ochlupení dospělé kvality a typu, ale menšího rozsahu než u dospělých jedinců; u dívek pokrývá celý trojúhelník hrmy, pokrývá i celá labia	13–15
Ph 5	Plně dospělé ochlupení, pokračuje i na přilehlé části stehen. Horní hranice ochlupení je ostrá a horizontálně rovná (ženský typ) nebo pokračuje přes tuto hranici vzhůru v úzké trojúhelníkovité oblasti vyběhající až k pupku (mužský typ).	nad 15

Tab. 1.2 Tannerova kritéria dospívání – genitál (muži)

Stadium	Popis	Věk [roky]
G 1	Prepubertální (testikulární objem méně než 1,5 ml, malý penis o velikosti do 3 cm)	pod 9
G 2	Zvětšování scrota a varlat, kůže scrota se ztenčuje, zbarvuje, délka penisu nezměněna; testikulární objem mezi 1,6 až 6 ml	9–11
G 3	Zvětšování scrota a penisu (délka penisu cca 6 centimetrů); testikulární objem mezi 6 a 12 ml	11–12,5
G 4	Zvětšování a tmavnutí šourku, zvětšování penisu (zhruba do 10 cm), hlavně do šířky; testikulární objem mezi 12 a 20 ml	12,5–14
G 5	Genitálie dospělé velikosti a tvaru, testikulární objem více než 20 ml, délka penisu 15 cm	nad 14

Tab. 1.3 Tannerova kritéria dospívání – prsa (ženy)

Stadium	Popis	Věk [roky]
M 1	Žádné žlázné těleso, nepigmentovaná areola je v úrovni kůže	pod 10
M 2	Žlázné těleso je hmatatelné jen v rozsahu areoly	10–11,5
M 3	Žláza přesahuje obrys areoly, objevuje se špičaté kónický prs	11,5–13
M 4	Prs, někdy i velký, jehož areola s bradavkou tvoří puchýřkovitý útvar nad úrovní prsu, areola je jen málo pigmentována, nejsou patrné Montgomeryho žlázy a bradavka není erektilní	13–15
M 5	Definitivní podoba zralého prsu, areola je v úrovni prsu, je pigmentovaná a lemovaná Montgomeryho žlázkami, bradavka je erektilní	nad 15

puberty je u obou pohlaví tzv. růstový spurt, to znamená období rychlého lineárního tělesného růstu.

Puberta u chlapců

Na začátku puberty dojde k intenzivnímu růstu varlat současně s exponenciálním množением spermatogonií. Malá část spermatogonií se vyvíjí dál, vzniklé spermatoocyty ale brzo zanikají. Velmi časně dochází v pubertě ke zvyšování produkce testosteronu v prekurzorech Leydigových buněk. Během rozvoje puberty roste u chlapců koncentrace testosteronu i estrogenů, koncentrace testosteronu až 45× v porovnání s prepubertálním obdobím.

Nástup rychlého lineárního růstu (růstový spurt) nastává u chlapců obvykle během Tannerova stadia 4 (asi 14,4 roku), úzce koinciduje s testikulárním vývojem a se začátkem růstu vousů a koreluje s koncentracemi růstového hormonu, estradiolu a testosteronu.

Koncentrace testosteronu koreluje jak s vývojem genitálu, tak i s růstem pubického ochlupení, koncentrace dehydroepiandrosteronu jen s růstem pubického ochlupení.

Na konci puberty tvoří 90 % objemu semenotvorných kanálků vývojová stadia spermií. Interval od začátku puberty k dosažení fertility, to znamená tvorby zralých spermií, trvá 2–4 roky.

Puberta u dívek

Pro iniciaci funkce reprodukčního systému u ženy je potřebné dosáhnout kritické koncentrace leptinu, podmíněné zvýšeným množstvím adipocytů, tedy tukové tkáně zajišťující dostatečnou energetickou zásobu, potřebnou pro reprodukci. Bylo zjištěno, že k nástupu menarche je třeba, aby tuková tkáň tvořila minimálně 17 % těla, pro udržení normálních menses je třeba 22 % tělesného tuku. Leptin působí jednak prostřednictvím kisspeptinu, jednak má přímý vliv na adenohipofýzu. Vzrůst koncentrace leptinu je prvním signálem nastupující puberty a aktivuje osu HHG, na což navazuje aktivace osy růstový hormon-IGF1. V tomto období roste u dívek koncentrace estradiolu 4× oproti období před pubertou.

Lineární růstový spurt nastává u dívek během Tannerova stadia 2 s vrcholem přibližně 6 až 12 měsíců před menarche. Koreluje s koncentracemi růstového hormonu, estradiolu a androstendionu. Koncentrace estradiolu koreluje s vývojem prsů, testosteronu a DHEA s vývojem pubického ochlupení.

Průměrný věk menarche je 12,4 roku, liší se mezi etniky, většinou nastává na Tannerově stadiu IV a bývá spojena s obdobím růstového spurtu. Považuje se za opožděnou, pokud nastane později než za 5 let od vývoje prsů. První 2 až 3 roky po začátku menses je průběh menstruačních cyklů obvykle nepravidelný. Během prvního roku po menarche je jen část cyklů ovulatorních, pravidelná ovulace nastává u většiny děvčát do 5 let po menarche.

1.1.5 Centrální regulace v reprodukčním věku

Neurony v nucleus arcuatus exprimují kromě kisspeptinu také neurokinin B a dynorfin (neurony KNDy – kisspeptin/neurokinin B/dynorphin, obr. 1.6). Lokální interakce neuronů KNDy s gonadoliberinovými neurony vede ke vzniku přibližně hodinových pulsů gonadoliberinu. Na rozdíl od gonadoliberinových neuronů exprimují buňky