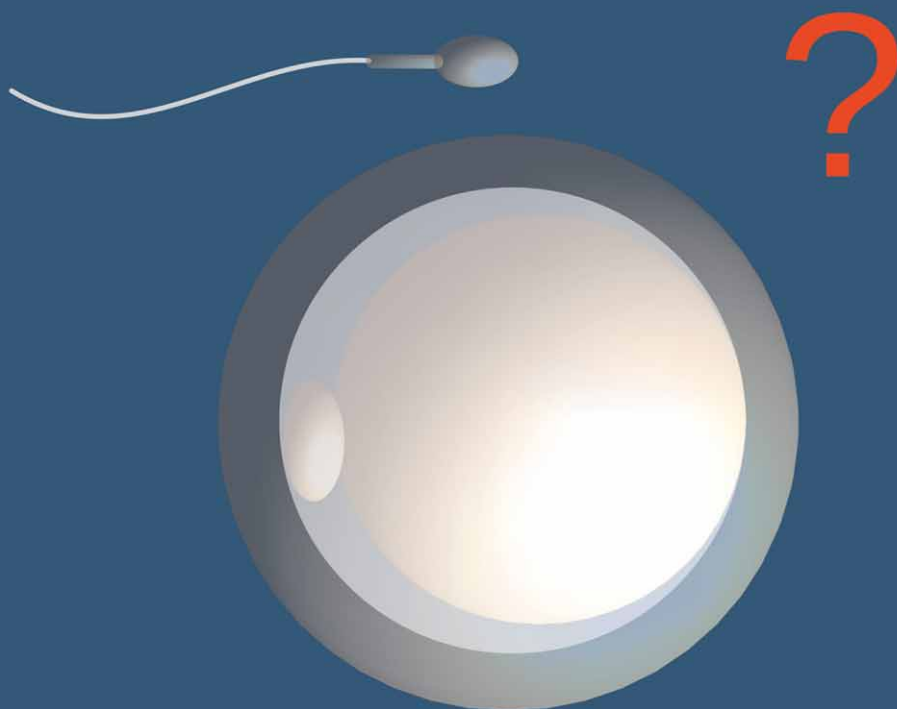


Pavel Trávník

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 sester kladě 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

Odpovědný 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.



Poděkování

V první řadě chci poděkovat vedení společnosti REFROMEDA 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 poslední 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 transmittery 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

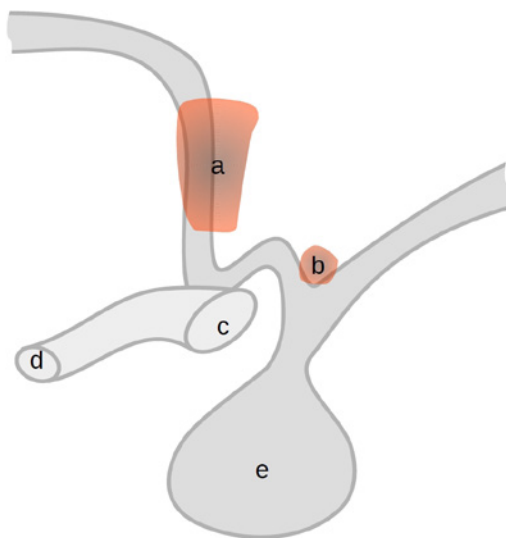
1.1 Centrální regulace reprodukčních funkcí a jejich ontogeneze

Reprodukční funkce jsou ovládány komplexním systémem záporných i kladných zpětných vazeb, zahrnujícím vyšší nervová centra včetně limbického systému, hypothalamus, adenohypofýzu a pohlavní žlázy, do něhož zasahují desítky látek s endokrinní, parakrinní a autokrinní aktivitou. Reprodukční neuroendokrinní systém integruje zpětnovazební signály a umožňuje udržet funkci gonád v poměrně úzkých mezích potřebných pro jejich správnou funkci. Zpětnovazební signály z gonád, vyjádřené koncentrací produkovaných hormonů, předávají informaci o stavu gonád hypothalamo-hypofyzárnímu 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, anxiety, náladu, a také v oblastech souvisejících s čichem.

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

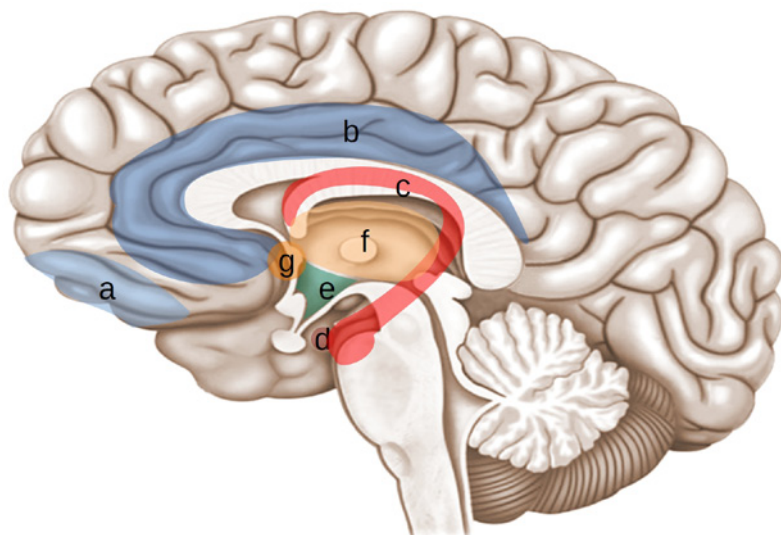
1.1.1 Limbický systém

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.

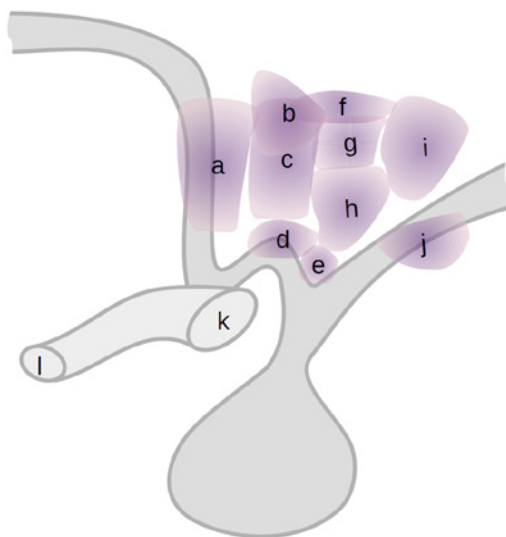
1.1.2 Hypothalamo-hypofyzární systém

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

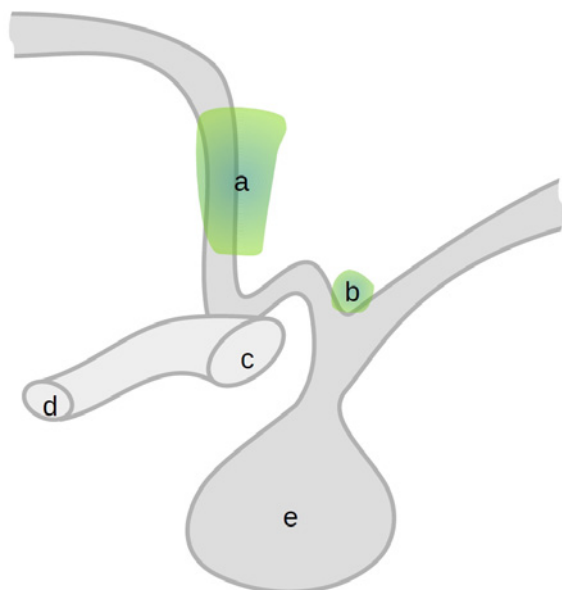
prostřednictvím hypofýzy propojuje centrální nervový systém se systémem endokrinním. Je místem, které je nadřazeno převážné části všech neurovegetativních a hormonálních regulačních systémů. Pro úzké topické i funkční sepětí hypothalamu a hypofýzy hovoříme o hypothalamo-hypofyzárním systému.

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).

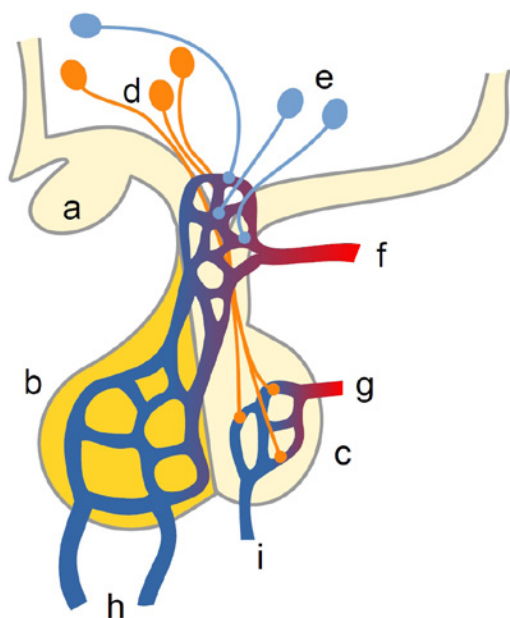
Hypofýza je endokrinní žláza anatomicky spojená s hypothalamem, uložená v prohlubni (sella turcica) kosti klínové. Skládá se z předního laloku, zvaného adenohypofýza, a zadního laloku, neurohypofýzy.

Adenohypofýza je tvořena trámci žláзовých 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 adenohypofýze 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 adenohypofýzy 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 žláзовých buněk jsou v adenohypofýze obsaženy folikulostelární buňky, tvořící asi 10 % buněčné populace adenohypofýzy. 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 žláзовých buněk autokrinním/parakrinním mechanismem.

1.1.3 Reprodukční orgány u plodu a v dětství

Hypothalamo-hypofyzární-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 adenohypofýzy 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 pulsatilní 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 pupečníkové 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. Vyrůstá 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 estrogeny a AMH.

Postnatální vývoj funkce ovarii

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 hrny, 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 vybihající 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 žlázoové těleso, nepigmentovaná areola je v úrovni kůže	pod 10
M 2	Žlázoové 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 množením spermatogonií. Malá část spermatogonií se vyvíjí dál, vzniklé spermatocyty 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

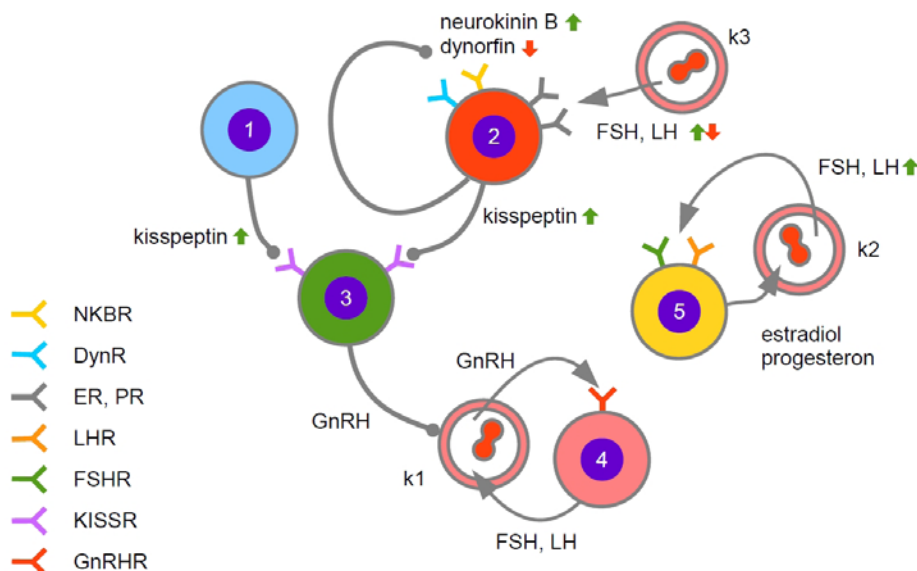
Pro iniciaci funkce reprodukčního systému u ženy je potřebné dosáhnout kritické koncentrace leptinu, podmíněné zvýšeným množstvím adipocytů, tedy tukové tkáně zajišťující dostatečnou energetickou zásobu, potřebnou pro reprodukci. Bylo zjištěno, že k nástupu menarche je třeba, aby tuková tkáň tvořila 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 děvčat 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/dynorfin, obr. 1.6). Lokální interakce neuronů KNDy s gonadoliberinovými neurony vede ke vzniku přibližně hodinových pulsů gonadoliberinu. Na rozdíl od gonadoliberinových neuronů exprimují buňky



Obr. 1.6 Schéma systému KNDy

1 – buňky produkující kisspeptin, 2 – buňky produkující kisspeptin, neurokinin B a dynorfin (KNDy), 3 – buňky produkující gonadoliberin, 4 – gonadotropní buňky v adenohypofýze, 5 – buňky granulóзовé a tekální
 k1 – krevní kapiláry v adenohypofýze, k2 – krevní kapiláry v ovariálním folikulu, resp. žlutém tělísku, k3 – krevní kapiláry v hypothalamu

DynR – receptor pro dynorfin, ER, PR – receptory pro estradiol a progesteron, FSHR – receptor pro folikuly stimulující hormon, GnRHR – receptor pro gonadoliberin, KISSR – receptor pro kisspeptin, LHR – receptor pro luteinizační hormon, NKBR – receptor pro neurokinin B

Zelené šipky značí zvýšení aktivity, červené snížení.

kiss-1 receptory pro estrogeny, což umožňuje diferenciální negativní zpětnou vazbu zprostředkovanou neurony KNDy v nucleus arcuatus a pozitivní zpětnou vazbu zprostředkovanou neurony kiss-1 v nucleus preopticus. Negativní zpětná vazba ovlivňuje u žen prostřednictvím FSH selekci dominantního folikulu, pozitivní zpětná vazba vyvolá opět prostřednictvím FSH ovulaci.

V časně folikulární fázi mají pulsy gonadoliberinu frekvenci asi 1 za 90 minut, ke konci folikulární fáze se frekvence zvyšuje na 1 za 60 minut. Během luteální fáze se frekvence pulsů gonadoliberinu snižuje na 1 za 3 až 8 hodin.

Amplituda LH se rovněž během menstruačního cyklu mění. Poněkud klesá během folikulární fáze, následuje strmý vzestup uprostřed cyklu (vlna LH). Během luteální fáze je koncentrace LH přibližně dvojnásobná než ve folikulární fázi, značně ale kolísá. Amplituda LH závisí jak na velikosti pulsů gonadoliberinu, tak i na rezpozivitě gonadotropů.

Uvolňování FSH u mužů je kromě zpětnovazebného účinku testosteronu řízeno systémem inhibin-aktivin-follistatin. Inhibin působí jako inhibitor FSH a je secernován Sertoliho buňkami, aktivin aktivuje sekreci FSH a je rovněž secernován Sertoliho

buňkami. Follistatin je protein vázající aktivin secernovaný gonádami i hypofýzou a inhibuje účinek aktivinu na hypofýzu. Testosteron je v mnoha tkáních aromatázou konvertován na estradiol, estrogeny hrají u mužů důležitou roli v regulaci zpětné vazby gonadotropinů.

Růstový hormon a IGF

Osa růstový hormon-IGF (inzulinu podobný růstový faktor) představuje vedle účinku FSH klíčový činitel ve folikulogenezi. Receptory pro růstový hormon jsou přítomné v oocytu i v granulózových buňkách a tekálních buňkách ovariálních folikulů, nebyly nalezeny u fetálních oocytů. Růstový hormon a IGF-1 podporují proliferaci a diferenciaci granulózových a tekálních buněk, včetně exprese receptorů pro LH. Je známo, že zvýšení koncentrace růstového hormonu a IGF antagonizuje účinek AMH, jenž potlačuje rekrutaci folikulů. Ovariální funkci ovlivňuje systémový růstový hormon (produkovaný v hypofýze a IGF produkovaný v játrech), lokálně produkovaný růstový hormon, růstovým hormonem indukovaný lokální IGF a na růstovém hormonu nezávislý IGF.

Růstový hormon je kromě hypofýzy exprimován i ve varlatech, i když v malé koncentraci, svědčící spíše o lokálním účinku. Receptory růstového hormonu jsou přítomny v Leydigových buňkách, Sertoliho buňkách, semenných váčcích, epidydimis a prostatě. Účinek růstového hormonu ve varleti je zprostředkován převážně IGF. Receptory IGF byly nalezeny v časných spermatidách, sekundárních spermatidách, Sertoliho buňkách i Leydigových buňkách. IGF stimuluje sekreci testosteronu. Osa růstový hormon-IGF má vliv na vývoj a funkci mužského pohlavního ústrojí.

Leptin

Leptin je hormon produkovaný v adipocytech (tukových buňkách). Úloha leptinu v reprodukci je zcela zřejmá, pacienti s chybějícím leptinem nebo jeho nefunkčním receptorem nedosáhnou na pubertu a mají nízké koncentrace FSH a LH. Leptin potencuje sekreci gonadotropinů působením na hypothalamus, kde reguluje aktivitu gonadoliberinových neuronů a zároveň působí přímo na gonadotropy, produkující LH a FSH. Během střední až pozdní folikulární fáze byla u žen pozorována synchronnost mezi rytmiticitou LH, estradiolu a leptinu.

Receptory pro leptin jsou přítomny v nucleus premamillaris, mají spojení jak s gonadoliberinovými, tak i kisspeptinovými neurony.

Melatonin

Melatonin je hormon produkovaný epifýzou, jenž má vliv na reprodukční funkce, na metabolickou aktivitu, imunitní reakce a chování. Receptory pro melatonin MT1 a MT2 byly zjištěny v ovariích v buňkách membrana granulosa i v luteálních buňkách, kde regulují produkci progesteronu, v myometriu, kde zvyšují kontraktilitu, a v trofoblastu placenty.

Opioidy

Endogenní opioidy (endorfiny, enkefaliny a dynorfiny) hrají významnou úlohu v centrální regulaci reprodukčních funkcí, mají schopnost tlumit pulsatilní sekreci gonadoliberinu. Konkrétně β -endorfin, derivovaný z proopiomelanokortinu, se váže na opioidový μ -receptor a inhibuje pulsatilní sekreci gonadoliberinu. Bylo prokázáno, že

μ -opioidové receptory v amygdale se účastní na regulaci gonadoliberinových pulsů a jejich aktivitu ovlivňuje koncentrace cirkulujícího estradiolu.

Účinek opioidů na sekreci LH vyžaduje zralou a funkční hypothalamo-hypofyzárně-gonadální osu, antagonisté opioidů nemají vliv na sekreci LH v časně pubertě děvčat ani chlapců ani u postmenopauzálních žen.

Thyreotropin, thyroxin a trijodthyroniny

Receptor pro thyreotropní hormon byl nalezen ve všech strukturách limbického systému, v jeho cévách i neuronech.

Primárním cílem působení trijodthyroninu u muže jsou Sertoliho buňky, působí ale i přímo na vývojová stadia spermií. Trijodthyronin je rovněž nezbytný pro diferenciaci mezenchymových buněk na progenitory Leydigových buněk.

U mužů vede zvýšená koncentrace T3 a T4 ke zvýšené produkci SHBG, což způsobuje zvýšenou koncentraci celkového testosteronu a redukci metabolického odstraňování testosteronu, koncentrace volného testosteronu zůstávají normální. Koncentrace celkového a volného estradiolu u vyšší koncentrace T3 a T4 jsou často zvýšené, s tím souvisí častěji pozorovaná gynekomastie a pokles libida u mužů s hyperthyreózou. Zvýšená koncentrace T3 a T4 vede i k přemrštěné reakci LH a FSH na podání gonadoliberinu a oslabené reakci Leydigových buněk na podání lidského choriového gonadotropinu (hCG – human chorionic gonadotropin). Hyperthyreóza vede k mírnému snížení produkce spermií a jejich progresivní pohyblivosti a ke zvýšení podílu erektilní dysfunkce.

Snížená koncentrace T3 a T4 vede u mužů k reverzibilně snížené produkci SHBG, celkového a volného testosteronu, dehydroepiandrosteronu a pregnenolonu. Primární hypothyreóza vede k abnormitám v nástupu puberty, poklesu libida a impotenci. Obecně vyvolává obraz hypogonadotropního hypogonadismu. Hypothyreóza významně negativně ovlivňuje spermatogenezi a projevuje se i sníženým podílem morfologicky normálních spermií. Tento účinek je reverzibilní po dosažení euthyroidního stavu.

Hyperthyreóza u žen vede ke zvýšení koncentrace SHBG a až čtyřnásobnému zvýšení koncentrace estrogenů. Je rovněž zvýšena koncentrace testosteronu a androstendionu a koncentrace LH ve folikulární i luteální fázi. Gonadotropie ve zvýšené míře reagují na gonadoliberin a tento jev do určité míry přetrvává i po dosažení euthyroidního stavu. Hyperthyreóza před pubertou vede k opožděnému nástupu puberty a v dospělosti vede často k amenoree. Fertilita je snížena, navzdory často zachovalé ovulaci.

Ženy s hypothyreózou mají sníženou produkci SHBG, sníženou celkovou koncentraci testosteronu a estradiolu a relativně vyšší volnou frakci těchto hormonů. Hypothyreóza vede k poruchám menstruace a anovulaci, které jsou reverzibilní po dosažení euthyroidního stavu. Hormony štítné žlázy hrají významnou úlohu ve fyziologii oocytů. Trijodthyronin moduluje působení LH a FSH na syntézu steroidů. Četná vazná místa pro trijodthyronin byla nalezena v granulózových a stromálních buňkách a oocytech.

Endokanabinoidy

Endokanabinoidy byly lokalizovány v oblastech hypothalamu odpovědných za produkci gonadoliberinu a mají významný vliv na reprodukci a další endokrinní funkce. Chronická expozice kanabinoidům vede u mužů ke snížení tvorby LH, testosteronu a spermií. U žen vede k opoždění sexuálního zrání, poruchám menstruace, poruchám zrání ovariálních folikulů a snížení koncentrace LH a pohlavních hormonů. Kanabi-

noidy nepřímou modifikují sekreci gonadoliberinu omezením aktivity neurotransmiterů podporujících sekreci gonadoliberinu (např. glutamát) a stimulujících aktivitu trans-miterů tlumících sekreci gonadoliberinu (např. GABA). Stimulace hypothalamického receptoru CB1 vede ke snížení uvolňování gonadoliberinu. Produkce anandamidu byla prokázána i v lidských ovariálních folikulech. Předpokládá se, že endokanabinoidy hrají roli ve vývoji a zrání ovariálních folikulů a nástupu ovulace.

1.1.6 Odezňování reprodukčních funkcí

Klimakterium

Klimakterium (menopauza) je definováno jako trvalé ukončení ovariální cyklické činnosti a ukončení menstruace v důsledku fyziologického ovariálního selhání. Medián věku, kdy dochází k menopauze, je asi 51 let. Časná menopauza může nastat kolem 40. roku věku, pozdní kolem 62 let. Ovariální selhání před 40. rokem věku označujeme jako předčasné ovariální selhání. Čas nástupu menopauzy je asi z 50 % geneticky determinován.

Nástup klimakteria souvisí se zásobou oocytů. Folikuly jsou postupně relativně rovnoměrně rekrutovány v průběhu prvních tří dekád života ženy a téměř všechny zanikají atrezií. Zároveň atrezií zanikají i nerostoucí folikuly. Po 35. roce života se tyto procesy urychlují a po kritickém snížení ovariální rezervy nastává menopauza. Klinicky je tedy stárnutí ovarii způsobeno vymizením folikulární rezervy, přičemž na rozdíl od nástupu puberty je rozhodujícím faktorem stav periferní tkáně, ovarii.

Po menopauze chybějí v ovarii folikuly, klesá produkce estradiolu a inhibinu B, mizí ovulace a menstruace. Ztráta ovariální senzitivity k folikuly stimulujícímu hormonu (FSH) a luteinizačnímu hormonu (LH) a ztráta negativní zpětné vazby estradiolem a inhibinem B na hypothalamo-hypofyzární systém vede ke zvýšené produkci a uvolňování gonadoliberinu (GnRH), FSH a LH. Zvýšená produkce FSH je zvláště specifická pro postmenopauzu.

Modifikace produkce gonadotropinů a estradiolu, změny v noradrenergických a serotoninergních cestách a tonu opioidů v hypothalamu způsobí nástup vazomotorických symptomů a vedou také k poruchám spánku. Dysfunkce termoregulace může být způsobena maladaptací mozku na hypertrofii neuronů systému kisspeptin, neurokinin B a dynorfin (KNDy), které projikují do preoptické termoregulační oblasti.

Poruchy nálady, kognitivních funkcí a neuroendokrinní aktivity jsou těsně vázány na poškození prostředí GABA-ergních, opioidových a neurosteroidních trans-miterů v centrálním nervovém systému. Selhání hlavního cíle neurosteroidů v adaptaci na změny koncentrace allopregnenolonu, jímž je GABA-A receptor, může vést k depresivnímu syndromu, poruchám nálady a kognitivních funkcí.

Pád periferních koncentrací estrogenů postihuje všechny tkáně exprimující estrogenové receptory, jako jsou trigonum močového měchýře, uretra, poševní sliznice, pánevní svaly a fascie, gastrointestinální sliznice, což vede k vulvovaginální atrofii a urogenitálním symptomům.

Menopauzální podmínky vedou k redukcí koncentrace estrogenů a ovariálních a adrenálních steroidů – testosteron, androstendion, dehydroepiandrosteron (DHEA) a dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS). To přispívá k nástupu sexuální dysfunkce.

Zvyšující se koncentrace LDL-cholesterolu, triglyceridů, volných mastných kyselin, současně se snižujícími se koncentracemi HDL-cholesterolu a SHBG, růstového hor-

monu, IGF1 a poměru GH : IGF1 umožňují nástup menopauzálního metabolického syndromu, charakterizovaného alterovaným lipidovým profilem, hyperinzulinemií, zvýšenou glukoneogenezí, abdominální obezitou a nadváhou s následným kardiovaskulárním rizikem.

Pokles estrogenů vede k progresivnímu snížení koncentrací GH a IGF1 a jejich vzájemného proteinu, a to způsobuje ztrátu svalové hmoty, k čemuž přispívá i pokles koncentrace testosteronu. To vede i k převaze kostní resorpce nad tvorbou kosti. V kostech dochází k aktivaci T-lymfocytů s následným vzrůstem koncentrace prozánětlivých cytokinů.

V klimakteriu dochází ke snížení koncentrace melatoninu v porovnání s předchozím stavem.

Reprodukční funkce ve stáří u mužů

U mužů nedochází k relativně náhlému ukončení reprodukčních schopností odpovídajícímu klimakteriu u žen. Testikulární funkce v principu pokračuje od puberty do pozdního věku.

Důležitým ukazatelem stavu mužského reprodukčního stárnutí je pokles koncentrace testosteronu. Po pubertě, kromě zásadní úlohy ve spermatogeneze a v mužských sexuálních funkcích, mají androgeny škálu anabolických akcí v regulaci složení těla, metabolismu kostí, svalů, metabolismu lipidů a glukózy, erytropoezy, kardiovaskulárních a kognitivních funkcí po celý život. Testosteron má rovněž neuroprotektivní účinky, pokles koncentrace testosteronu v průběhu stárnutí je spojen s poruchami kognitivních funkcí.

K mírnému postupnému poklesu koncentrace testosteronu, jako indikátoru snižování funkce gonád u mužů, dochází po 40. roku věku. Pokud je jako hranice koncentrace testosteronu pro definici biochemického hypogonadismu zvolena hodnota menší než 11 nmol/l (3170 ng/l), pak ve věku 50 let je 12 % mužů biochemicky hypogonadických, ve věku 60 let je to 20 %, ve věku 70 let 30 % a ve věku 80 let 50 % mužů. Pokud byly sledovány specifické symptomy hypogonadismu (erektilní dysfunkce, ztráta ranních erekcí, snížená sexuální touha), byla prevalence hypogonadismu 0,1 % u mužů ve věku 40–49 let, 0,6 % ve věku 50–59 let, 3,2 % u 60- až 69letých a 5,1 % u 70- až 79letých mužů. Z těchto údajů je možno soudit, že hypogonadismus není stálým znakem stárnutí.

Kromě deficiencie testosteronu je defektní i produkce ostatních testikulárních hormonů, včetně insulin-like 3 proteinu, AMH a dihydrotestosteronu. Vzhledem k tomu, že testosteron je prekurzorem syntézy estradiolu, současně s koncentrací testosteronu klesá i produkce estradiolu. Deplece estradiolu může přispívat k rozvoji dalších symptomů stárnutí, jako je ztráta kostní hmoty, zvýšené ukládání tuku a poruchy sexuální funkce.

Liší se průběh poklesu koncentrace volného testosteronu a testosteronu celkového. Zatímco pokles celkového cirkulujícího testosteronu činí podle epidemiologických studií 0,5–1,5 % ročně, pokles volného testosteronu je 2–3 % za rok po 30. roku věku. Rozdíl mezi těmito hodnotami je možno vysvětlit produkcí SHBG stoupající s věkem.

S věkem spojený vzestup koncentrace gonadotropinů jde převážně na účet primárního testikulárního selhání. S věkem přicházející snížení koncentrace testosteronu je spojena jednak s ubýváním Leydigových buněk, jednak se sníženou schopností Leydigových buněk reagovat produkcí testosteronu na působení LH a aterosklerózu

testikulárních arteriol. Vaskulární změny, které jsou důsledkem stárnutí, hrají roli při rozvoji testikulární fibrózy. Zvyšující se fibróza odděluje zárodečný epitel od krevního zásobení, čímž dále snižuje přísun kyslíku k zárodečnému epitelu. Stárnutí ale způsobuje i pokles sekrece gonadoliberinu, což se odráží v menších LH a testosteronových pulsech. V porovnání s mladými muži jsou pulsy LH u starších mužů častější a menší.

K rozdílnému nástupu pozdního hypogonadismu přispívají chronická onemocnění a obezita (73 % mužů s hypogonadismem je obézních), což může souviset s vyšší koncentrací leptinu, také vlivem změn koncentrace inzulinu a koncentrací prozánětlivých cytokinů, které snižují sekreci gonadotropinů. Bylo prokázáno, že hyperinzulinemie společně s vyšší koncentrací sérových lipidů potlačuje sekreci gonadotropinů přímo na úrovni hypofýzy.

Dlouho tradovaná hypotéza o vlivu produkce estrogenů v tukové tkáni vedoucí k zpětnovazební inhibici sekrece gonadoliberinu neobstojí ve světle nových poznatků. Koncentrace estrogenů jsou ve skutečnosti u obézních a morbidně obézních mužů nižší než u mužů s přiměřenou hmotností.

Kvalita spermatu se s věkem do jisté míry zhoršuje. S věkem negativně korelují denní produkce spermií, celkové množství spermií, podíl progresivně pohyblivých morfologicky normálních spermií a jejich vitalita, což ale nesnižuje zásadně fertilitu starších mužů. V cyklech s dárcovstvím oocytů nebyly zjištěny změny v implantation rate a pokračujícím těhotenství ani v podílu živě narozených v závislosti na věku mužů. U starších mužů se ovšem dá očekávat vyšší podíl dětí s vrozenými vadami, zejména s některými monogenními onemocněními.

1.1.7 Vztahy sexu, emocí a reprodukce

U člověka byla zjištěna pozitivní asociace mezi libidem a objemem amygdaly, a pomocí funkční nukleární magnetické rezonance byla zjištěna zvýšená aktivita amygdaly při sexuálnímu vzrušení u mužů i žen – amygdala je součástí limbického systému, v níž se nejvíce projevuje vztah k sexu.

Klíčovým hormonem řídícím vztahy mezi sexem, emocemi a reprodukcí je opět hormon kisspeptin. Podání kisspeptinu zvyšuje aktivitu v limbických a paralimbických strukturách angažovaných v řízení sexuálního chování v odpovědi na vizuální stimulaci, zvyšovalo také limbickou a paralimbickou aktivitu při prezentaci obrázků romantických párů. Signalizace kisspeptinem podněcuje systém odměňování ze sexuálního vzrušení.

Periferní aplikace kisspeptinu zvyšuje prefrontální aktivitu v reakci na negativní vizuální stimuly. To je v souladu s úlohou prefrontální oblastí pro pocit bezpečí a snížení strachu a anxiety. Tato aplikace také redukovala špatnou náladu a působila antidepressivně.

Kisspeptin tedy kromě své primární úlohy v ose HHG působí jako pojítko mezi sexuálními chováními a reprodukčními funkcemi.

Dalším hormonem se vztahem k reprodukci i emocím je gonadoliberin (GnRH). Gonadoliberinové neurony byly nalezeny v mediálním bazálním hypothalamu, area preoptica ventralis a periventrikulárně, rozšířené amygdale, ventrálním pallidu a putamen.

Velmi široká je úloha pohlavních steroidních hormonů ve vývoji a funkci centrálního nervového systému. Během vývoje nejen zajišťují pohlavní dimorfismus mozku, ale mají vliv i na budoucí sexuální orientaci a genderovou identitu.

U mužů způsobuje testosteron chování podporující sblížení s preferovaným pohlavím, více očních kontaktů, sebe prezentaci. Je také známo, že znaky maskulinity závislé na sekreci testosteronu jsou atraktivní pro ženy.

U stárnoucích mužů je progredující pokles koncentrace testosteronu spojen se špatnou náladou, sníženým libidem a špatnou sexuální funkcí, přičemž tento stav je možno napravit substitucí testosteronu. Avšak podávání nadměrných dávek nemá přidavný účinek na sexuální aktivitu nebo zájem.

U žen s pravidelným ovulačním cyklem stoupá koncentrace testosteronu ve střední třetině cyklu, což koreluje s jejich sexuální receptivitou.

Zvýšená koncentrace estrogenů vyvolává u žen potřebu vyhledávat sociální signály maskulinity. Během vrcholu koncentrace estrogenů ženy mají vysokou preferenci pro pachy muže specifické pro muže a vnímají muže s vyšší koncentrací androgenů a více maskulinními rysy tváře jako atraktivnější. Elektroencefalografický záznam u žen v období ovulace ukazuje zvýšenou aktivitu při sledování vzrušujících obrazů, což ukazuje hlubší emocionální zpracování sexuálních stimulů v období vrcholu koncentrace estrogenů. Je tedy zřejmé, že jak testosteron, tak estrogeny působí na ženskou sexuální motivaci. Estrogeny také pozitivně ovlivňují náladu, což přispívá k jejich vlivu na sexuální touhu a uspokojení.

Oxytocin a vazopresin mají společnou evoluci, podobnou distribuci v mozku a podobný vliv na sociální a sexuální chování. Kromě své periferní úlohy působí i na centra v limbickém systému. Centrální distribuce je zajištěna dvěma cestami, jednak přímo do amygdaly, hippocampu, bulbus olfactorius a striata, jednak difuzí.

Periferní koncentrace oxytocinu jsou zvýšeny při sexuálním vzrušení a koitu u žen, v menší míře u mužů. Byl prokázán vliv oxytocinu na prosociální chování, jako je důvěra. Aplikace oxytocinu mužům vedla k zvýšené atraktivitě tváře jejich partnerek, což ukazuje na vliv oxytocinu na tvorbu párových svazků.

Koncentrace vazopresinu vzrůstají u mužů se sexuálním vzrušením současně s koncentrací kortizolu, což spouští stresovou odpověď u mužů potřebnou k tomu, aby dosáhli příležitosti ke koitu.

Vyšší koncentrace vazopresinu u páru jsou spojovány s vyšším pocitem sounáležitosti a menším množstvím partnerských konfliktů.

Funkce hypothalamo-hypofyzárně-gonadální osy úzce navazuje na činnost hypothalamo-hypofyzárně-adrenální osy (stresové). Pohlavní hormony hrají klíčovou roli v aktivaci a regulaci hypothalamo-hypofyzárně-adrenální osy, což má vliv i na sexuální rozdíly v responzivitě této osy. Naopak hypothalamo-hypofyzárně-adrenální osa odpovídá na vnější podněty a ovlivňuje reprodukční status. Stres je úzce propojen s reprodukčními funkcemi, akutní i chronický stres má na ně negativní vliv.

Kisspeptin a gonadoliberin mají anxiolytický vliv, podporují pozitivní emoce a chování směřující k reprodukci. Gonadoliberin má blokuje vliv na hormon uvolňující kortikotropin (CRH – corticotropin-releasing hormone), čímž tlumí stresovou osu.

Kisspeptin interaguje se serotoninovou, noradrenalinovou a dopaminovou dráhou, které jsou součástí hypothalamo-hypofyzárně-adrenální osy, ale periferně podaný kisspeptin nemá u člověka na hypothalamo-hypofyzárně-adrenální osu vliv.

Je možno konstatovat, že kisspeptin jako hlavní aktér stojící na vrcholu hypothalamo-hypofyzárně-gonadální osy integruje emoce se sexem a reprodukcí svým vlivem na strach, náladu a sexuální vzrušivost. Ostatní hormony účastníci se hypothalamo-hypofyzárně-gonadální osy jsou také exprimovány v limbickém systému a mohou

modulovat jeho funkci. To vede k tomu, že některé emoce jsou pevně spjaté s aktivací hypothalamo-hypofyzárně-gonadální osy, tedy s reprodukcí.

Literatura

- Brenda A, Donal S, Charles R. Wired on steroids: sexual differentiation of the brain and its role in the expression of sexual partner preferences. *Front Endocrinol.* 2011;2:1–42.
- Comninou AN, Dhillon WS. Emerging roles of kisspeptin in sexual and emotional brain processing. *Neuroendocrinology.* 2018;106:195–202.
- Del Río JP, Allende MI, Molina N, et al. Steroid hormones and their action in women's brains: the importance of hormonal balance. *Front Public Health.* 2018;6:141.
- Hernandez A. Thyroid hormone deiodination and action in the gonads. *Curr Opin Endocrinol Metab Res.* 2018;2:18–23.
- Herting MM, Sowell ER. Puberty and structural brain development in humans. *Front Neuroendocrinol.* 2017; 44:122–137.
- Hill JW, Elias CF. Neuroanatomical framework of the metabolic control of reproduction. *Physiol Rev.* 2018;98:2349–2380.
- Chemes HE. Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int J Androl.* 2001;24:2–7.
- Ipsa E, Cruzat VF, Kagize JN, et al. Growth hormone and insulin-like growth factor action in reproductive tissues. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:777.
- Khan L. Puberty: onset and progression. *Pediatr Ann.* 2019;48:e141–e145.
- Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702–55.
- Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:73–80.
- Lacroix AE, Gondal H, Langaker MD. Physiology, menarche In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13–23.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291–303.
- Mickey E, Brooke RB. Tanner stages. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, et al. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:199–215.
- Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress.* 2017;20:476–494.
- Roxo MR, Franceschini PR, Zubarán C, et al. The limbic system conception and its historical evolution. *Scientific World J.* 2011;11:2428–41.
- Seeber B, Böttcher B, D'Costa E, et al. Opioids and reproduction. *Vitam Horm.* 2019;111:247–279.
- Strauss JF, Barbieri RL. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management. Elsevier Health Sciences, 2013:960 p.
- Yang L, Comninou AN, Dhillon WS. Intrinsic links among sex, emotion, and reproduction. *Cell Molec Life Sci.* 2018;75:2197–2210.

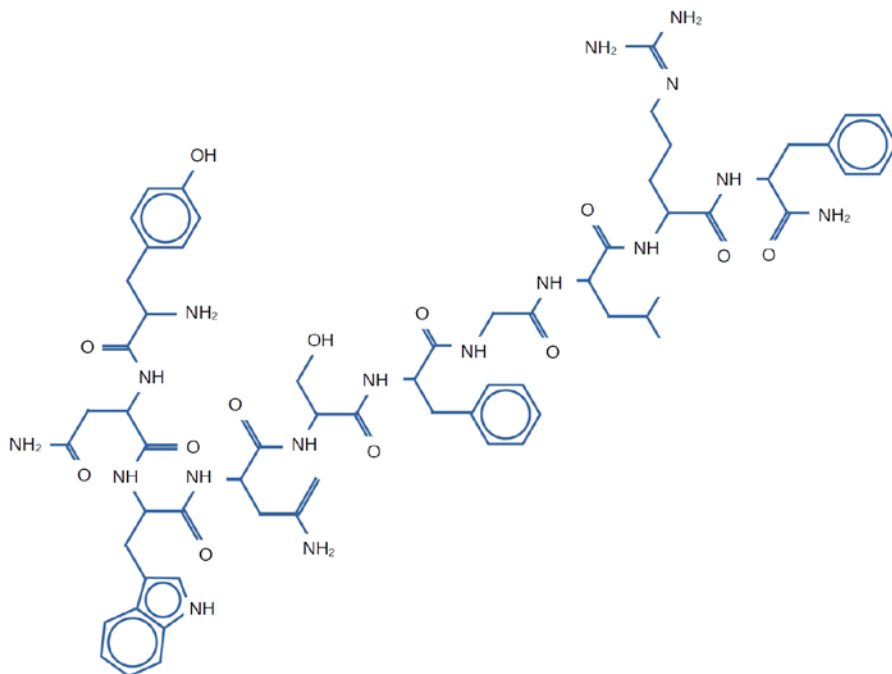
1.2 Hormony a transitory podílející se na regulaci reprodukčních funkcí

Na regulaci reprodukčních funkcí cyklu se účastní řada hormonů a dalších endokrinně nebo parakrinně působících látek a neurotransmiterů, které působí ve vzájemné souhře a ve složitém systému zpětných vazeb. V této kapitole se věnujeme těm, které hrají významnou úlohu v reprodukčních funkcích. Nejsou zde zmíněny další látky, jež plní informační funkce (růstové faktory, cytokiny), které zmíníme při popisu funkcí, na nichž se účastní.

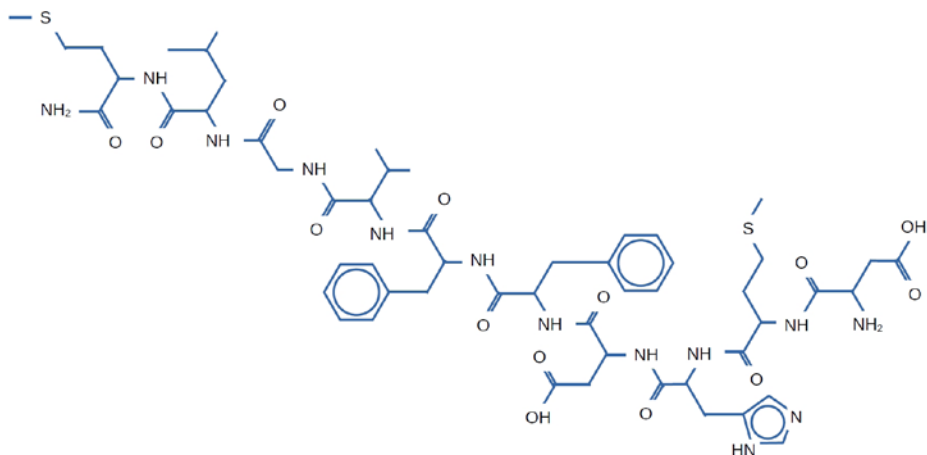
1.2.1 Kisspeptin

Kisspeptin je peptid o délce 54 aminokyselin (m. h. 5857 g/mol) (obr. 1.7). Patří do rodiny kisspeptinů, což jsou strukturně navzájem podobné peptidy kódovaných genem *KISS1*. Váží se na receptor GPR54 (G-protein coupled receptor 54, KISS1R) a aktivují jej; tento receptor je vázaný na G-protein.

Je to klíčový hormon „reprodukčního mozku“, odpovídá za start puberty, řídí sekreci gonadoliberinu. Buňky produkující kisspeptiny jsou lokalizovány v hypothalamu a mají zakončení na buňkách produkujících gonadoliberin. Kisspeptin se vyskytuje také v placentě, a to v syncytiotrofoblastu, cytotrofoblastu i decidue.



Obr. 1.7 Kisspeptin – strukturní vzorec



Obr. 1.8 Neurokinin B – strukturní vzorec

1.2.2 Neurokinin B

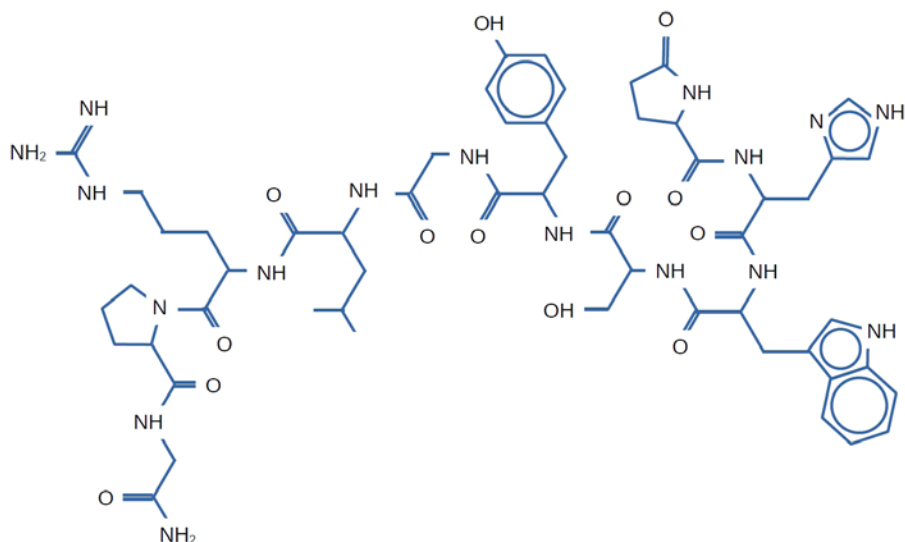
Neurokinin B je dekaeptid (m. h. 1210 g/mol) (obr. 1.8) patřící do rodiny tachykininových peptidů. Je kódovaný genem *TAC3*. Je společně s dynorfinem produkován v nucleus arcuatus v hypothalamu. Je součástí systému KNDy, jenž se podílí na regulaci tvorby gonadoliberinu. Hlavním receptorem neurokininu B je neurokinin 3 receptor (NK3R), má schopnost se vázat i na ostatní neurokininové receptory. Receptory jsou v mozku, míše, děloze, placentě a v dalších orgánech, často jsou lokalizovány společně s receptory pro pohlavní hormony.

1.2.3 Gonadoliberin

Gonadoliberin (GnRH – gonadotropin-releasing hormone) je dekaeptid (m. h. 1182 g/mol) (obr. 1.9), který vzniká v neuronech nucleus arcuatus. Jeho prekurzor je kódován genem *GNRH1*, gonadoliberin z něj vzniká proteolytickým štěpením. Gonadoliberin je axony transportován do kapilár portálního systému ve stopce hypofýzy. Sekrece do krve probíhá v krátkých pulzech s odstupem desítek minut. GnRH je řádově během minut odbouráván.

Sekreci gonadoliberinu ovlivňuje řada látek produkovaných v různých strukturách centrálního nervového systému, důležitý je dopaminergní systém. Klíčovým faktorem řízení sekrece GnRH je neuropeptid kisspeptin, který je produkován specifickými neurony rozptýlenými v hypothalamu.

Receptorem gonadoliberinu je GnRHR (LHRHR), patřící k G-protein vázaným receptorům. Je exprimován v adenohipofýze v gonadotropech, dále v lymfocytech, mléčné žláze, ovariu a prostatě.



Obr. 1.9 Gonadoliberin – strukturní vzorec

1.2.4 Gonadostatin

Homology gonadostatinu (GnIH – gonadotropin-inhibiting hormon) jsou u člověka neuropeptid SF (NPSE, RFRP-1, dodekapeptid, m. h. 1429 g/mol) a neuropeptid VF (NPVF, RFRP-3, oktapeptid, m. h. 969 g/mol). Vznikají štěpením propeptidu kódovaného genem *NPVF*. Syntéza je lokalizována do dorzomediálního hypothalamu.

U člověka byl prokázán tlumivý účinek těchto neuropeptidů na sekreci LH. Dalšími potenciálními účinky jsou inhibice sekrece FSH, inhibice reprodukce a reprodukčního chování, inhibice vývoje gonád, regulace steroidogeneze a gametogeneze, vliv na hypothalamo-hypofyzární-gonadální osu a hypothalamo-hypofyzárně-tyreoidní osu a zprostředkování stresem indukovanou reprodukční dysfunkci.

Kromě centrálního účinku se předpokládá účast těchto neuropeptidů v autokrinní a parakrinní regulaci ve varleti a ovariu.

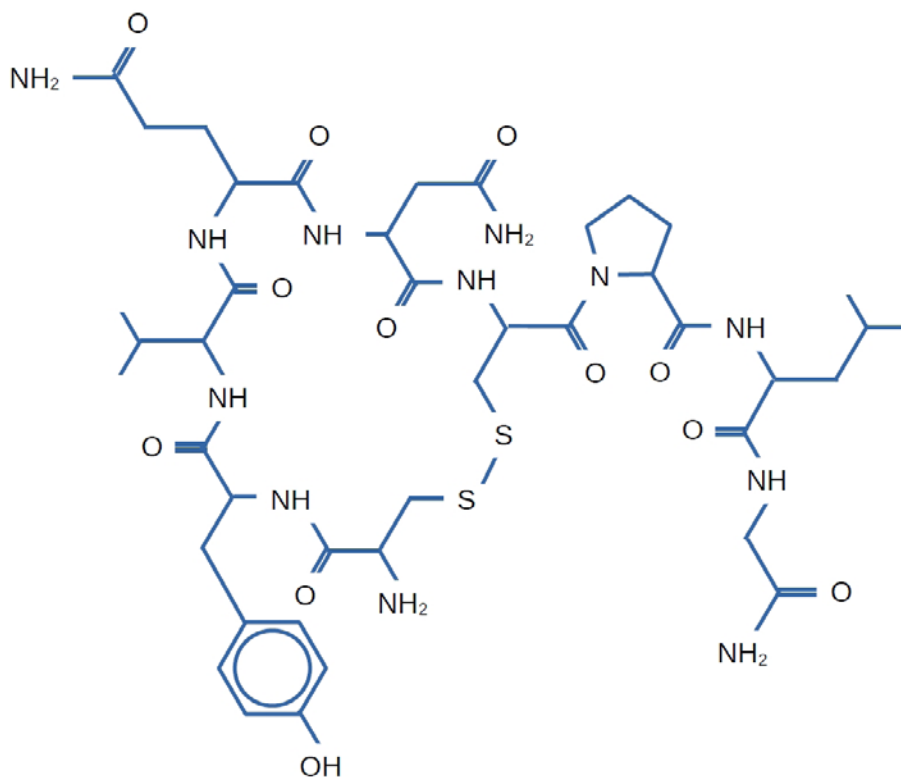
Receptorem je NPFFR1 (synonymum GPR147), který je společným receptorem neuropeptidů AF, FF, SF (RFRP-1) a VF (RFRP-3). Jde o G-protein vázaný receptor, exprimovaný v řadě orgánů.

1.2.5 Oxytocin

Oxytocin (m. h. 1007 g/mol) (obr. 1.10) je neurohormon, nonapeptid tvořený jedním peptidickým řetězcem.

Je produkován ve velkobuněčných neuronech nucleus supraopticus a paraventricularis, na periférii ve varlatech. Vzniká enzymatickým odštěpením z peptidického prekursoru kódovaného genem *OXT*. Axony produkujících neuronů je transportován do neurohypofýzy a tam předáván do krevních kapilár.

Má jeden typ receptoru vázaný na G-protein. Tento receptor je distribuován v mozku a reprodukčních tkáních.



Obr. 1.10 Oxytocin – strukturní vzorec

1.2.6 Luteinizační hormon

Luteinizační hormon (LH, lutropin; m. h. 28 000 g/mol) je heterodimerní glykoprotein, míra glykosylace ovlivňuje jeho biologický poločas. Je tvořen podjednotkami alfa a beta. Podjednotka alfa (obr. 1.11) je společná pro FSH, LH, TSH a hCG, je složena z 92 aminokyselin, je kódována genem *CGA*. Podjednotka beta LH je specifická, složená ze 120 aminokyselin, je kódována genem *LHB*. Hormon je produkován v bazofilních gonadotropních buňkách adenohipofýzy a secernován v pulsech. Luteinizační hormon působí na tekální buňky, ve kterých stimuluje tvorbu androgenů, které jsou substrátem pro produkci estrogenů. V granulózových buňkách stimuluje sekreci progesteronu.

Jeho receptorem je luteinizační hormon/choriogonadotropinový receptor (LGCGR, LHR, LCGR), transmembránový na G-protein vázaný receptor. Jeho agonisty jsou LH a hCG. Tento receptor je exprimován v ovariu v granulózových i tekálních buňkách, luteálních buňkách i buňkách intersticiálních. Ve varleti je přítomen v Leydigových buňkách. Nachází se i mimo pohlavní žlázy, v děloze, semenných vácích, prostatě, kůži, v mléčné žláze, nadledvinách, štítné žláze, sítnici a neuroendokrinních buňkách.

Sekrece luteinizačního hormonu je řízena gonadoliberinem, inhibin, aktivin a pohlavní hormony nemají vliv na jeho expresi.