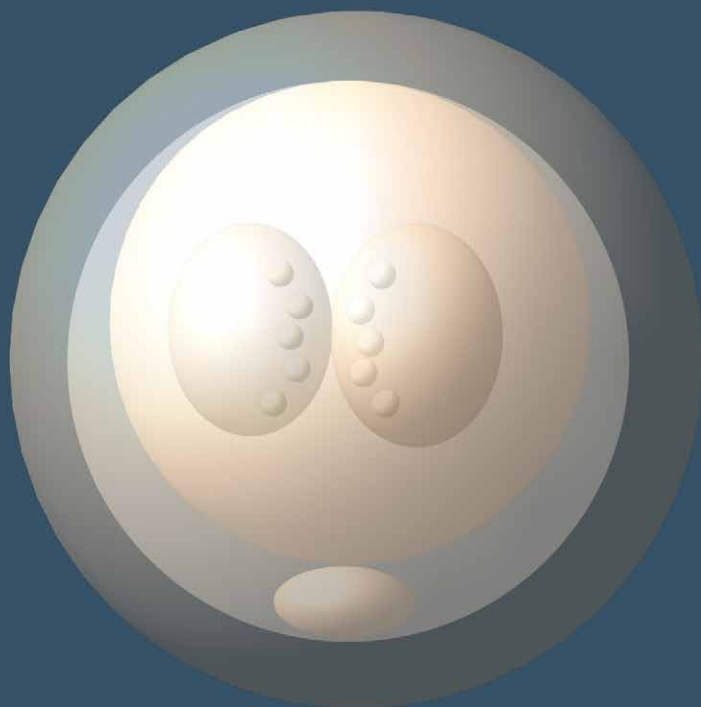


Pavel Trávník

Klinická embryologie

2., přepracované a doplněné vydání





fertimed

MAPO Group

**Umíme to,
po čem Vaše srdce
nejvíc touží.**

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.



FERTIMED, s.r.o.

www.fertimed.cz

T: +420 583 551 555

E: info@fertimed.cz



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 sesterček 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.



Nemocnice Šumperk a.s.

www.porodnicesumperk.cz

 Porodnice Šumperk

T: +420 583 332 321

 pomahame_na_svet



Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

CooperSurgical Fertility Solutions

MAPO Group a.s.

Merck spol. s r.o.

Microtech IVF s.r.o.

PentaGen s.r.o.

REFROMEDA SERVICES, s.r.o.

Pavel Trávník

Klinická embryologie

2., přepracované a doplněné vydání

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**.

Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

Pavel Trávník

Klinická embryologie

2., přepracované a doplněné vydání

Editor a autor:

prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.

REPMOMEDA, s. r. o., Brno

Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Recenzenti 2. vydání:

RNDr. Renata Hüttelová, Ph.D., MBA

IVF CUBE SE, Praha

prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.

Porodnicko-gynekologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

a Fakultní nemocnice Olomouc

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

Mikrofotografie v kapitole 12 pochází z archivu Mgr. Kamily Velínské, v kapitole 13 z archivu RNDr. Gabriely Tauwinklové. Ostatní obrázky v publikaci jsou dílem autora, není-li uvedeno jinak.

Cover Photo © prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc., 2024

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2024

© Grada Publishing, a.s., 2024

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 9284. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Eva Frašková

Jazyková korektura Hana Reslová

Sazba a zlom Vladimír Vyskočil

Počet stran 552

2., přepracované a doplněné vydání (1. v Grada Publishing, a.s.), Praha 2024

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

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 léčích, 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 978-80-271-7333-4 (pdf)

ISBN 978-80-271-5016-8 (print)

Obsah

1	Historie klinické embryologie	1
	Literatura	5
2	Základní embryologické pojmy.	9
	Literatura	11
3	Odborná terminologie v klinické embryologii a reprodukční medicíně . . .13	
	Literatura	27
4	Původ pohlavních buněk a vývoj základu pohlavního ústrojí	29
	4.1 Primordiální zárodečné buňky	29
	4.2 Průběh meiózy	30
	4.3 Vývoj indiferentního stadia pohlavního ústrojí	36
	Literatura	41
5	Mužské pohlavní ústrojí a spermatogeneze	43
	5.1 Stavba a funkce mužského pohlavního ústrojí	43
	5.2 Vývoj mužského pohlavního ústrojí z indiferentního stadia	51
	5.3 Vývoj spermie	55
	Literatura	62
6	Stavba a fyziologie spermie	63
	6.1 Stavba spermie	63
	6.2 Fyziologie spermie	68
	Literatura	77
7	Ženské pohlavní ústrojí a vývoj ovariálního folikulu	79
	7.1 Stavba a funkce ženského pohlavního ústrojí	79
	7.2 Vývoj ženského pohlavního ústrojí z indiferentního stadia	86
	7.3 Vývoj folikulů	91
	Literatura	96
8	Stavba a fyziologie oocyty.	97
	8.1 Stavba oocyty	97
	8.2 Fyziologie oocyty	102
	Literatura	110
9	Ovariální cyklus, hormonální regulace funkce ovarií, menstruace	115
	9.1 Hypotalamohypofyzární systém	115
	9.2 Hormony účastníci se na regulaci ovariálního cyklu	117
	9.3 Ovariální cyklus a menstruace	119
	9.4 Vliv hormonů na reprodukční orgány	123

9.5	Menstruace	124
9.6	Zahájení ovariální činnosti	125
9.7	Ukončení ovariální činnosti	126
9.8	Ovariální stimulace	126
	Literatura	131
10	Základy reprodukční genetiky	133
10.1	Původ a výskyt genetických vad	133
10.2	Genetické jevy se vztahem k oplození a časné embryogenezi	145
10.3	Genetické příčiny poruch plodnosti	148
10.4	Genetické vyšetření dárců	159
10.5	Možnosti prevence vzniku těhotenských ztrát a vrozených vad . . .	160
10.6	Možnosti zásahu do genetické informace embrya	163
	Literatura	167
11	Obecná teratologie	169
11.1	Vývojové vady	169
11.2	Základní principy teratogeneze	170
11.3	Příčiny vrozených vad	171
11.4	Mechanismy teratogeneze	173
11.5	Kritické periody	173
11.6	Frekvence vrozených vad	175
11.7	Faktory ovlivňující působení teratogenů	176
11.8	Léčiva v graviditě	176
11.9	Testování na teratogenitu	178
	Literatura	179
12	Oplození a aktivace oocyty	181
12.1	Oplození	181
12.2	Aktivace oocyty	194
12.3	Blok proti polyspermii	196
12.4	Děje před sjednocením parentálních genomů	197
12.5	Sjednocení parentálních genomů	199
12.6	Přínos gamet embryu	200
12.7	Efektivita oplození <i>in vivo</i>	201
12.8	Chyby v oplození	201
	Literatura	203
13	Preimplantační vývoj člověka	207
13.1	Vývoj před aktivací embryonálního genomu	207
13.2	Období kompakce a blastulace	212
13.3	Vitalita lidských embryí	215
13.4	Epigenetické reprogramování genomu	216
13.5	Metabolismus embrya a prostředí jeho vývoje	217
13.6	Sekretom preimplantačních embryí	220
13.7	Rozdíly ve vývoji <i>in vivo</i> a <i>in vitro</i>	220
	Literatura	222

14	Implantace a časný postimplantační vývoj embrya	225
14.1	Průběh implantace	226
14.2	Molekulární a cytologické mechanismy implantace	228
14.3	Klinické aspekty implantace	229
14.4	Diferenciace trofoblastu	230
14.5	Embryonální struktury, axiální útvary a notogeneze	231
14.6	Extraembryonální struktury	237
	Literatura	239
15	Přehled organogeneze člověka	241
15.1	Mechanismy embryonálního vývoje	241
15.2	Vývoj trávicího ústrojí a celomu	242
15.3	Vývoj dýchacího ústrojí	254
15.4	Vývoj kardiovaskulárního systému a krevetvorba	256
15.5	Vývoj lymfatického systému	265
15.6	Vývoj močového ústrojí	265
15.7	Vývoj nervového ústrojí	269
15.8	Vývoj smyslových orgánů	273
15.9	Vývoj žláz s vnitřní sekrecí	275
15.10	Vývoj kůže a přídatných kožních orgánů	278
15.11	Vývoj kostry a kosterního svalstva	280
	Literatura	288
16	Vývoj zevního tvaru zárodku, plodových obalů a placenty	289
16.1	Vývoj zevního tvaru	289
16.2	Vývoj plodových obalů a placenty	293
	Literatura	300
17	Přehled vývoje a růstu embrya a plodu v čase.	301
	Literatura	308
18	Těhotenství a porod	309
18.1	Diagnostika těhotenství	309
18.2	Průběh těhotenství a změny v těle ženy	312
18.3	Vyšetřování v těhotenství	312
18.4	Komplikace těhotenství	312
18.5	Poloha, postavení, držení a naléhání plodu	321
18.6	Porod	324
18.7	Známky zralosti plodu	325
18.8	Základní údaje o novorozenci	326
	Literatura	327
19	Příčiny neplodnosti páru	329
19.1	Mužská neplodnost	329
19.2	Ženská neplodnost	332
	Literatura	337

20	Laboratorní metody a přístrojová technika	339
20.1	Fyzikální principy centrifugace	339
20.2	Teplota a její měření	342
20.3	Koncentrace vodíkových iontů a její měření, pufrý	344
20.4	Redukce a oxidace, volné radikály.	348
20.5	Osmotická koncentrace a osmotický tlak	349
20.6	Vlastnosti plynů používaných při kultivaci embryí	350
20.7	Tuhnutí a tání roztoků, vitifikace	351
20.8	Stavba a funkce světelného mikroskopu	353
20.9	Laser a jeho vliv na buňku	361
20.10	Umělá inteligence	364
20.11	Proudění vzduchu	368
20.12	Principy mikrofluidiky	369
20.13	Materiály používané v asistované reprodukci	370
	Literatura	372
21	Principy fungování embryologické laboratoře, řízení kvality	375
21.1	Nároky na kvalifikaci pracovníků	375
21.2	Nároky na prostory embryologické laboratoře	376
21.3	Technické zabezpečení	376
21.4	Logistika	377
21.5	Organizace a komunikace	378
21.6	Čistota prostředí	378
21.7	Systém řízení kvality	384
21.8	Hlavní rizika ochrany a bezpečnosti práce v embryologické laboratoři	389
	Literatura	392
22	Analýza spermatu	393
22.1	Složení ejakulátu	394
22.2	Přehled patologie ejakulátu	395
22.3	Příprava ejakulátu pro analýzu	396
22.4	Analýza spermatu	396
22.5	Interpretace měření.	407
	Literatura	411
23	Zpracování spermatu	413
23.1	Získání a zpracování ejakulátu	413
23.2	Zpracování chirurgicky získaného materiálu	417
23.3	Techniky založené na cílené separaci	419
23.4	Krátkodobé uchovávání spermií	420
23.5	Hromadění spermií u oligozoospermie	420
23.6	Zpracování kryokonzervovaných spermií	420
23.7	Zpracování ejakulátu nositelů infekcí	420
23.8	Požadavky jednotlivých metod na zpracování a kvalitu spermií	421
	Literatura	422

24	Růst a maturace oocytů <i>in vitro</i>	425
24.1	Aktivace a růst folikulů <i>in vitro</i>	425
24.2	Maturace <i>in vitro</i>	426
	Literatura	431
25	Metody oplození <i>in vitro</i>	433
25.1	Ochrana oocyty před poškozením	433
25.2	Metody rozeznání zdravého oocyty.	433
25.3	Postupy při oplození	436
25.4	Piezo-ICSI	446
25.5	Umělá aktivace oocyty	447
25.6	Metody pro zvýšení pohyblivosti spermií	447
25.7	Hodnocení výsledku fertilizace	448
25.8	Rizika oplození <i>in vitro</i>	448
	Literatura	449
26	Kultivace embryí	451
26.1	Strategie kultivace <i>in vitro</i>	451
26.2	Délka a provedení kultivace	451
26.3	Kultivační systémy	456
26.4	Kultivační média	460
26.5	Kultivační misky	464
26.6	Faktory ovlivňující výsledek kultivace	464
	Literatura	467
27	Hodnocení kvality oocytů a embryí	469
27.1	Statické hodnocení morfologie	469
27.2	Hodnocení pomocí semikontinuálního záznamu (time-lapse)	476
27.3	Vyšetření metabolomu a sekretomu	478
	Literatura	481
28	Biopsie embryí	483
28.1	Otevření zony	483
28.2	Biopsie pólocytů.	484
28.3	Biopsie blastomer	485
28.4	Biopsie trofektodermu	487
28.5	Odběr vzorku extraembryonálního materiálu	488
28.6	Rizika kontaminace biopsie	488
	Literatura	489
29	Kryokonzervace spermií, oocytů a embryí	491
29.1	Kryoprotektiva	491
29.2	Pomocné látky.	492
29.3	Chladicí prostředky.	493
29.4	Ochrana buněk při kryokonzervaci.	493
29.5	Metody kryokonzervace	494
29.6	Kryokonzervace jednotlivých typů gamet a embryí.	495

29.7	Uzavírání pejet	501
29.8	Uchovávání a transport kryokonzervovaného materiálu	501
	Literatura	502
30	Preimplantační genetické testování	505
30.1	Odběr materiálu.	506
30.2	Příprava vzorku	506
30.3	Celogenomová amplifikace DNA	506
30.4	Metody genetického vyšetření.	506
30.5	Zdroje chyb	511
30.6	Problém mozaicistních embryí	511
30.7	Klinické aspekty preimplantačního genetického testování	511
	Literatura	513
31	Transfer embrya	515
31.1	Příprava na transfer embrya	515
31.2	Technika transferu	518
31.3	Komplikace transferu a příčiny selhání transferu embrya	520
	Literatura	522
	Seznam zkratk.	523
	Rejstřík	530
	Souhrn	537
	Summary	539

repromeda

KLINIKA REPRODUKČNÍ MEDICÍNY

Od embrya po klubíčko štěstí v náručí.



Pomocí preimplantačního
genetického testování jsme vyšetřili
více než **55 000** embryí.

Poděkování

Ke druhému vydání této knihy mě vedla potřeba zachytit pokrok v klinické embryologii a reprodukční medicíně, který je za uplynulých pět let dobře patrný a jehož následování přispívá k vysoké úrovni reprodukční medicíny v České republice.

Chtěl bych poděkovat vedení společnosti REPRONEDA s.r.o., jmenovitě MUDr. Kateřině Veselé, Ph.D., a MUDr. Janu Veselému, CSc., za vytvoření skvělé pracovní atmosféry, založené na vysoké odbornosti a respektu k pacientům i pracovníkům. Děkuji jim rovněž za mimořádnou podporu odborného vzdělávání a vědecké a publikační činnosti.

Můj velký dík patří kolegům, kteří mi pomohli svými připomínkami k textu knihy, zejména MVDr. Ladislavě Jelínkové, CSc. (PRONATAL), a RNDr. Evě Oráčové, Ph.D., RNDr. Gabriele Tauwinklové a Mgr. Davidu Kubíčkovi, Ph.D. z našeho pracoviště. RNDr. Gabriele Tauwinklové a Mgr. Kamile Velínské děkuji za poskytnutí mikrofotografií.

Své ženě a celé rodině děkuji za trpělivou podporu.

Pavel Trávník

1 Historie klinické embryologie

Klinická embryologie je zdravotnický a vědecký obor, který je podstatnou součástí asistované reprodukce. Hlavní náplní práce klinického embryologa jsou diagnostické a terapeutické výkony na lidských spermiích, oocytech a embryích, včetně mimotělního oplození, pěstování embryí mimo mateřský organismus, odběru vzorků z embryí pro genetické vyšetření a výběru embryí pro transfer do dělohy. Teoreticky se obor zabývá vývojem gamet, procesy při oplození a časném embryonálním vývoji, implantací embrya a jeho vývojem po implantaci.

Pravděpodobně prvním autorem, který již v 16. století popsal ovariální folikuly a corpus luteum, byl významný bruselský anatom A. Vesalius. Objevení ovariálního folikulu je ovšem přisuzováno R. de Graafovi a velké antrální folikuly jsou dodnes nazývány Graafovy folikuly. V roce 1677 uveřejnil A. van Leeuwenhoek svá pozorování o savcích spermiích. V roce 1827 C. E. von Baer našel vajíčko v ovariálním folikulu feny. V této souvislosti je třeba vzpomenout základní objev našeho J. E. Purkyně z roku 1825, který v ptačím vajíčku popsal vesicula germinativa – zárodečný měchýřek, se vznikem buněčné teorie identifikovaný jako buněčné jádro. Dodnes je ve vědecké literatuře jádro oocyty před uvolněním meiózy označováno jako zárodečný měchýřek (germinal vesicle, GV).

Prvním zdrojem poznatků pro klinickou embryologii a asistovanou reprodukci u člověka byly experimentální práce na zvířatech, publikované řadou autorů v posledních 120 letech.

Snahy o oplození savčích vajíček *in vitro* se datují rokem 1878, kdy pokusy s králíci a morčecími oocyty popsal vídeňský S. L. Schenk. První přenos savčích (králíčích) embryí do dělohy uskutečnil v roce 1890 W. Heape a jeho výsledkem byl porod šesti mláďat. V roce 1930 byl úspěšný G. Pincus, oplozil *in vitro* králíčí oocyty spermiemi z nadvarlete. Pozoroval vznik pronukleárního stadia a rýhování vajíčka. O čtyři roky později spolu s E. V. Enzemannem transferovali králíčí oocyty po krátkodobé inkubaci s epididymálními spermiemi zpět příjemkyni a výsledkem bylo těhotenství a porod životaschopných mláďat. J. Rock a M. F. Menkin popsali v roce 1944 oplození lidského oocyty *in vitro* a jeho vývoj do dvou- a třibuněčného stadia. J. Hammond roku 1949 s úspěchem kultivoval osmibuněčná myší embrya až do stadia blastocysty. Tyto pokusy byly většinou málo podloženy znalostí potřebného kultivačního prostředí a jejich výsledky byly do značné míry dílem náhody.

Významným poznatkem, nezávisle na sobě získaným C. R. Austinem a M. C. Changem v roce 1951, bylo zjištění, že pro oplozovací schopnost spermie je nezbytný její předchozí pobyt v genitálním traktu samice; jednalo se o objev kapacity spermie.

Důležitou z hlediska endokrinologických přístupů k asistované reprodukci byla práce Changova z roku 1955, ve které popsal indukci zrání oocyty *in vivo* injekcí lidského choriového gonadotropinu. A. McLarenové a J. D. Biggersovi (1958) se podařilo transferovat kultivovanou myší blastocystu do dělohy jiné samice s následným dalším normálním vývojem embrya. M. C. Chang uskutečnil v roce 1959 fertilizaci *in vitro* a transfer embrya u králíka.

Se začátky lidské asistované reprodukce je spjat R. G. Edwards a jeho spolupracovníci, kteří založili svůj klinický výzkum na experimentálních poznatcích. V roce