

MUNI
SCI

Patofyziologie reprodukce

Julie Dobrovolná

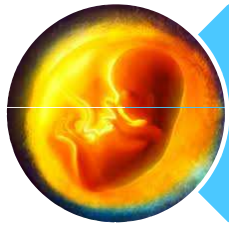




Funkční materno-placento-fetální jednotka
– 1964 (Diczfalusy)



Vzájemné hormonální vztahy jsou zásadní
pro růst a vývoj – 2007 (Evseenko et al),
2000 (Kingdom et al)



Zásadní úloha fetoplacentární jednotky při
zahajování porodu – 2007 (Beshay et al),
2005 (Challis et al)



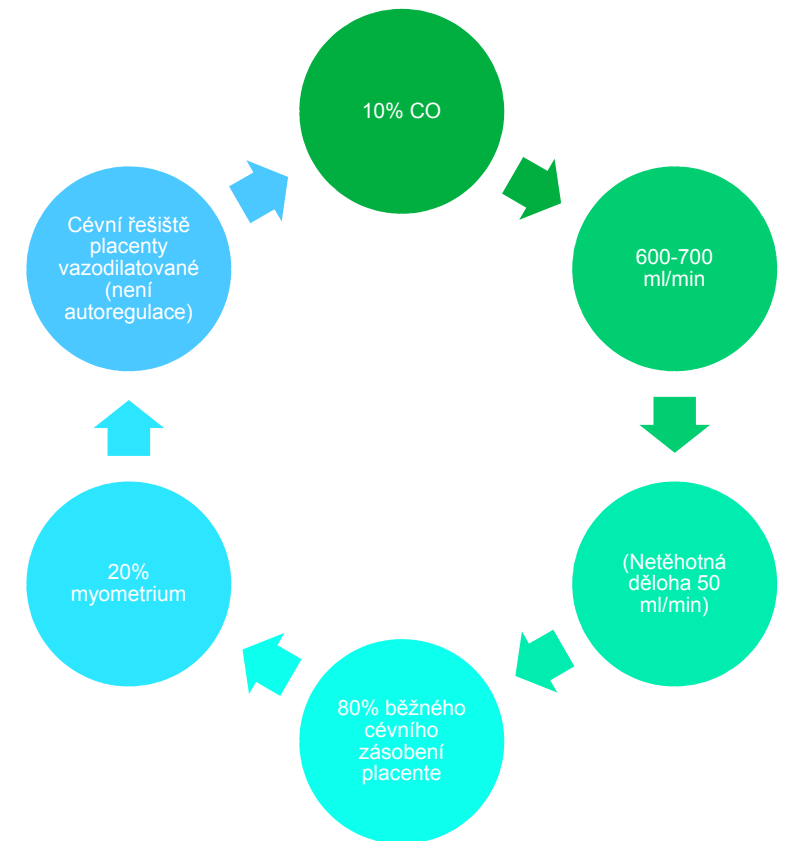
Fetoplacentární jednotka se skládá z **placenty, nadledvin plodu a jater plodu**. Jedná se o interaktivní endokrinní entitu.

V této jednotce jsou nadledviny fétu primárním zdrojem dehydroepiandrosteronu. Ten je dále metabolizován fetálními játry a placentou na široké spektrum estrogenů.

Existuje několik nemocí, které mohou postihnout fetální i mateřské nadledviny během těhotenství. Nejčastěji se jedná o deficit **steroid 21-hydroxylázy**, což vede k abnormalitám v sexuálním vývoji a může vést až k ohrožení života novorozence.

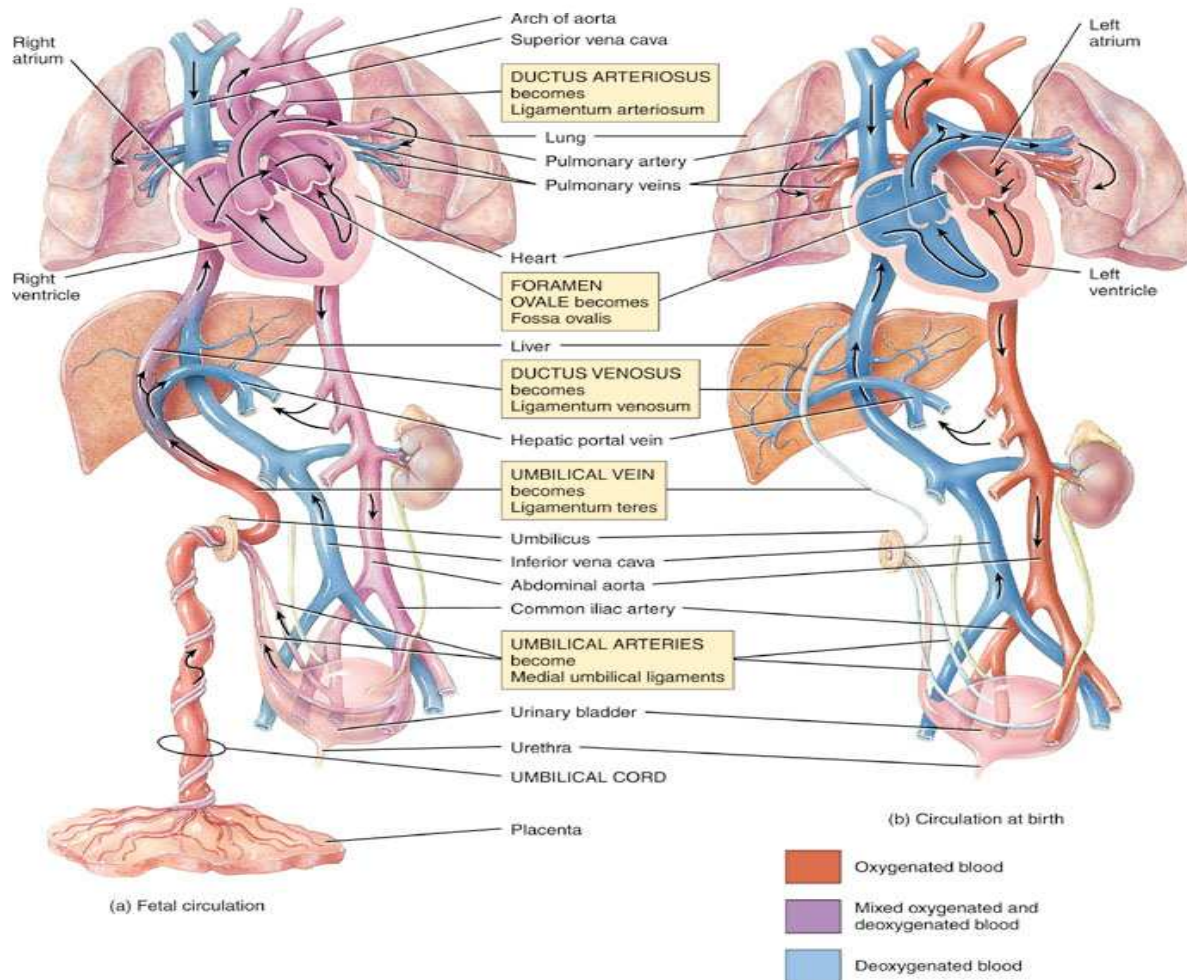
Těhotenství je poznamenáno akteracemi v několika endokrinních systémech, zejména systému renin-angiotenzin-aldosteron a systému hypothalamus-hypofýza-nadledvina.

Maternální abnormality jsou asociovány s markantním rizikem maternální morbidity a mortality. Naštěstí jsou raritní.

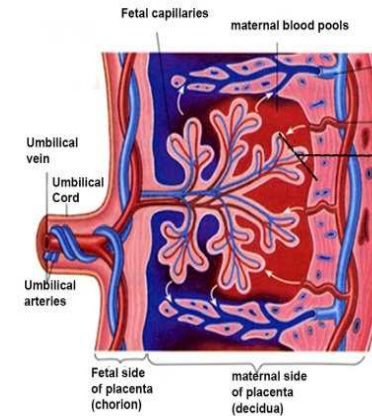


- Paralelní uspořádání dvou arteriálních systému a odpovídajících komor
- Mísení venózního návratu a preferenčního toku krve.
- Vysoký odpor a nízký průtok plicní cirkulací
- Nízký odpor a vysoký průtok placentární cirkulací.
- Přítomnost shuntů.

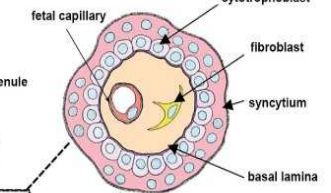
Cirkulační aspekty fetoplacentární jednotky



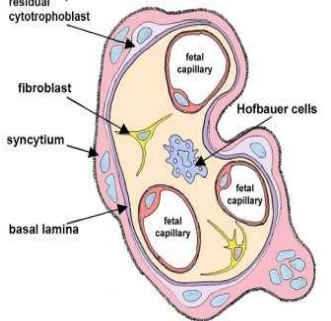
A Feto-placental circulation.



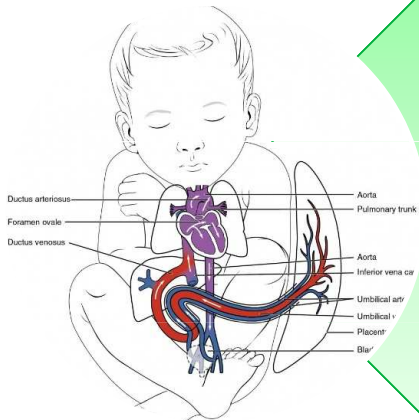
B Chorionic Villous at first trimester



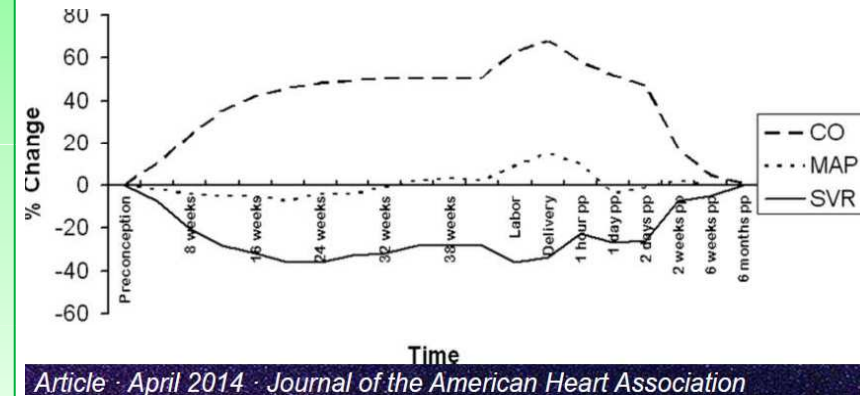
C. Chorionic Villous at Term



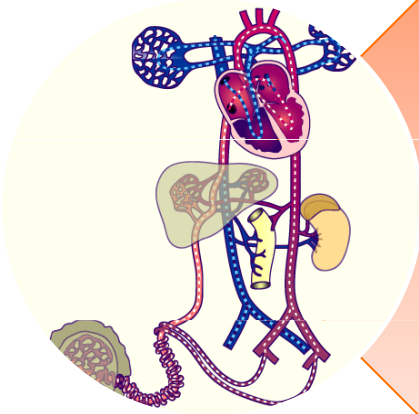
Rozdíly mezi fetální a adultní cirkulací



Přítomnost shuntů, které umožňují průchod krve okolo pravé komory a plicní cirkulace přímo do levé komory



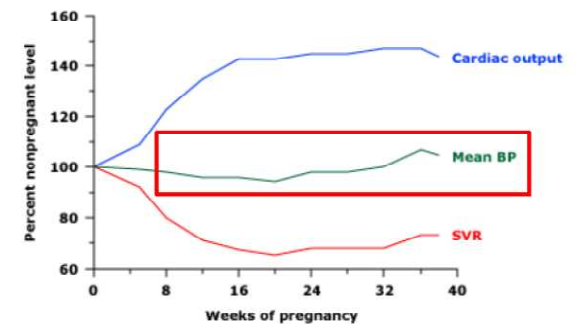
Article - April 2014 - Journal of the American Heart Association



3 shunty

- Ductus venosus
- Foramen ovale
- Ductus arteriosus

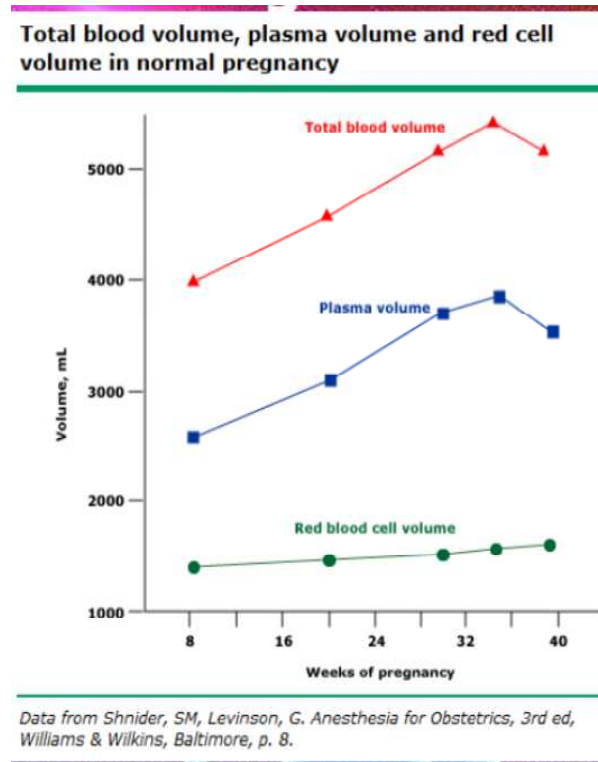
Hemodynamic changes in normal pregnancy



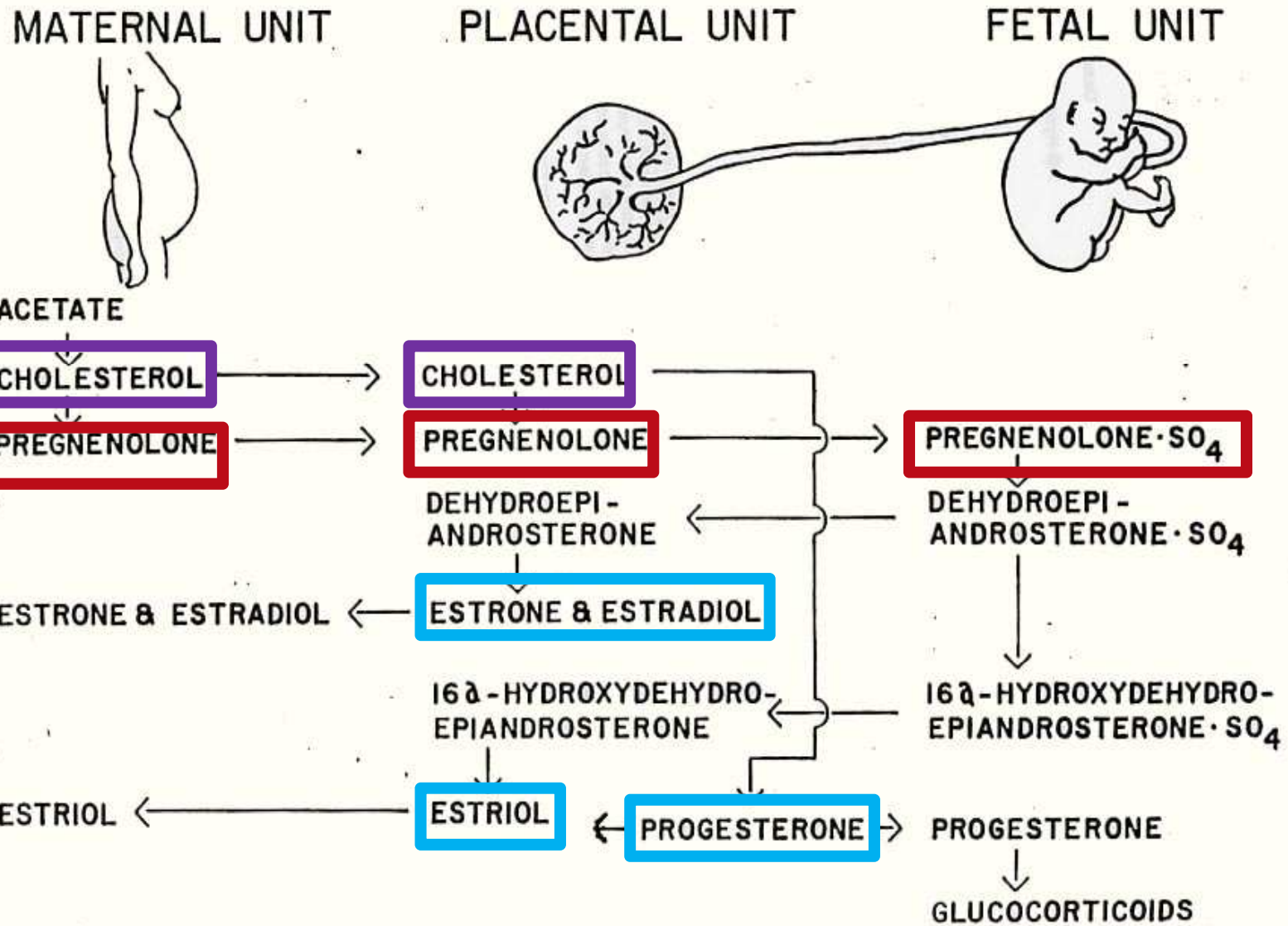
Normal pregnancy is characterized by an increase in cardiac output, a reduction in systemic vascular resistance, and a modest decline in mean blood pressure. These changes are associated with a 10 to 15 beat/min increase in heart rate.

Hematologické změny v těhotenství

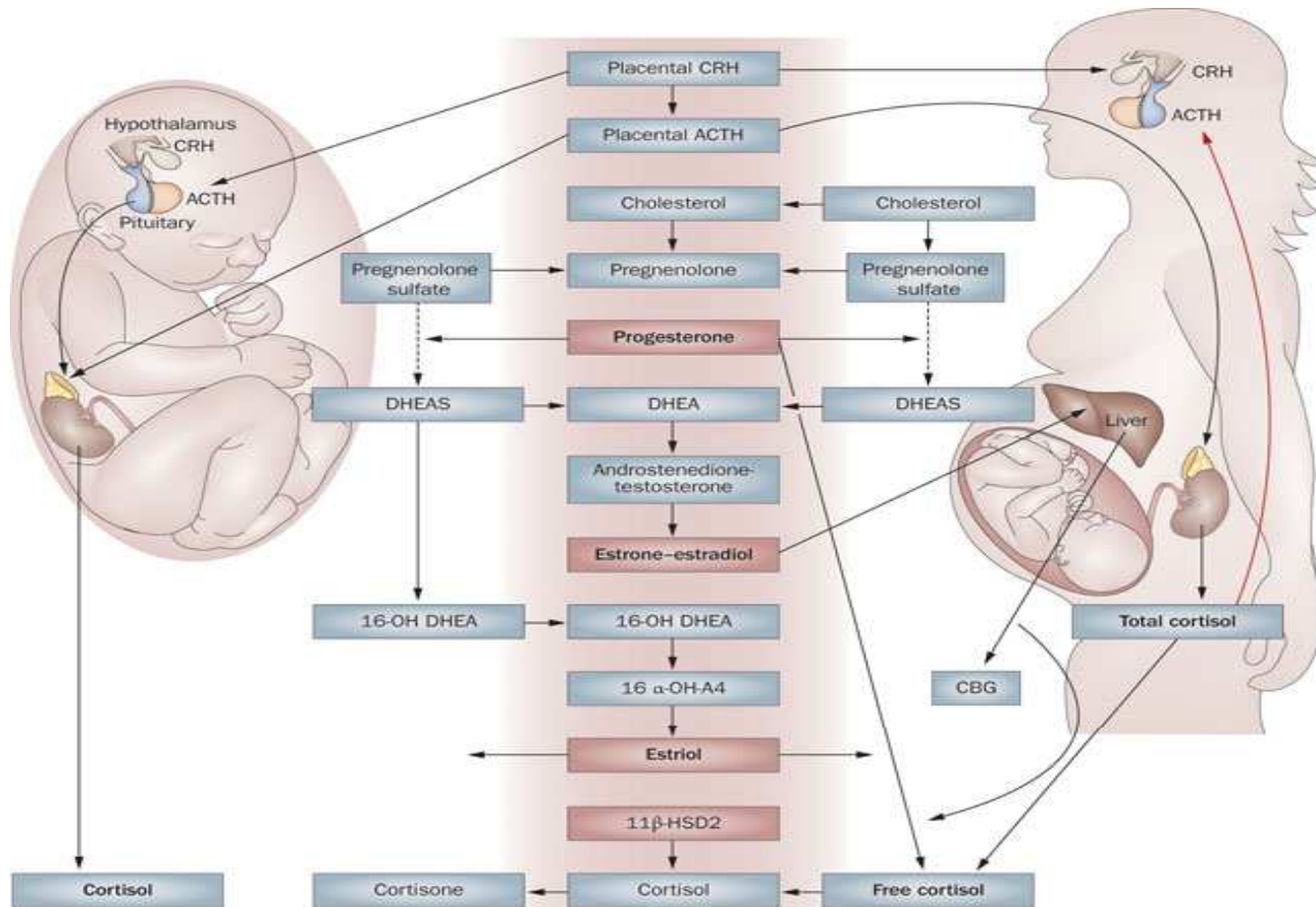
- Fyziologická anémie
- Neutropenie
- Mírná trombocytopenie
- Zvýšená tvorba prokoagulačních faktorů
- Nižší fibrinolýza



Objem plazmy zvýšen o 10-15 %
 Celkově v termínu objem krve vyšší o 1600 ml



Fetoplacentární jednotka - metabolismus



Steroidogenesis

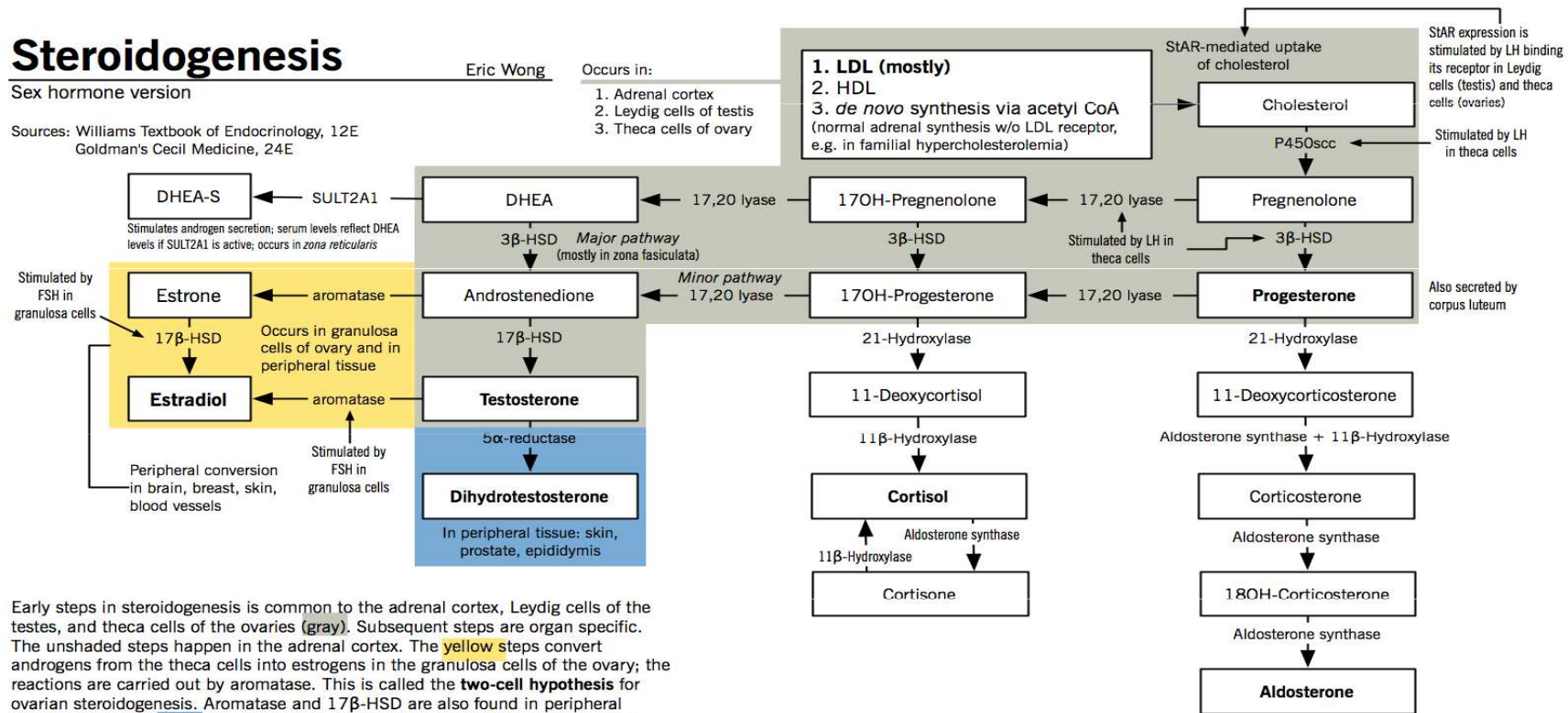
Sex hormone version

Sources: Williams Textbook of Endocrinology, 12E
Goldman's Cecil Medicine, 24E

Eric Wong

Occurs in:

1. Adrenal cortex
2. Leydig cells of testis
3. Theca cells of ovary



Early steps in steroidogenesis is common to the adrenal cortex, Leydig cells of the testes, and theca cells of the ovaries (gray). Subsequent steps are organ specific. The unshaded steps happen in the adrenal cortex. The yellow steps convert androgens from the theca cells into estrogens in the granulosa cells of the ovary; the reactions are carried out by aromatase. This is called the **two-cell hypothesis** for ovarian steroidogenesis. Aromatase and 17β-HSD are also found in peripheral tissues. Finally, the blue step happens in peripheral tissues such as skin, prostate, and epididymis, where testosterone is converted into the more potent DHT.

Enzyme and gene names

P450scc = Cholesterol side-chain cleavage enzyme = CYP11A1
 3β-HSD = HSD3B2
 17,20 lyase = 17α-Hydroxylase = CYP17A1
 21-Hydroxylase = CYP21A2
 11β-Hydroxylase = CYP11B1
 Aldosterone synthase = CYP11B2
 17β-HSD = HSD17B
 DHEA sulfotransferase = SULT2A1
 Aromatase = P450aro

DHEA: dehydroepiandrosterone

StAR: steroidogenic acute regulatory protein

"Sex"
Androgen
Zona reticularis

"Sugar"
Glucocorticoid
Zona fasciculata
Regulation: HPA-axis

"Salt"
Mineralocorticoid
Zona glomerulosa
Regulation: RAAS

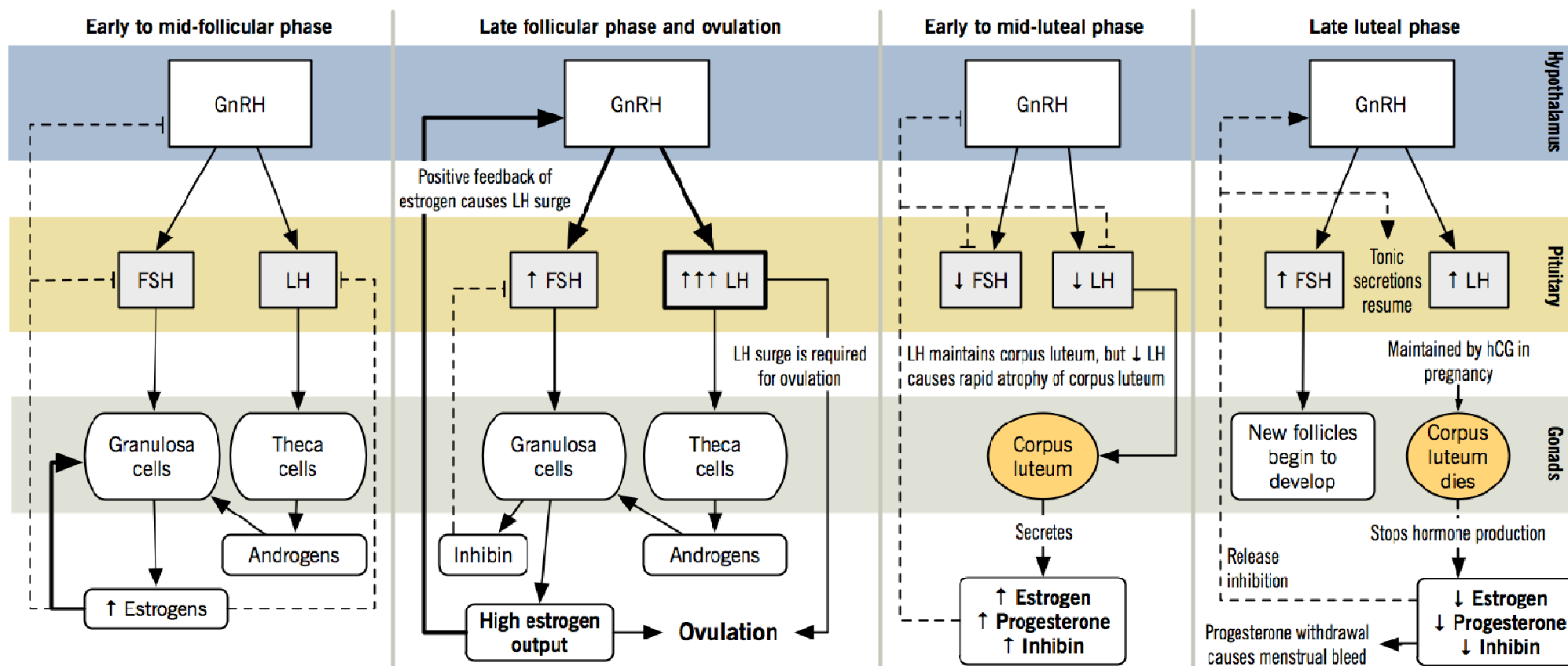
<https://www.grepm.com>

MUNI
SCI

Hormonal regulation at various parts of the menstrual cycle

Eric Wong

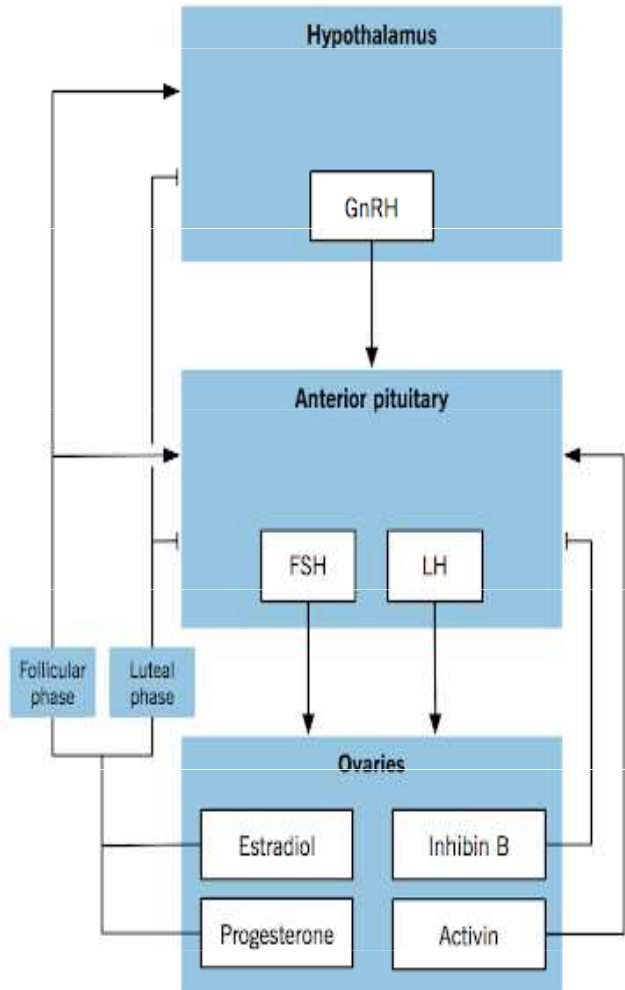
Adapted from: Silverthorn Human Physiology 4E, figure 26-14



<https://www.grepm.com>

Premenopausal HPG axis

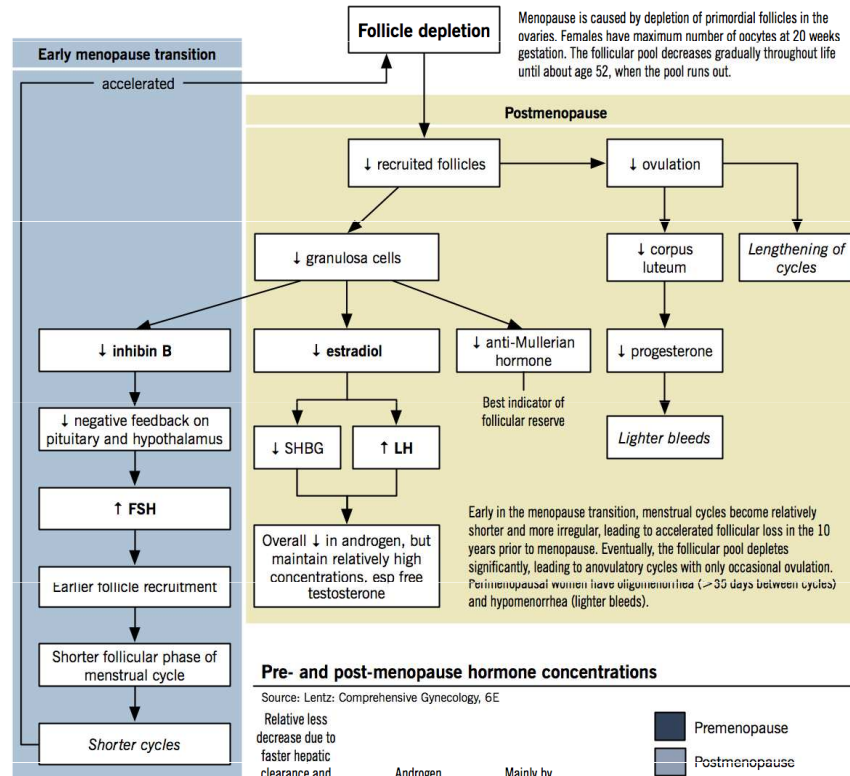
Anna Dul and Eric Wong



Pathophysiology of menopausal transition

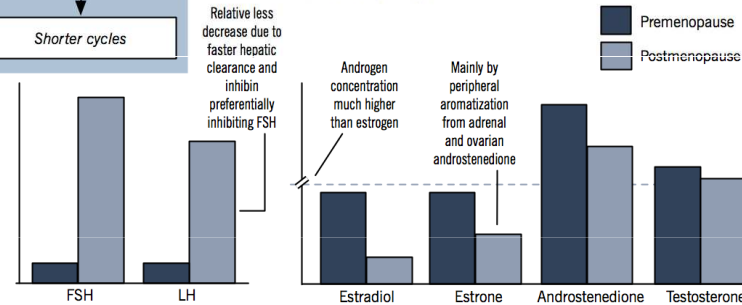
Eric Wong

Source: Principles of Gender-Specific Medicine, 2E



Pre- and post-menopause hormone concentrations

Source: Lentz: Comprehensive Gynecology, 6E

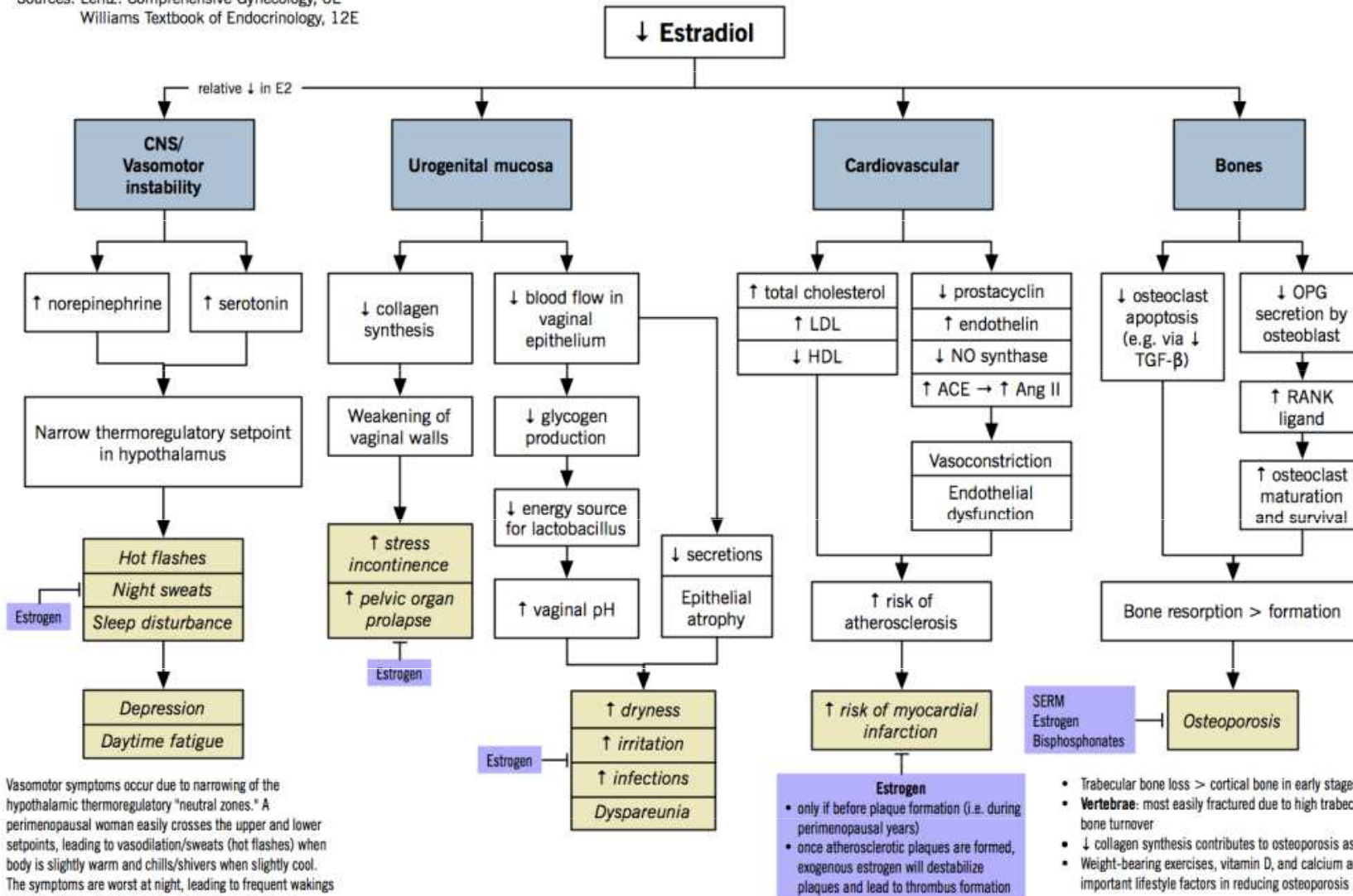


<https://www.grepm.com>

Pathophysiology of menopause organ changes

Eric Wong

Sources: Lentz: Comprehensive Gynecology, 6E
Williams Textbook of Endocrinology, 12E



Vasomotor symptoms occur due to narrowing of the hypothalamic thermoregulatory "neutral zones." A perimenopausal woman easily crosses the upper and lower setpoints, leading to vasodilation/sweats (hot flashes) when body is slightly warm and chills/shivers when slightly cool. The symptoms are worst at night, leading to frequent wakings and poor sleep quality. This effect is due to changes in estrogen level rather than absolute deficiency. Unlike other menopause changes, this will improve over time.

- Trabecular bone loss > cortical bone in early stages
- **Vertebrae:** most easily fractured due to high trabecular bone turnover
- ↓ collagen synthesis contributes to osteoporosis as well
- Weight-bearing exercises, vitamin D, and calcium are important lifestyle factors in reducing osteoporosis

<https://www.grepmed.com>

Patofyziologie těhotenství

Fetoplacentární jednotka

Fetoplacentární jednotka:

- se skládá z **placenty, nadledvin plodu a jater plodu**. Jedná se o interaktivní endokrinní entitu. V této jednotce jsou nadledviny fétu primárním zdrojem dehydroepiandrosteronu. Ten je dále metabolizován fetálními játry a placentou na široké spektrum estrogenů.

Existuje několik nemocí, které mohou postihnout fetální i mateřské nadledviny během těhotenství. Nejčastěji se jedná o deficit **steroid 21-hydroxylázy**, což vede k abnormalitám v sexuálním vývoji a může vést až k ohrožení života novorozence.

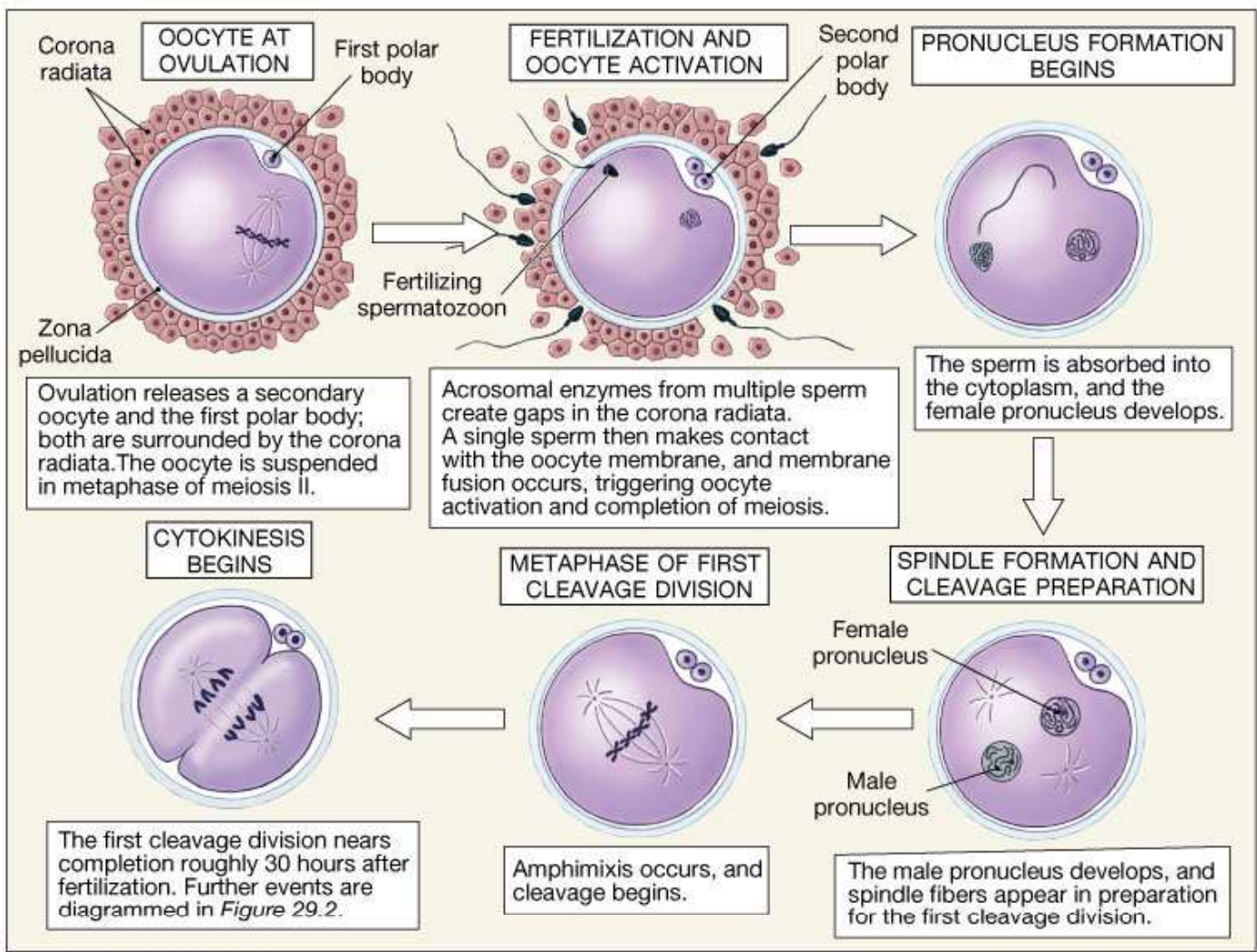
Těhotenství je poznamenáno akteracemi v několika endokrinních systémech, zejména systému renin-angiotenzin-aldosteron a systému hypothalamus-hypofýza-nadledvina.

Maternální abnormality jsou asociovány s markantním rizikem maternální morbidity a mortality.

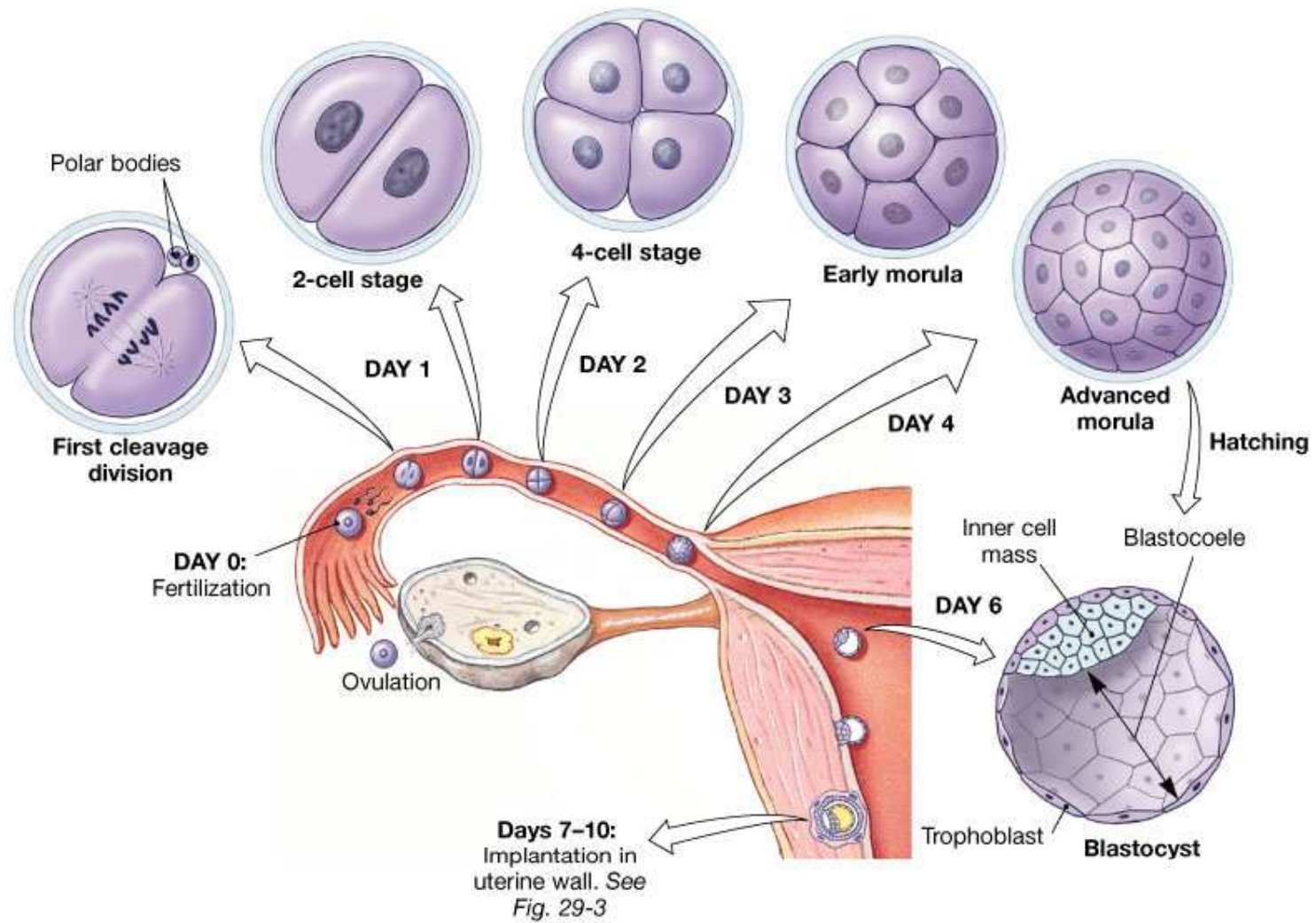
Naštěstí jsou raritní.



(a)



(b)



Implantace

Přibližně za 7 dní po oplození

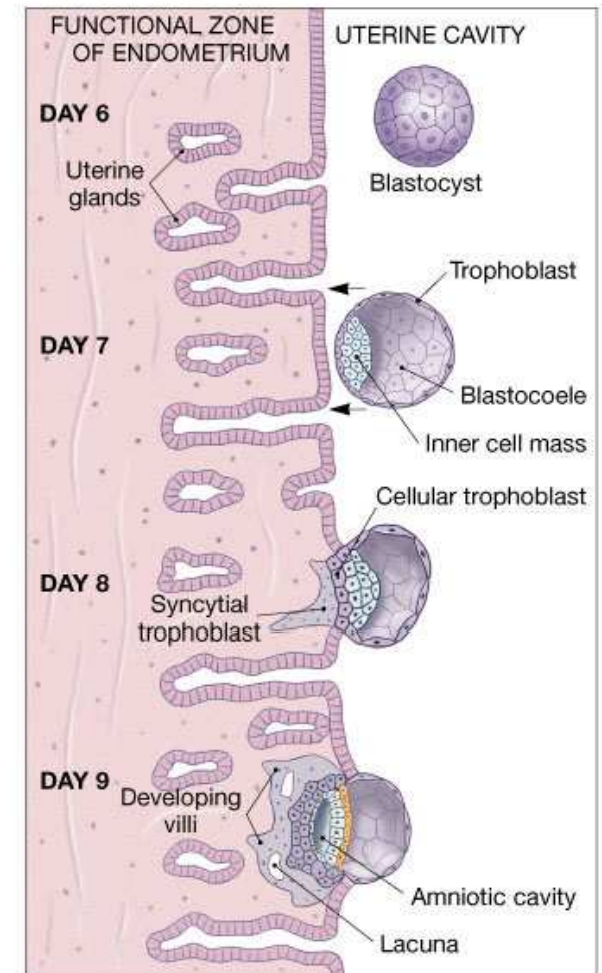
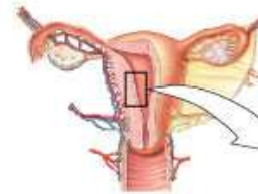
Trofoblast se zvětšuje a šíří

Mateřská krev vtéká do otevřených lakun

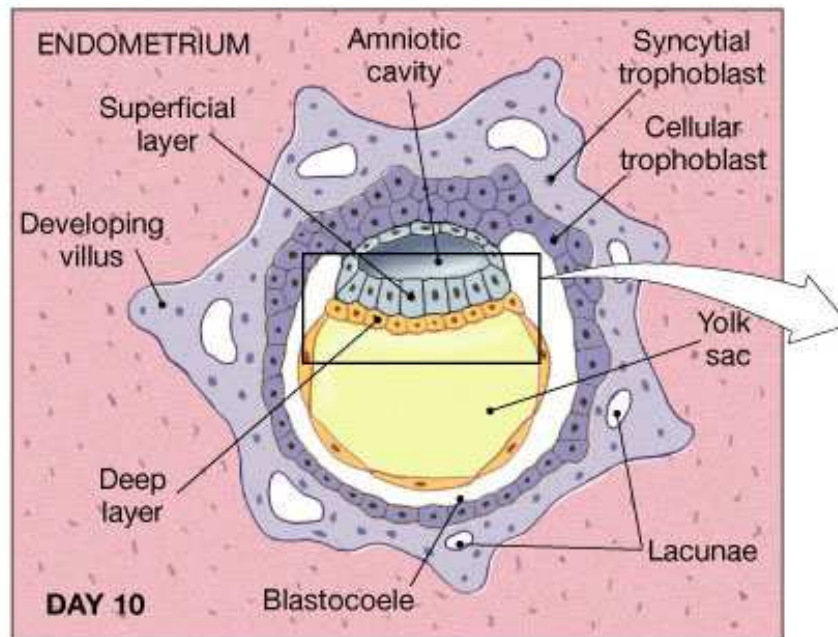
Gastrulace

Embryonální terčik složený z následujících vrstev:

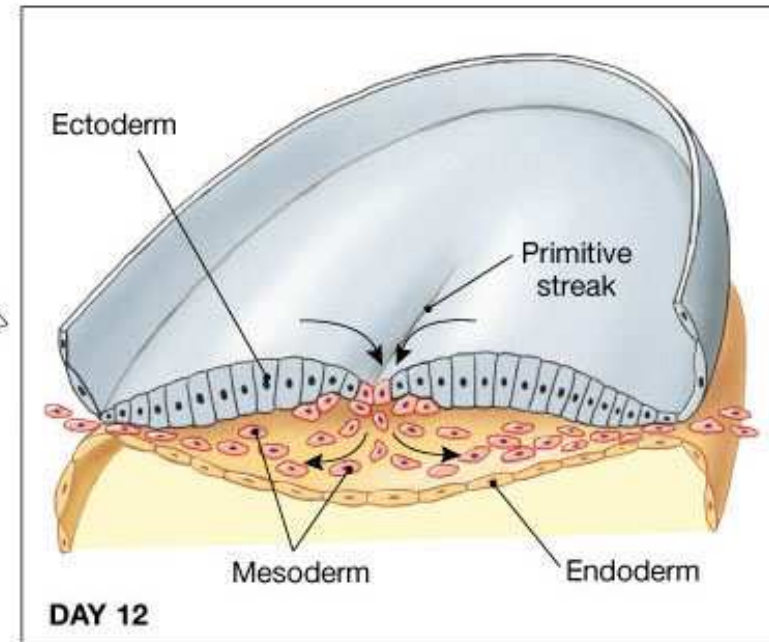
- Endoderm
- Mesoderm
- Ektoderm



Vnitřní buněčná masa a gastrulace

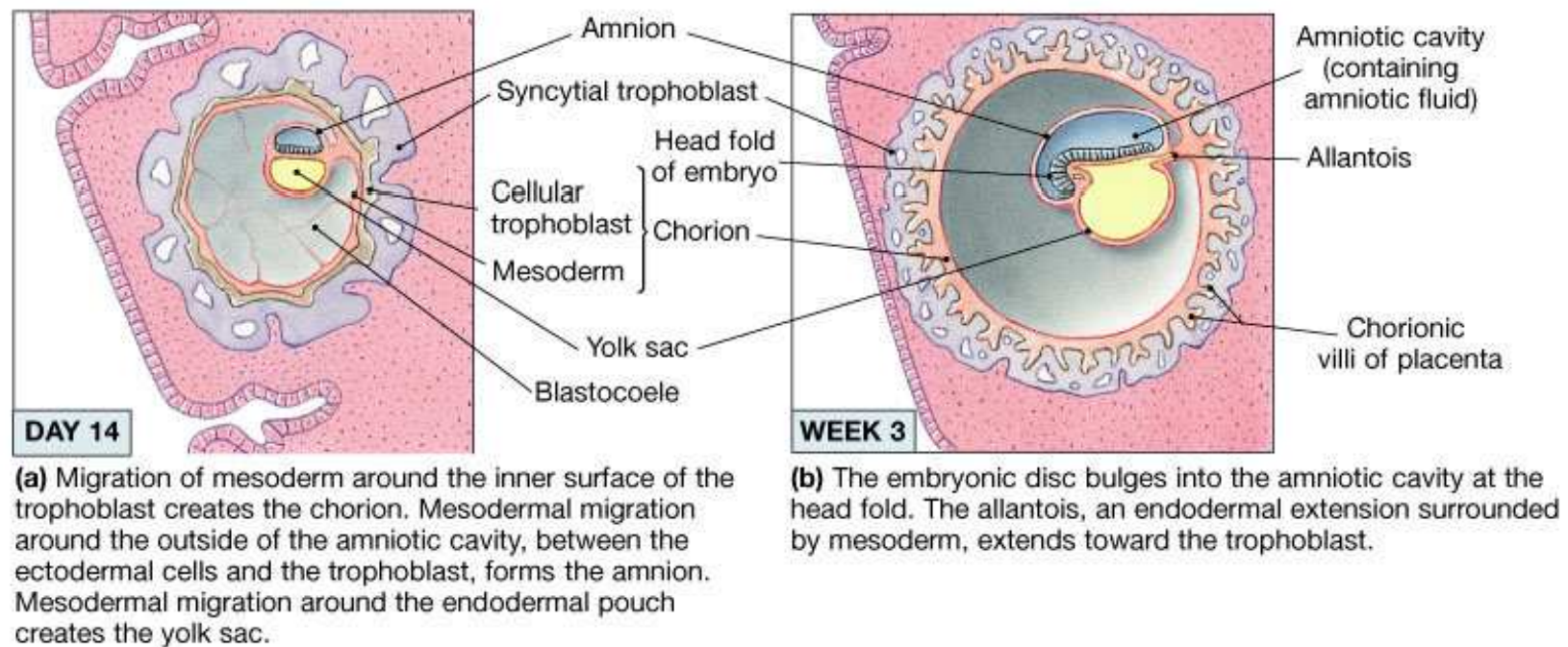


The inner cell mass begins as two layers: a superficial layer, facing the amniotic cavity, and a deep layer, exposed to the blastocoele. Migration of cells around the amniotic cavity is the first step in the formation of the amnion. Migration of cells around the edges of the blastocoele is the first step in yolk sac formation.

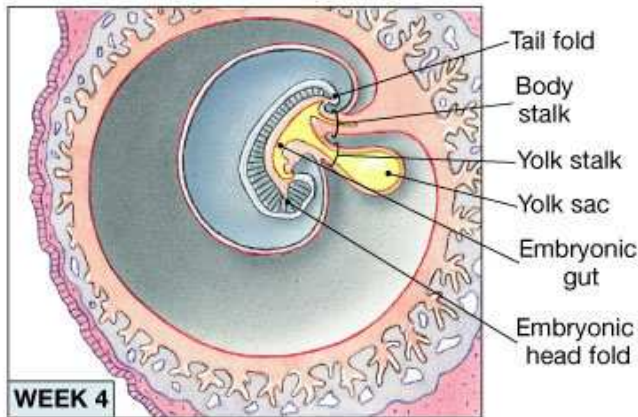


Migration of superficial cells into the interior creates a third layer. From the time this process (gastrulation) begins, the superficial layer is called *ectoderm*, the deep layer *endoderm*, and the migrating cells *mesoderm*.

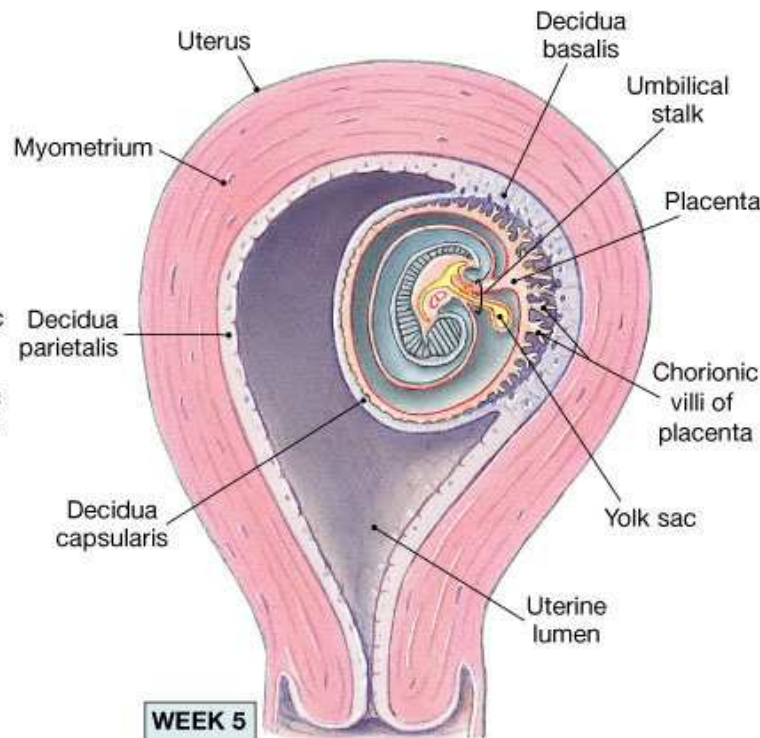
Extraembryonální membrány



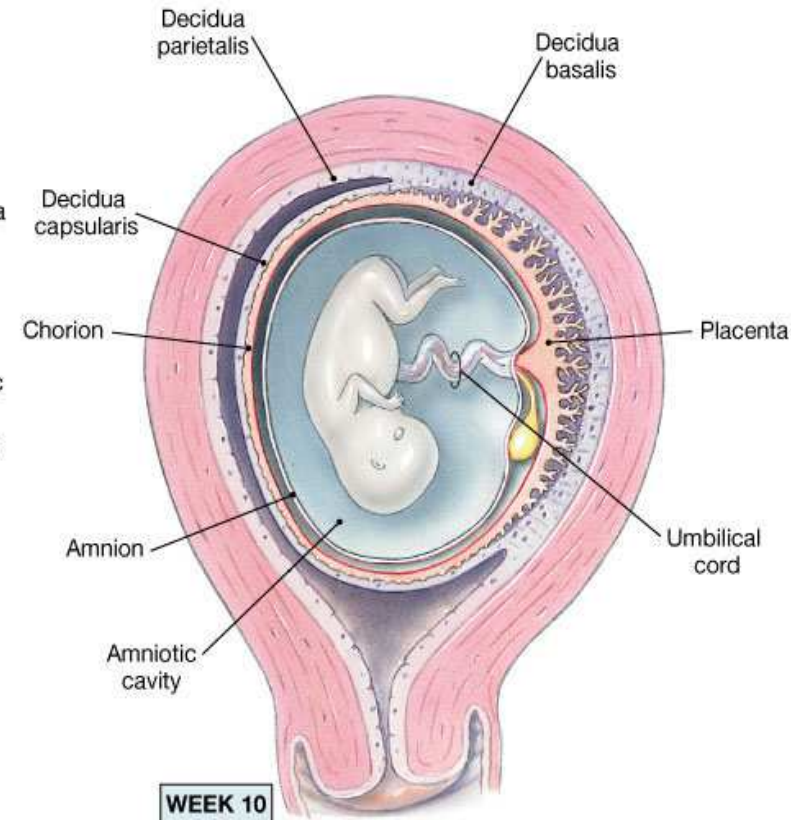
Tvorba placenty



(c) The embryo now has a head fold and a tail fold. Constriction of the connection between the embryo and the surrounding trophoblast narrows the yolk stalk and body stalk.



(d) The developing embryo and extraembryonic membranes bulge into the uterine cavity. The trophoblast pushing out into the uterine lumen remains covered by endometrium but no longer participates in nutrient absorption and embryo support. The embryo moves away from the placenta, and the body stalk and yolk stalk fuse to form an umbilical stalk.



(e) The amnion has expanded greatly, filling the uterine cavity. The fetus is connected to the placenta by an elongated umbilical cord that contains a portion of the allantois, blood vessels, and the remnants of the yolk stalk.

Anatomie embrya

Žloutkový váček

Významné místo tvorby krevních buněk

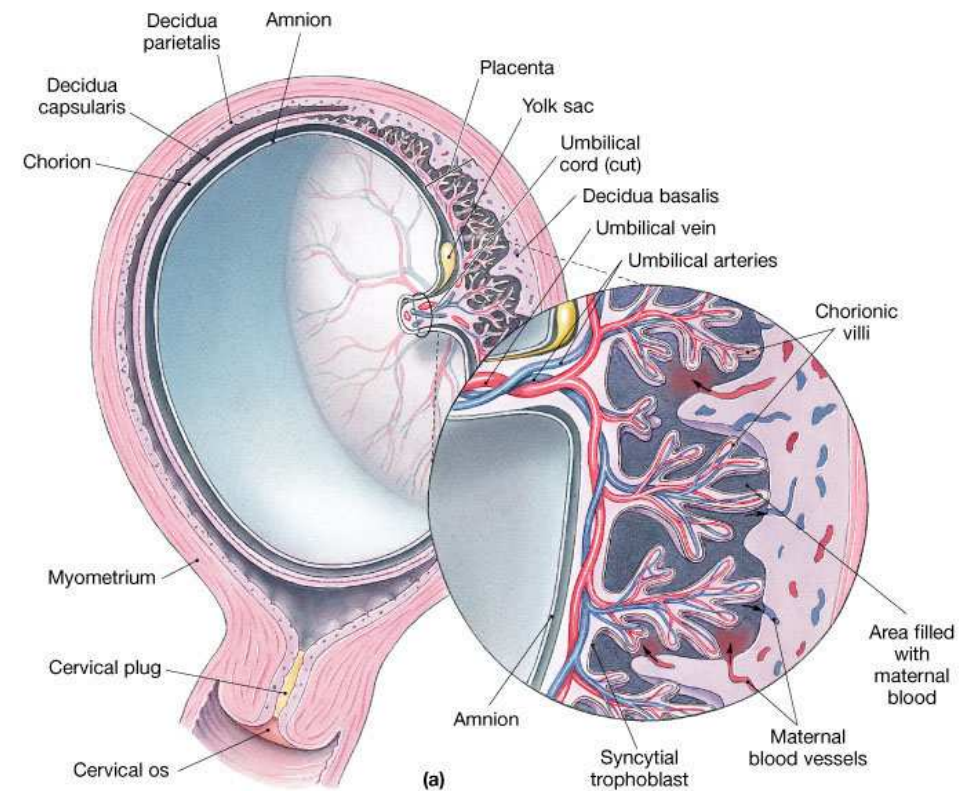
Amnion

Obklopuje tekutinu, která obklopuje embryo

Allantois

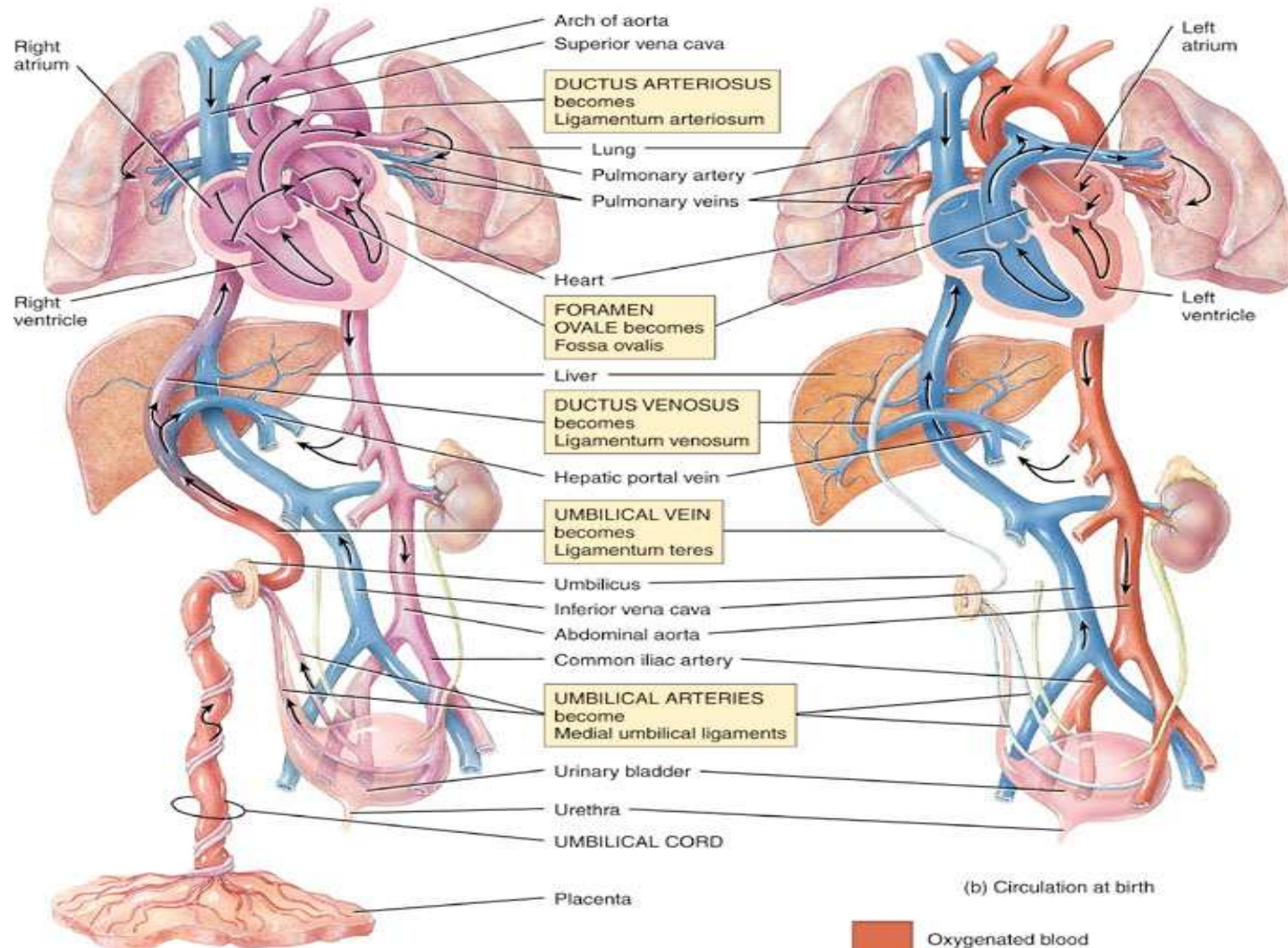
Močový měchýř

Chorion



Charakteristické vlastnosti fetoplacentárního oběhu

- Paralelní uspořádání dvou arteriálních systémů a odpovídajících komor
- Mísení venózního návratu a preferenčního toku krve.
- Vysoký odpor a nízký průtok plicní cirkulací
- Nízký odpor a vysoký průtok placentární cirkulací.
- Přítomnost shuntů (3 shunty
 - Ductus venosus
 - Foramen ovale
 - Ductus arteriosus



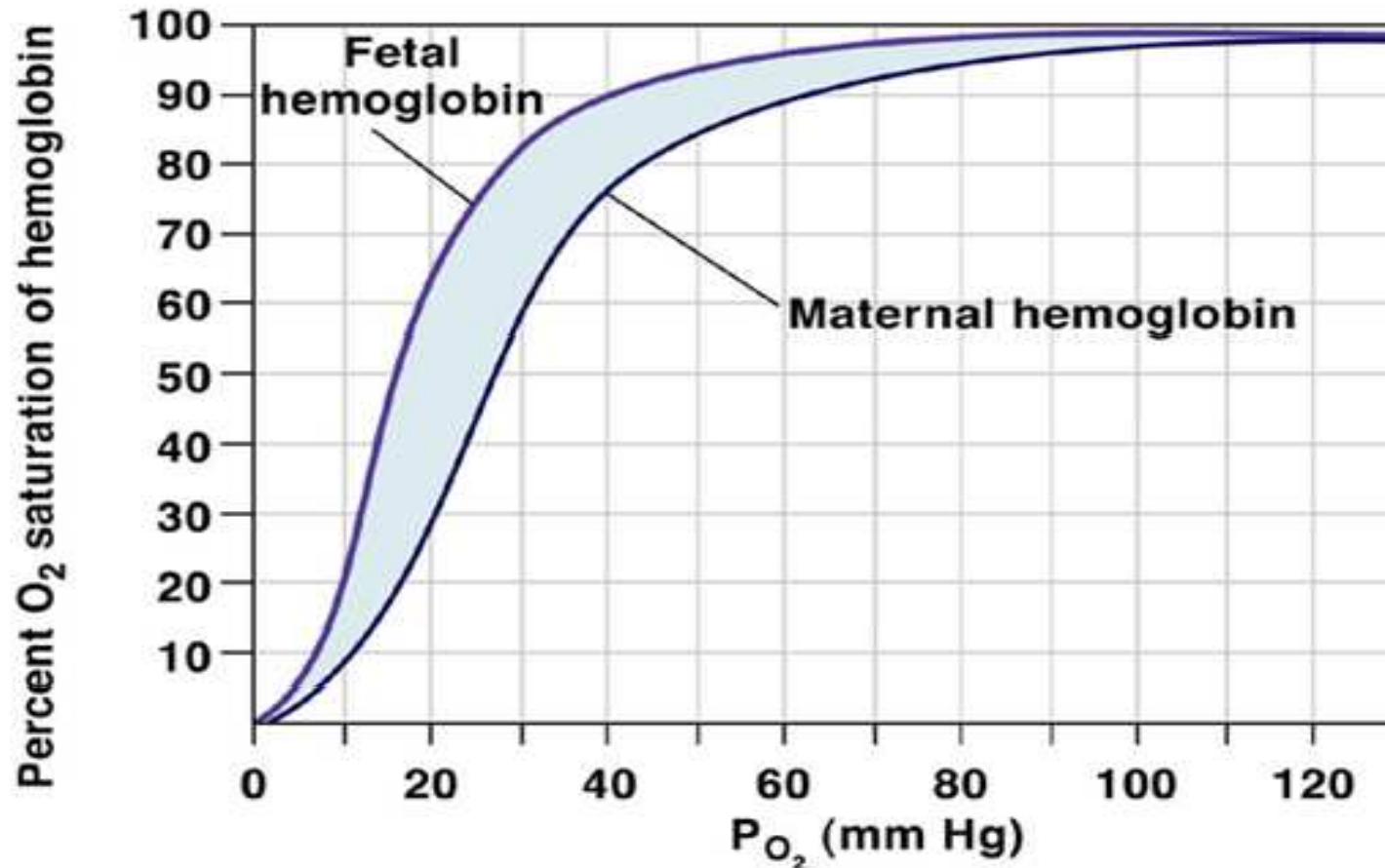
<https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/>

Fetální krev

Fetální hemoglobin

Typ	Popis	Řetězce
Hemoglobin F	Fetální hemoglobin	2 alfa 2 gamma
Hemoglobin A	Metylací gamma řetězců se od 32-34. týdne gestace tvoří HbA	2 alfa 2 beta
Hemoglobin A ₂	U zdravého plodu v malém množství, po porodu stoupá	2 alfa 2 delta

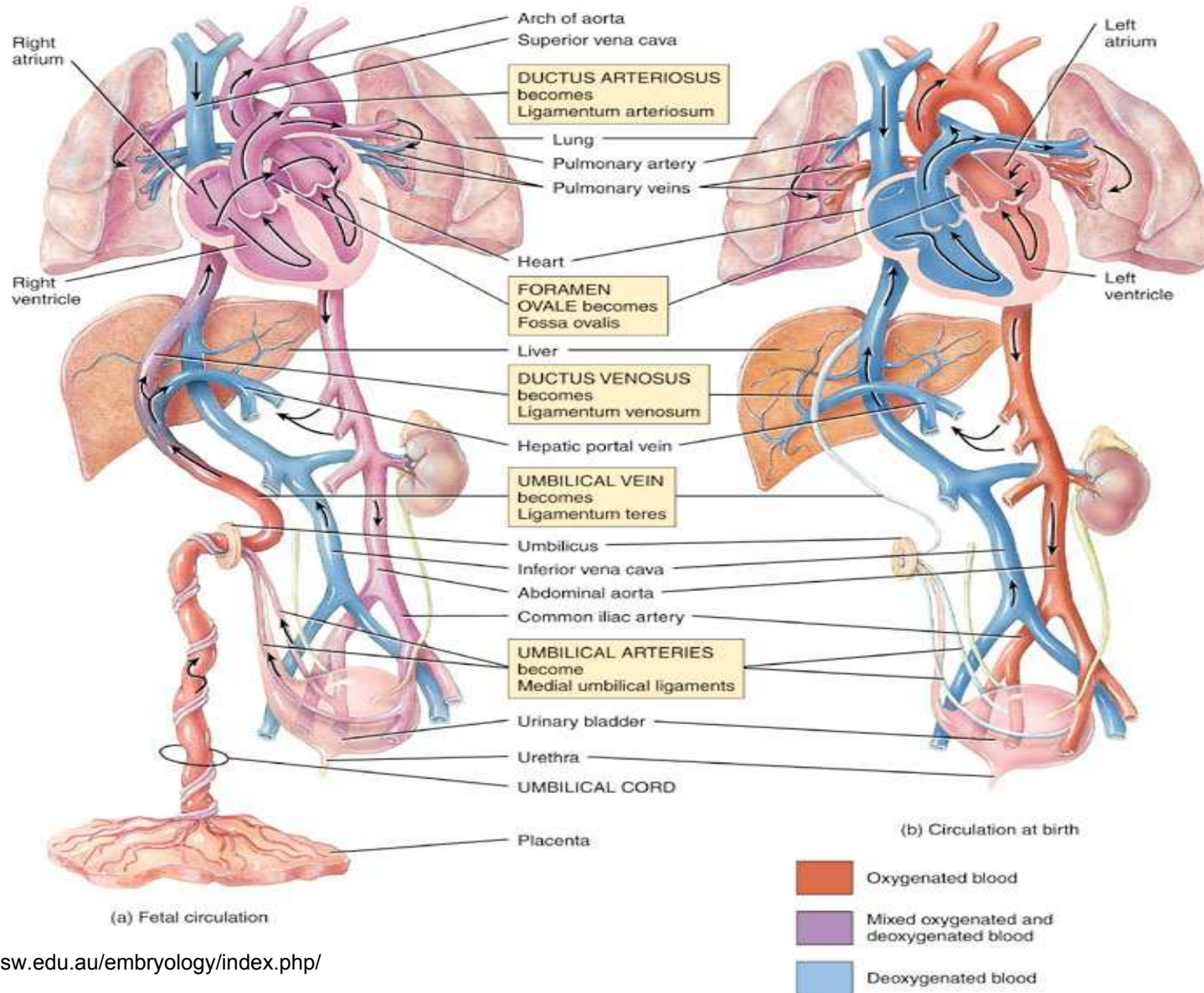
Disociační křivka kyslíku ve fetální a mateřské krvi



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Fig. 18-12

Source: <http://www.colorado.edu/intphys/Class/IPHY3430-200/image/18-12.jpg>



Tok fetální krve I

Arterializace v **placentě** –

Cestou **v.umbilicalis** do těla plodu

Zčásti cestou **ductus venosus** obchvat jater (zbytek skrze játra)

Smísení s venózní krví z dolní poloviny těla (při vyústění do

vena cava inferior) – **Pravá síň**
Skrze **foramen ovale** do **levé síně**

Levá komora, Aorta

Tepny hlavy a horní poloviny těla

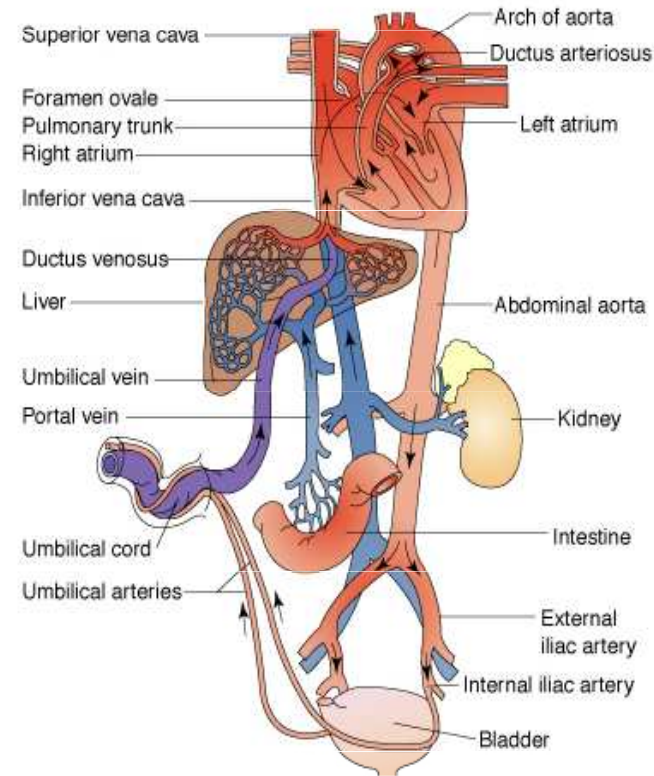


Figure 26-27 Fetal circulation.

ns & Wilkins. Instructor's Resource CD-ROM to Accompany *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered H*

Tok fetální krve II

- Krev z horní poloviny těla (**vena cava superior**) do pravé síně
- **Pravá komora**
- 1/3 do plic (**truncus pulmonalis, arteriae pulmonales**)
- Zbylé 2/3 skrze **ductus arteriosus** do aorty

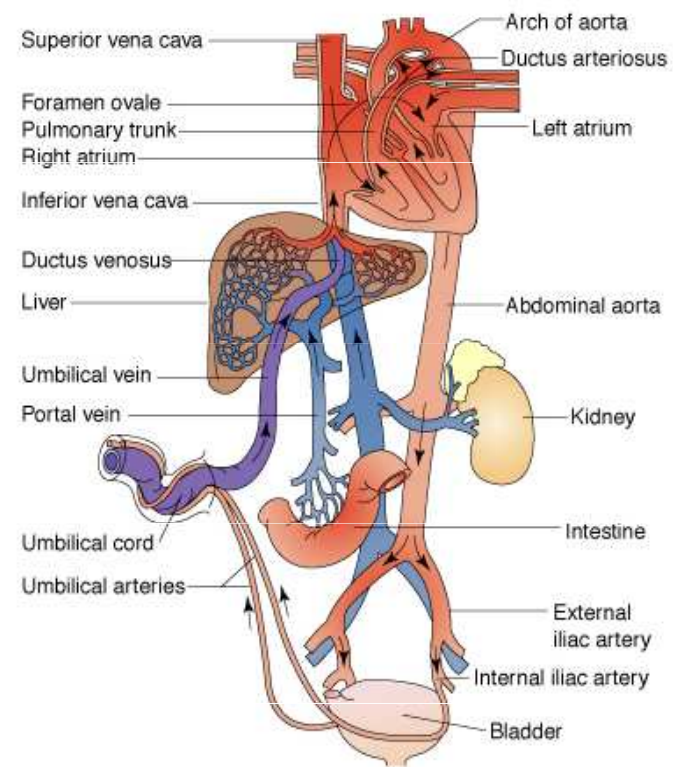


Figure 26-27 Fetal circulation.

ns & Wilkins. Instructor's Resource CD-ROM to Accompany *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered H*

Tok fetální krve III

- **Ductus arteriosus** (venózní krev) vústíuje do aorty až po odstopu velkých tepen
- Větší část cestou **a.umbilicalis** do placenty
- Zbytek do dolní poloviny těla
- Pravé a levé srdce zapojeny paralelně

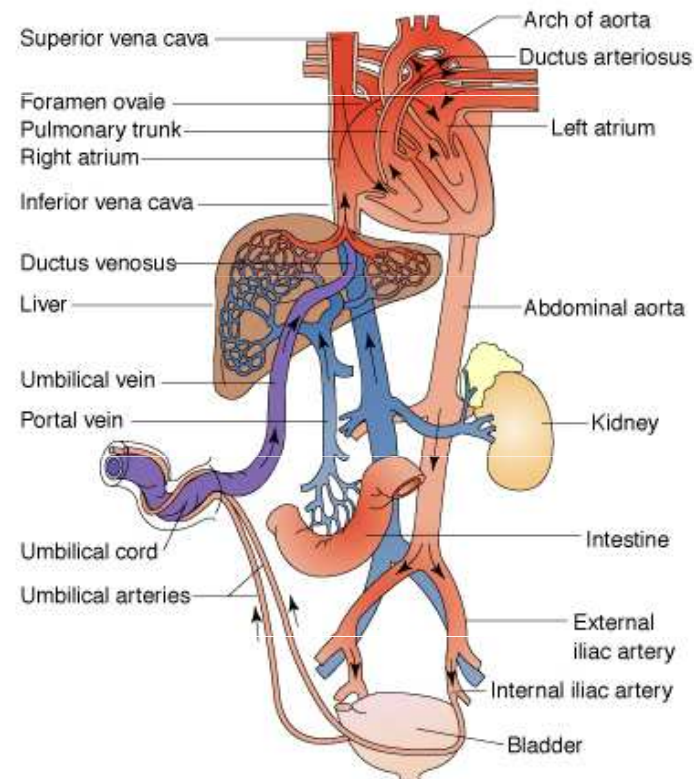


Figure 26-27 Fetal circulation.

ns & Wilkins. Instructor's Resource CD-ROM to Accompany *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered H*

Uzávěr shuntů

Shunt	Funkční uzávěr	Anatomický uzávěr	Pozůstatek
Ductus arteriosus	10 – 96 hodin po porodu	2 – 3 týdnů po porodu	Ligamentum arteriosum
Foramen ovale	Několik minut po porodu	Rok po porodu	Fossa ovalis
Ductus venosus	Několik minut po porodu	3 – 7 dní po porodu	Ligamentum venosum

Umbilikální tepny – umbilikální ligamenta

Umbilikální žíla → Ligamentum teres

Patofyziologie předčasného porodu

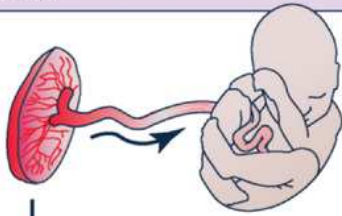


Patofyziologie předčasného porodu II

PRENATAL

Sleep development altered by:

- Preterm birth
- Infection/inflammation
- Hypoxia-ischaemia
- Intrauterine growth restriction (IUGR)



Placental hormones lost at birth - important for neurosteroid production, supporting:

- Neural development
- GABA neurotransmitter regulation and transition from excitatory to inhibitory
- Neuroprotection

Delayed sleep state maturation

Reduced glia and neuron production/maturation

Impaired neural network connectivity

Impaired neurotransmitter function

POSTNATAL

Sleep development affected by:

- Gestational age at birth, IUGR, chronic inflammation
- Brain injury –impaired brain maturation
- Environmental/socioeconomic factors, parental input – sleep training
- Sleep position
- Sleep disordered breathing – obstructive sleep apnea, snoring

- Reduced sleep quantity and quality
- Delayed sleep onset
- Increased night waking
- Early chronotype?



- Impaired learning, memory and cognition
- Behavioural and emotional difficulties

Waking up too early – the consequences of preterm birth on sleep development

[Laura Bennet](#)

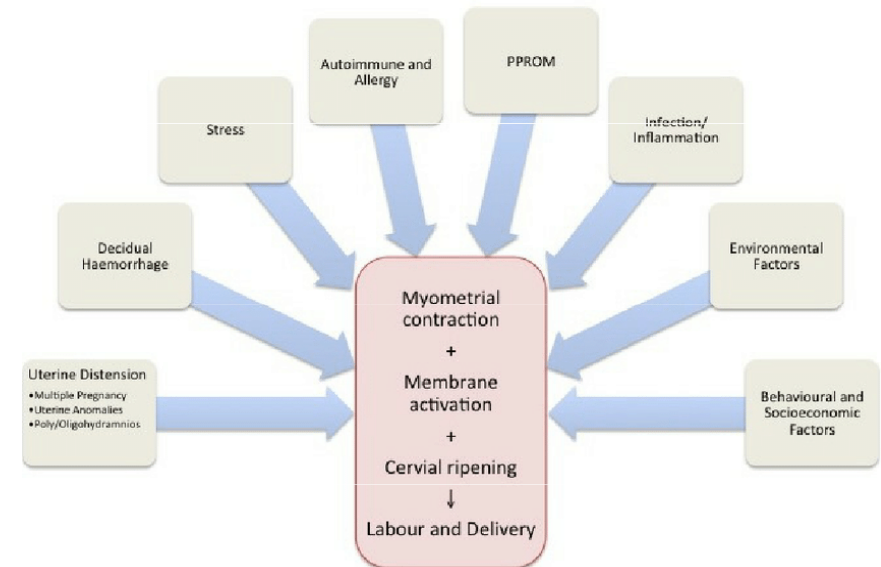
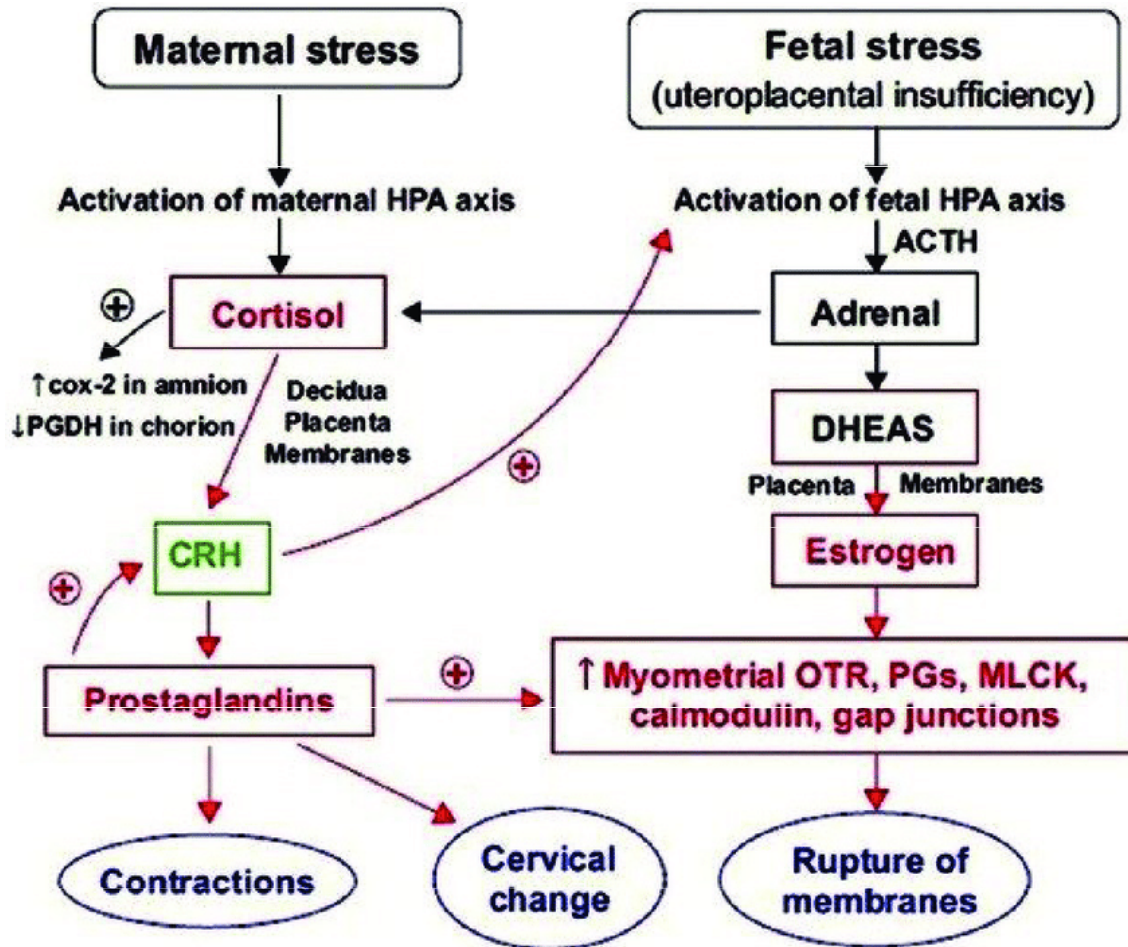
[David W. Walker](#)

[Rosemary S. C. Horne](#)

First published: 24 April 2018

<https://doi.org/10.1113/JP274950>

Patofyziologie předčasného porodu III



Low Birth Weight and Adverse Perinatal Outcomes

•November 2019

•DOI:

•[10.5772/intechopen.89049](https://doi.org/10.5772/intechopen.89049)

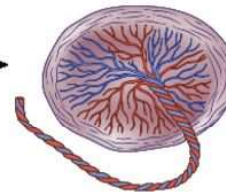
Patofysiologie preeklampsie

Stage I

- Proposed pathways**
- ↓ Nitric oxide
 - ↓ Heme oxygenase
 - AT1-AA
 - ↓ COMT
 - Oxidative stress
 - Genetic/environmental immunologic factors



Abnormal placentation



Inappropriate spiral artery remodeling

**Stage II
Placental ischemia**

- ↑ sFlt-1/sVEGFR1/sEng
- ↓ Circulating VEGF/ PlGF1
- Misfolded placental proteins
- Unknown maternal factors

- HTN
- Proteinuria
- AKI

- Capillary leak
- Pulmonary edema

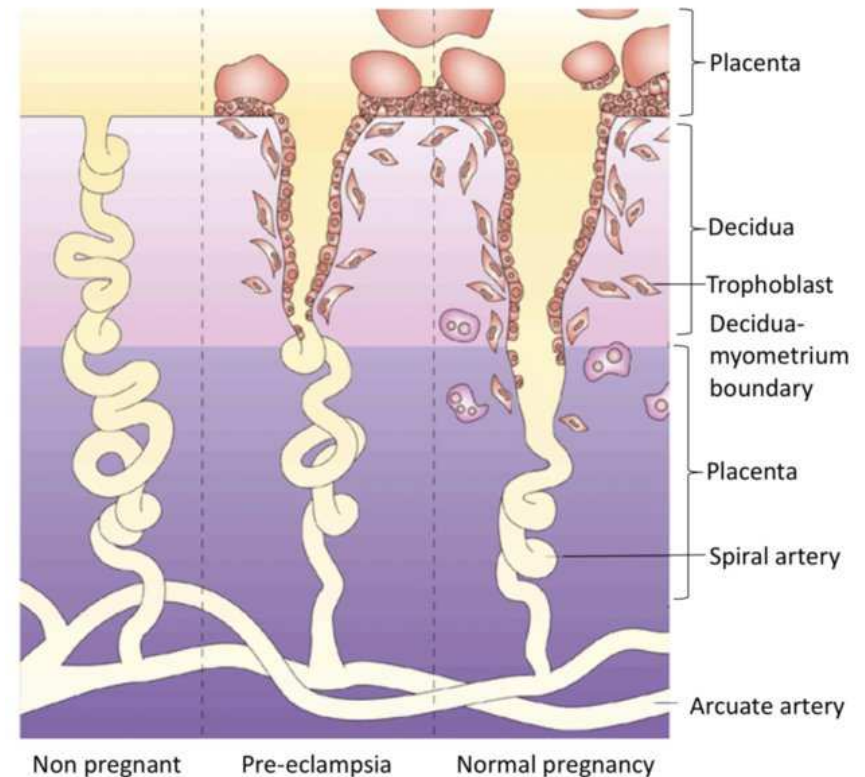
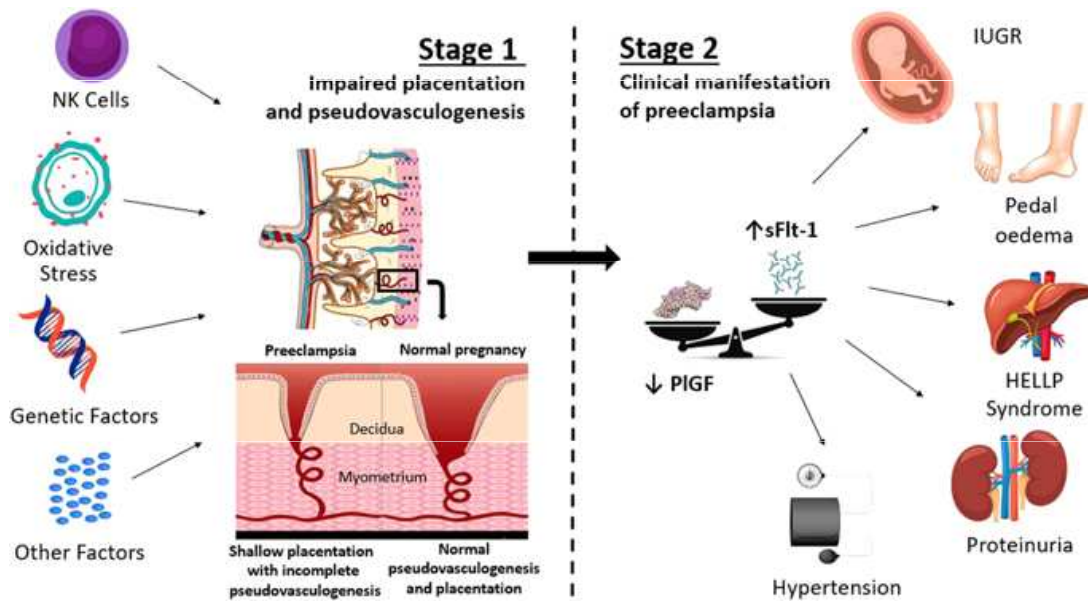
- Headache
- Seizure
- PRES

- ↑ LFTs
- Hepatic infarction

- Activated coagulation system
- Thrombocytopenia

Elizabeth Phipps, Devika Prasanna,
Wunnie Brima and Belinda Jim
CJASN June 2016, 11 (6) 1102-1113; DOI:
<https://doi.org/10.2215/CJN.12081115>

Patofysiologie preeklampsie - II



[Aspirin in the prevention of preeclampsia: the conundrum of how, who and when.](#)

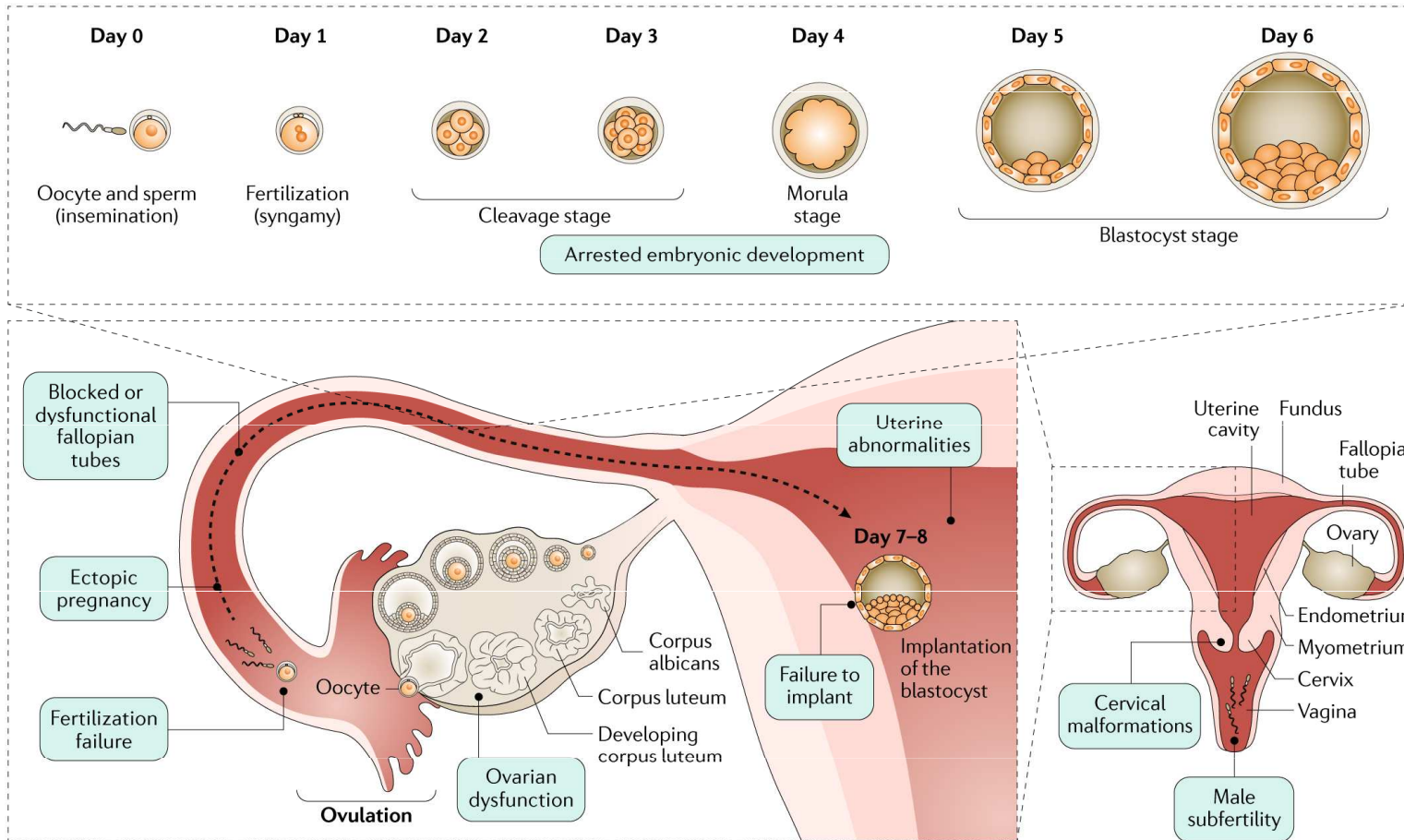
Shanmugalingam R, Hennessy A, Makris A.

J Hum Hypertens. 2019 Jan;33(1):1-9. doi: 10.1038/s41371-018-0113-7.

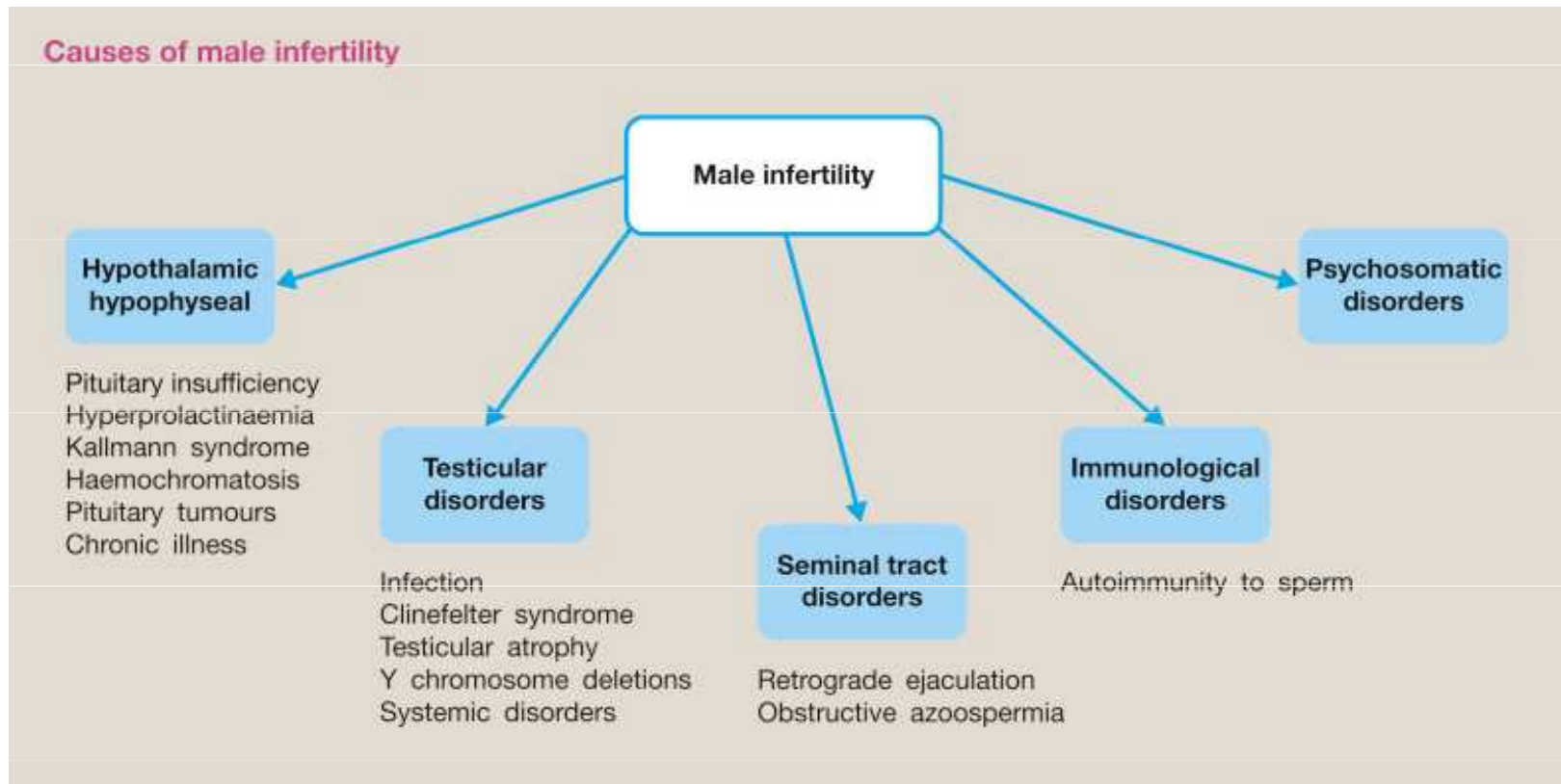
Lina Bergman, Cerebral biomarkers in women with preeclampsia

October 2017 DOI: [10.13140/RG.2.2.30083.81445](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.30083.81445)

Patofyziologie poruch koncepcie – ženské faktory



Patofyziologie poruch koncepce – mužský faktor

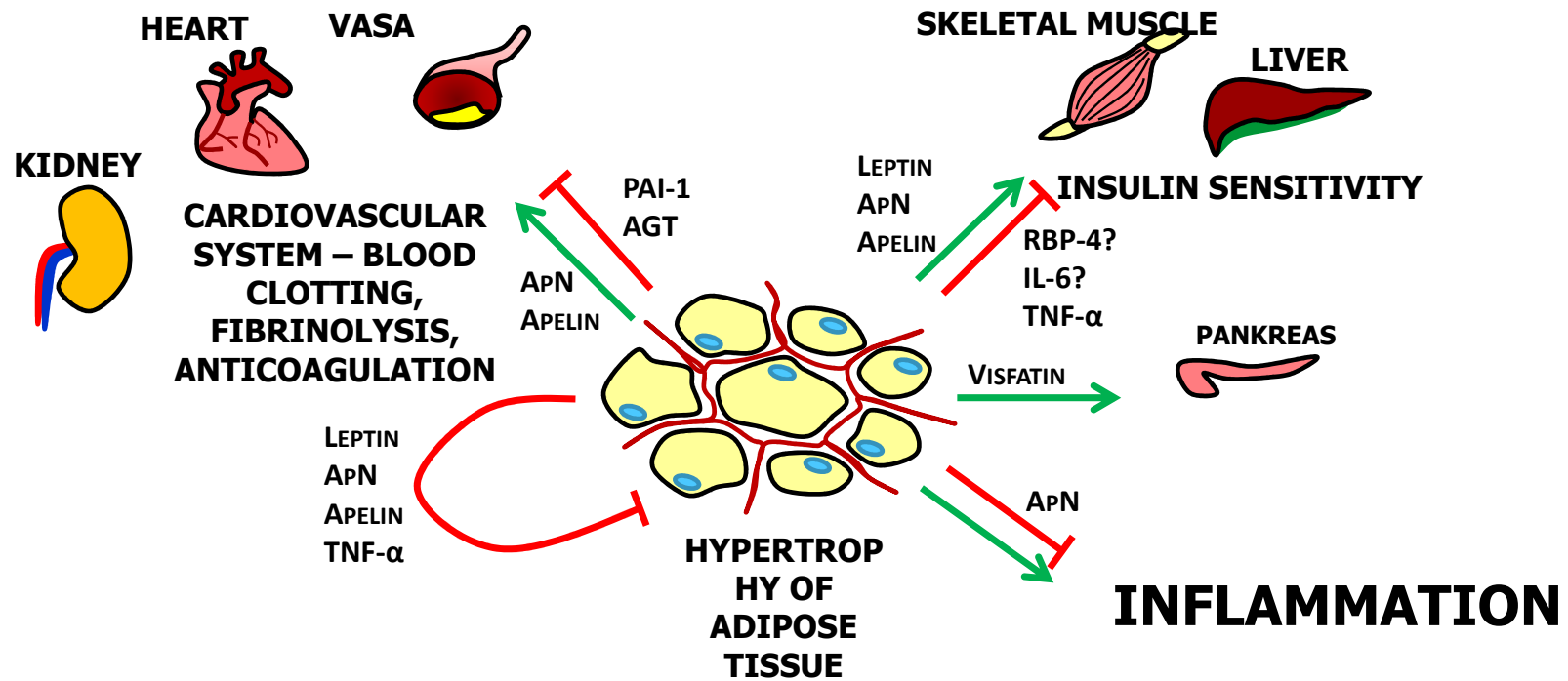


Úloha tukové tkáně v reprodukci

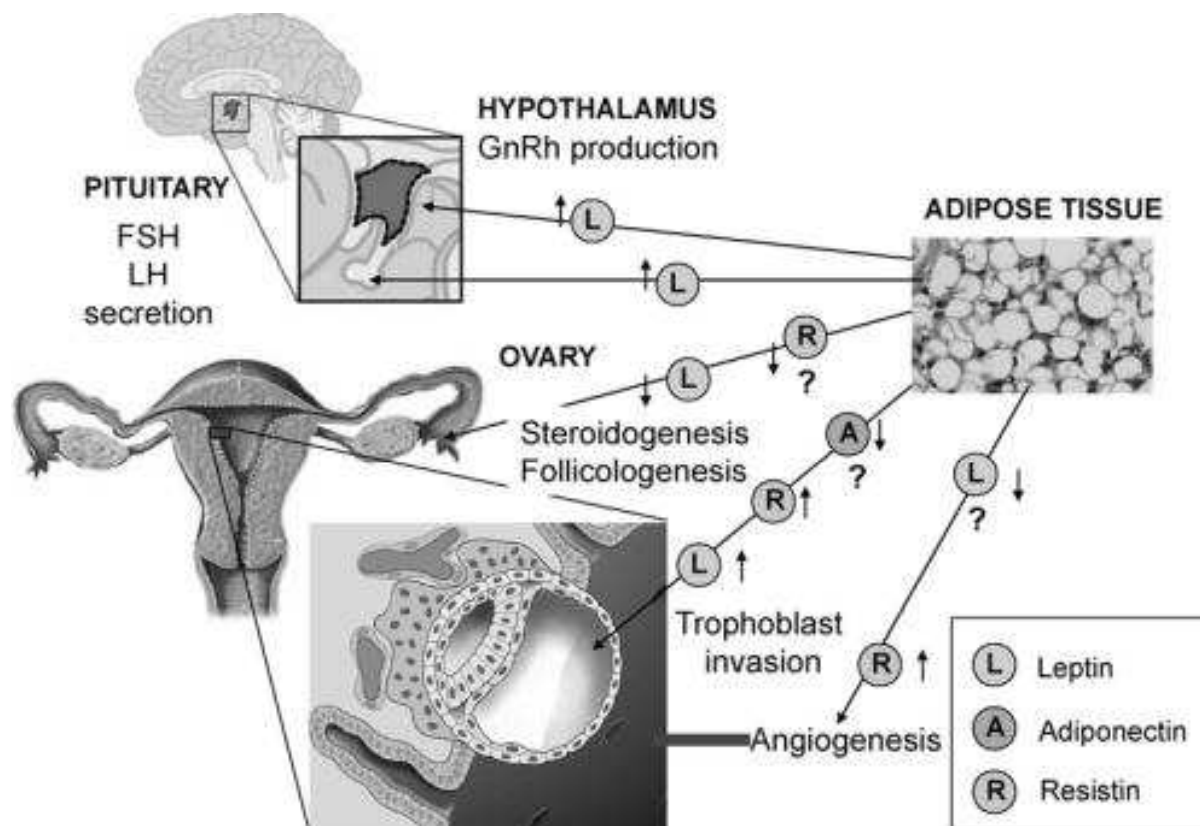
Bílá tuková tkáň (WAT)

Adipokiny:

- Terminology overlap with cytokines, also referred to as „adipocytokines“:
 - *sensu stricto definition*: „cytokines produced in WAT“
 - *sensu lato*: „various substances, including cytokines and hormones, produced in WAT“

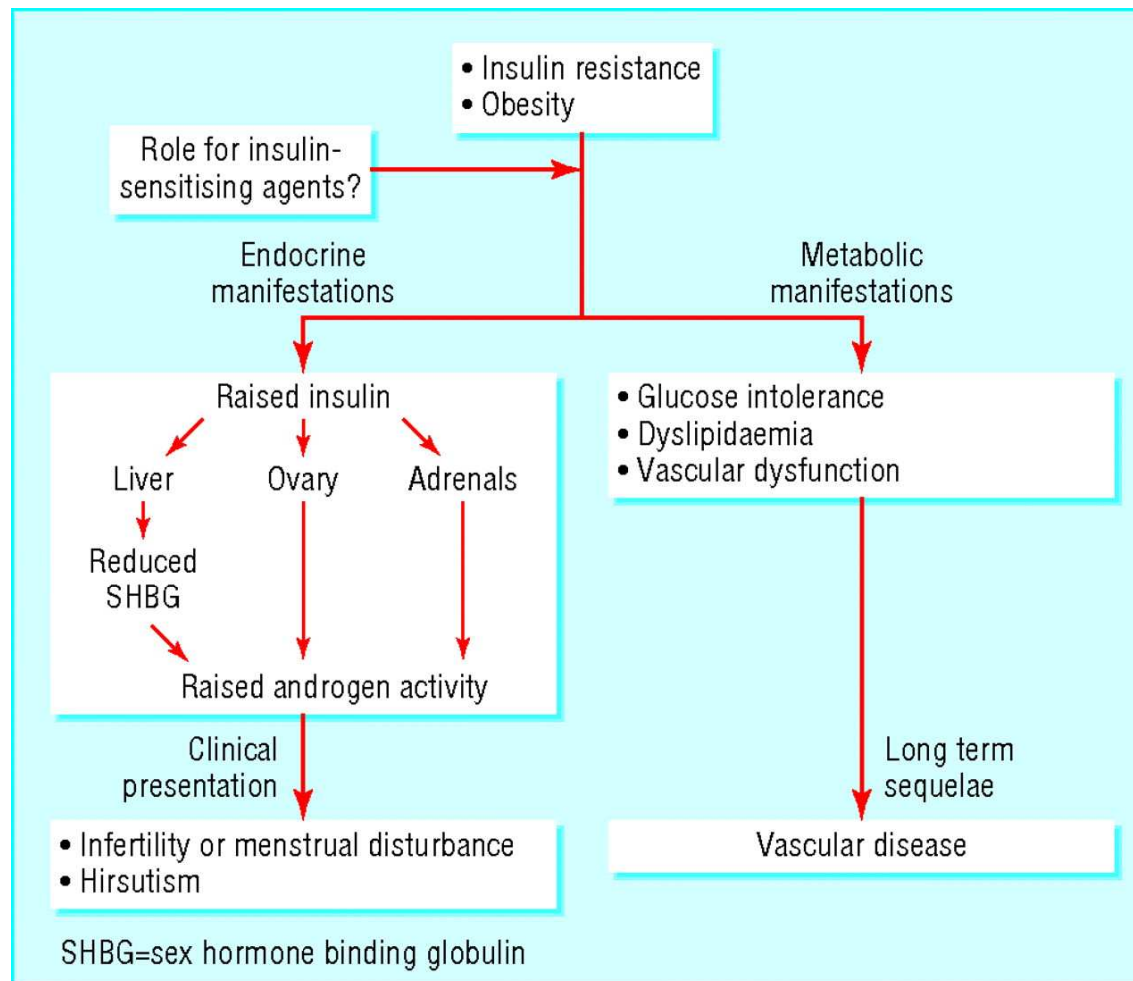


Známé účinky adipokinů v rámci řízení reprodukce u žen a v rámci rozvoje trofoblastu



Tersigni C. Obstet Gynecol Survey 2011

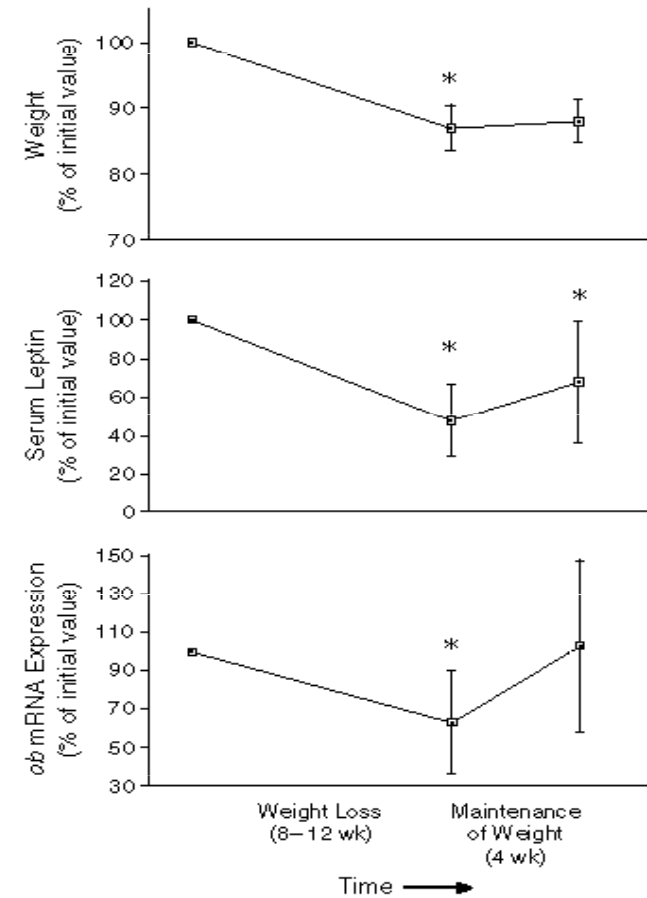
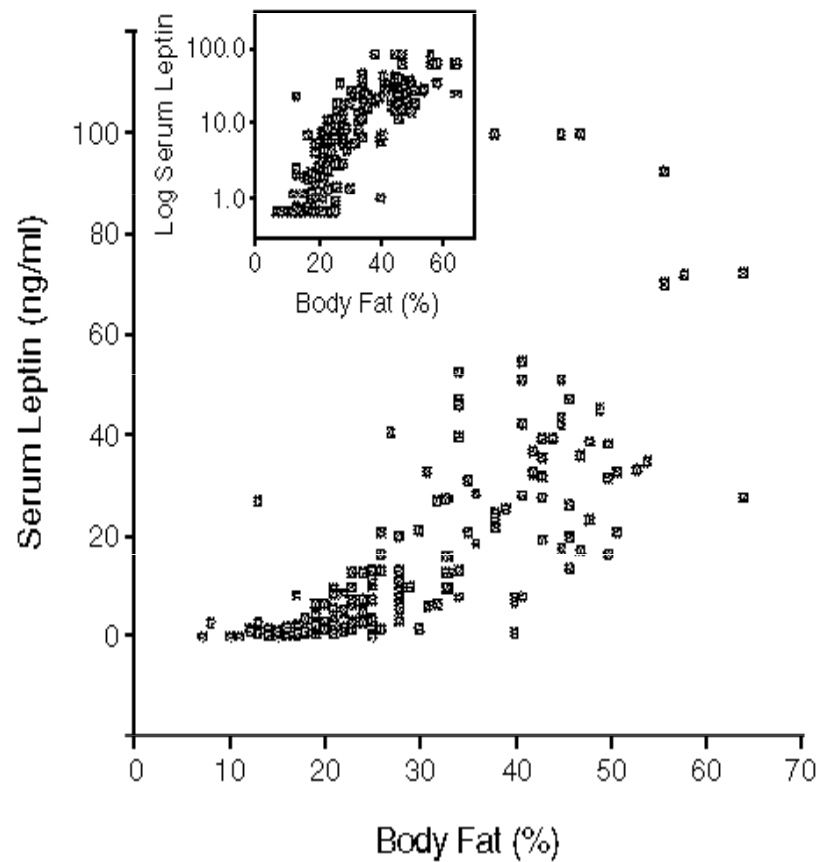
Známé účinky adipokinů v rámci obezity u žen



Ramsay, J. E et al. BMJ 2006

Sérové hladiny leptinu jako funkce % tělesného tuku

Considine RV. N Engl J Med 1996



Známé účinky adipokinů v rámci řízení reprodukce u mužů



Hammoud A. Fertil Steril 2008

Děkuji za pozornost