

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

GUIDELINES EAU
PRO
LÉČBU
INFERTILITY

G.M. COLPI, T.B. HARGREAVE, G.K. PAPP, J.M. POMEROL, W. WEIDNER

OBSAH

ÚVOD	
1. ANDROLOGICKÉ VYŠETŘENÍ A SPERMATOLOGIE	48
1.1 Analýza ejakulátu	48
1.2 Pokročilé diagnostické spermatické testy	48
1.3 Andrologický stav	49
1.4 Literatura	49
2. GENETICKÉ PORUCHY U INFERTILITY	49
2.1 Chromozomální abnormality	49
2.2 Chromozomální abnormality spermií	49
2.3 Chromozomální abnormality pohlavních hormonů	49
2.4 Autozomální abnormality	49
2.5 Genetické defekty	49
2.6 Mutace cystické fibrózy a mužská neplodnost	50
2.7 Unilaterální či bilaterální absence nebo abnormality chámovodu a renální anomálie	52
2.8 Neznámé genetické poruchy	52
2.9 Genetické poradenství a ICSI	53
2.10 Závěr	53
2.11 Literatura	53
3. PRIMÁRNÍ SPERMATOGENNÍ SELHÁNÍ	54
3.1 Definice	54
3.2 Příčiny vzniku	54
3.3 Testikulární morfolgie	54
3.4 Techniky biopsie	55
3.5 Léčba	56
3.6 Techniky TESE	56
3.7 ICSI se zmraženými testikulárními spermatozoy	57
3.8 TESA a ICSI u Klínefelterova syndromu	57
3.9 Testikulární injekce spermatid v kombinaci s ICSI	57
3.10 Závěr	57
3.11 Literatura	57
4. OBSTRUKČNÍ AZOSPERMIE	59
4.1 Definice	59
4.2 Klasifikace	59
4.3 Diagnostika	60
4.4 Léčba	61
4.5 Závěr	61
4.6 Literatura	62
5. VAZEKTOMIE A ZRUŠENÍ VAZEKTOMIE	62
5.1 Závěr	63
5.2 Zrušení vazektomie	63
5.3 Literatura	63
6. SPECIÁLNÍ PROBLÉMY V LÉČBĚ MUŽSKÉ INFERTILITY	63
6.1 Varikokéla	63
6.1.1 Úvod	63
6.1.2 Klasifikace	63
6.1.3 Diagnóza	64
6.1.4 Základní úvahy	64
6.1.5 Léčba	64
6.1.6 Závěr	64
6.1.7 Doporučení	64
6.1.8 Literatura	64
6.2 Hypogonadismus	65
6.2.1 Úvod	65
6.2.2 Hypogonadotropický hypogonadismus	66
6.2.3 Hypergonadotropický hypogonadismus	66
6.2.4 Závěr	66
6.2.5 Literatura	66
6.3 Kryptorchismus	66
6.3.1 Vliv na infertilitu	66
6.3.2 Literatura	67
7. IDIOPATICKÁ OLIGOASTENOTERATOZOOSPERMIE	67
7.1 Úvod	67
7.2 Diagnóza	67
7.3 Léčba	67
7.4 Závěr	68
7.5 Literatura	68
8. MOČOPOHLAVNÍ INFEKCE A NARUŠENÁ MUŽSKÁ PLODNOST	69
8.1 Uretritida a prostatitida	69
8.1.1 Úvod	69
8.1.2 Uretritida	69
8.1.3 Prostatitida	69
8.1.4 Terapie	70
8.1.5 Závěr	71
8.1.6 Literatura	71
8.2 Orchitida a epididymitida	72
8.2.1 Orchitida	72
8.2.2 Epididymitida	72
8.2.3 Literatura	73
9. PORUCHY EJAKULACE	73
9.1 Definice	73
9.2 Klasifikace a příčina vzniku	73
9.3 Diagnóza	74
9.4 Léčba	75
9.5 Závěr	76
9.6 Literatura	76
10. ZKRATKY POUŽITÉ V TEXTU	76

ÚVOD

Následující *guidelines* jsou zaměřeny na poskytnutí konsekvantního pohledu na speciální témata v urologické andrologii, která Skupina pro infertilitu EAU sledává klíčovými body v běžné praxi urologů, zabývajících se problémem infertility. Tato témata odrážejí kritiku a ohlas naší literatury, diskuse o kladech a záporech, a závěrečná doporučení skupiny našich expertů se speciálním zaměřením na odlišné národní postoje a klinickou praxi v evropských zemích.

Skupina pro infertilitu EAU si je vědoma, že zejména infertilitu je nutno posuzovat jako samostatný interdisciplinární obor, jehož prvotním cílem v klinické praxi

je dosažení otcovství u neplodných párů. Tento postoj naznačuje důležitost spolupráce s ne-urology ve všech oblastech neplodnosti v běžné praxi, a znalost jiných *guidelines*, vydávaných uznávanými autoritami, jako jsou WHO, ESHRE *Andrology Special Interest Group* a Evropská andrologická akademie (*European Academy of Andrology*). Skupina pro infertilitu, akceptující tato doporučení, je přesvědčena, že její *guidelines* pomohou evropským urologům v interdisciplinární situaci, v níž se nalézají, se zaměřit na své odborné dovednosti a znalosti a lépe porozumět tomu, co má přinést léčba pacientovi i celému páru.

W Weidner (předseda)

1. ANDROLOGICKÉ VYŠETŘOVÁNÍ A SPERMATOLOGIE

1.1 Analýza ejakulátu

Analýza ejakulátu je standardizována Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a zdokonalována pokračující prací a publikováním v *Laboratory Manual for Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction*, který doznal již 4. vydání [1]. Moderní spermatické by se měla řídit těmito *guidelines* bez výjimky.

1.2 Pokročilé diagnostické spermatické testy

Computer-assisted sperm analysis (Analýza spermogramu provedená pomocí po-

čítače) (CASA), *acrosome reaction tests*, *zona-free hamster egg penetration tests* a *sperm-zona pellucida bindings tests* nejsou zahrnuty v těchto *guidelines*, ale jsou diskutovány s ohledem na důležitost a klinickou významnost [2]. Pro dané diagnostické situace je naprosto nezbytné kritické hodnocení těchto specializovaných testů používajících standardizované laboratorní techniky.

1.3 Andrologický stav

Hodnocení andrologického stavu musí zvážit návrhy pro standardizované vyšetřování, diagnózu a řešení neplodného muže, vytvořené WHO [3], a tak zahrnout do tohoto interdisciplinárního pole reprodukční medicíny medicínu založenou na důkazech.

1.4 Literatura

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th edition, Cambridge, Cambridge University Press, 1999.
2. ESHRE Andrology Special Interest Group. Consensus workshop on advanced diagnostic andrology techniques. Hum Reprod 1996; 11:1463-1479.
3. World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge, Cambridge University Press, 2000.

2. GENETICKÉ PORUCHY U INFERTILITY¹

Znalost genetických abnormalit u infertility je nezbytná pro každého urologa zabývajícího se andrologií.

2.1 Chromozomální abnormality

V přehledu údajů, shromážděných z 11 publikací a zahrnujících 9 766 neplodných mužů, představovala incidence chromozomálních abnormalit 5,8 % [1]. V těchto případech tvořily abnormality pohlavního chromozomu 4,2 % a autozomální abnormality 1,5 %. Pro srovnání, incidence abnormalit v údajích, shromážděných ze 3 sérií čítajících 94 465 novorozenců mužského pohlaví, představovala 0,38 %, ze kterých 131 (0,14%) tvořily abnormality pohlavního chromozomu a 232 (0,25 %) autozomální abnormality [2]. Možnost výskytu abnormalit narůstá se zvyšující se závažností zhoršené spermatogeneze [1,3]. Metodami *in vitro* oplodnění (IVF) a intracytoplazmatické injekce spermií (ICSI) je nyní možné poskytnout mužům s velmi nízkou kvalitou spermatu velkou šanci otcovství (viz níže 7. idiopatická oligoastenoteratozoospermie).

Standardní analýza karyotypu by měla být nabídnuta všem mužům s poškozenou spermatogenezí hledajícím léčbu neplodnosti pomocí IVF/ICSI.

¹s přispěním Ch. Goska, oddělení urologie, Western General Hospital Edinburgh, Spojené království (UK)

2.2 Abnormality chromozomu spermie

Analýza multibarevné fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) umožňuje vyšetřit populaci spermií z pohledu normální chromozomové výbavy. Studie používající FISH odhalila zvýšenou frekvenci aneuploidie, zejména u pohlavního chromozomu [4].

FISH analýza spermatozoí zůstává zatím v oblasti vědeckého výzkumu, ale měla by být doporučována, zejména k hodnocení populace spermatozoí u mužů s definovaným andrologickým stavem.

2.3 Abnormality pohlavního chromozomu

Klinefelterův syndrom a varianty (46,XY; 47,XXY; 47,XXY mozaiky)

Klinefelterův syndrom je nejčastější abnormalitou pohlavních chromozomů. Shromážděné údaje z cytogenetické analýzy 9 766 novorozenců ukazují, že byl přítomen u 66 (0,07 %) fenotypových novorozenců mužského pohlaví [2]. Dospělí muži trpící Klinefelterovým syndromem mají malá varlata postrádající zárodečné buňky. Fenotyp se může lišit od muže s normálními znaky virilizace až po muže se znaky androgenní nedostatečnosti, zahrnující výskyt ženského ochlupení, omezené tělesné ochlupení a dlouhé paže i dolní končetiny v důsledku pozdního uzavření epifyzy.

Funkce Leydigových buněk je u mužů s Klinefelterovým syndromem obvykle zhoršena [5]. Hladina testosteronu může být normální nebo nízká, hladina estradiolu normální nebo zvýšená a hodnota hormonu stimulujícího folikuly (FSH) je zvýšená. Navzdory nízkým hodnotám testosteronu je libido překvapivě normální, ale v průběhu stárnutí může být zapotřebí substituce androgenů.

U mužů s Klinefelterovým syndromem a mozaikou 46,XY, 47,XXY je produkce spermií a výskyt zárodečných buněk různý. Předimplantační FISH analýzy buněk z embryí se používá k potvrzení normality [6]. U mužů s Klinefelterovým syndromem byla zaznamenána produkce 24,XY spermií u 0,9 % a 2,1 % [7,8] a u mužů se somatickým karyotypem 47,XXY byla zaznamenána u 1,36–25 % mužů [9-13]. To by znamenalo, že některé 47,XXY buňky

jsou schopné dosáhnout meiózy a produkovat zralá spermatozoa. Ovšem naopak není známo, zda haploidní spermie u pacientů s Klinefelterovým syndromem jsou vždy výsledkem klonů normálních buněk v mozaice, nebo zda za jistých okolností nejsou některé 47,XXY mužské zárodečné buňky životaschopné a schopné produkce haploidních spermií.

Pacienti s Klinefelterovým syndromem produkují se zvýšenou pravděpodobností spermatozoa 47,XXY. Pokud je prováděno IVF/ICSI, měla by být použita preimplantační diagnóza, a pokud není možná, tak amniocentéza a analýza karyotypu. Embrya s Klinefelterovým syndromem by se neměla používat k implantaci.

Muži s Klinefelterovým syndromem mají v průběhu stárnutí riziko vzniku androgenní nedostatečnosti a může být zapotřebí hormonální substituce.

Pro všechny pacienty s Klinefelterovým syndromem, kteří prodělali testikulární biopsii pro získání spermií, je z endokrinologického pohledu důležité dlouhodobé sledování.

2.4 Autozomální abnormality

Muži s autozomálním defektem mohou žádat o léčbu infertility zahrnující IVF/ICSI. V těchto případech se požaduje genetické poradenství.

Genetické poradenství by mělo být nabídnuto všem párům, v nichž je muž nositelem autozomální karyotypové abnormality. V případě konfliktu mezi přáním páru a zájmem budoucího dítěte je eticky správné terapii odmítnout. Nejlepším řešením je rozhodnout o terapii společně s párem a poskytnout mu kompletní informace o genetickém nebezpečí.

2.5 Genetické defekty

Na chromozom X vázané genetické poruchy a mužská fertilita

Muž má pouze jeden X chromozom. To znamená, že recesivní porucha vázaná na chromozom X se projeví u mužů a tento defekt se přeneše na jejich dcery, nikoliv syny.

Kallmanův syndrom

Nejobvyklejší poruchou vázanou na chromozom X v oblasti infertility je Kallmanův syndrom. Predominantní forma je recesivní vázaná na chromozom X recesivní způsobená mutací na KALIG-1 genu na Xp 22,3 [14]. Méně častější formy Kallmanova syndromu zahrnují autozomálně

dominantní formu [15]. Pacienti s Kallmanovým syndromem mají hypogonadotropický hypogonadismus a mohou mít ostatní klinické znaky, zahrnující anosmii, obličejovou asymetrii, rozštěpené patro, barvoslepost, hluchotu, nesestouplá varlata a renální abnormality. Je důležité zmínit, že někteří pacienti s Kallmanovým syndromem mají izolovanou gonadotropní nedostatečnost bez jakýchkoliv dalších fenotypových abnormalit. Tito pacienti mohou představovat *de novo* infertilitu, a mohou být úspěšně léčeni hormonální substituční terapií.

Androgenní necitlivost: Reifensteinův syndrom

Vzácná porucha androgenní necitlivosti se může nejdříve projevit neplodností. Tento stav má na chromozom X vázaný recesivně vrozený defekt v androgenním receptoru genu umístěném na Xq 11-12. Fenotypy se velmi liší, od celkové testikulární feminizace k zjevně normálnímu infertilnímu muži, přestože druhý případ je vzácný. Strukturované genetické pátrání po androgenní nedostatečnosti mezi muži s vysokou hladinou testosteronu a nízkým počtem spermií s použitím technologií *base pair mismatch analysis* neodhalil žádné případy [16]. Bylo zaznamenáno několik *de novo* mutací androgenního receptoru, ale ve všech případech byly tyto spojeny se zjevnými genitálními abnormalitami jako třeba hypospadiem. Souhrnem lze konstatovat, že androgenní necitlivost u neplodných mužů bez genitálních abnormalit je velmi vzácná.

Ostatní poruchy vázané na chromozom X

Byl popsán případ azoospermatického muže s bioticky prokázanou zástavou spermatogeneze, se submikroskopickým intersticiálním chyběním na pseudoautosomální oblasti Xp ve vzorcích periferní krve a kožních fibroblastů.

Ostatní genetická a chromozomální vyšetření byla zcela normální, včetně sondování Yq oblasti [17]. Jsou zaznamenány případy 2 mužů s azoospermií a autozomálními delecemi chromozomu X [18].

Poruchy vázané na chromozom X, které nejsou spojené s mužskou infertilitou

Několik vzácných poruch vázaných na chromozom X není spojeno s infertilitou. Pokud jsou recesivní, objevují se u novorozenců mužského pohlaví, ale přeskakují několik generací, proto je

důležitá rodinná anamnéza. Příklady takových poruch zahrnují:

- *Retinis pigmentosa* - porucha, kterou trpí jeden člověk ze 3 000, může být recesivní nebo dominantní a způsobuje zhoršení zraku [19]
- *Chronické granulomatózní onemocnění (CGD)*, predisponuje k vážným bakteriálním a houbovitým infekcím [20]
- *Menkesův syndrom* - recesivní na chromozomu X vázaná porucha metabolismu mědi spojená s progresivními neurologickými symptomy [21]

Po odpovídajícím genetickém poradenství by pár měl dostat možnost výběru, zahrnující zhodnocení závažnosti jakékoliv poruchy, která by mohla nastat. Je vhodné navrhnout preimplantační určení pohlaví a nahrazení ženského embrya nebo amniocentézu a potrat.

Y geny a mužská infertilita

Bylo publikováno velké množství případů mikrodelece chromozomu Y (tab. 1) a je jasné, že i když se mikrodelece mohou objevovat u fertillní populace [22], jsou rozšířenější u infertillní populace. Mikrodelece se nalézají ve třech navzájem se nepřekrývajících oblastech chromozomu Y, AZF a-b-c [23]. Některé geny jsou popsány, například RBM, DAZ, DFFRY, DBY a XXX. Nejobvyklejší abnormalitou je mikrodelece v oblasti AZFc, která zahrnuje gen DAZ. Přesto neexistuje exaktní vztah mezi delecí DAZ a výskytem nebo absencí spermatogeneze.

Klinické důsledky mikrodelece chromozomu Y

Není zaznamenáno, že by muži s mikrodelecí měli jiné fenotypové abnormality než abnormální spermatogenezi [23,31,38]. Vzhledem k přítomnosti 1 chromozomu Y lze předpokládat, že se mikrodelece chromozomu Y přenese na potomka mužského pohlaví, i když u normální populace je to velmi vzácné, neboť bez ICSI léčby není pravděpodobné, že muži s nízkým počtem spermií budou otcí. Přesto bylo zaznamenáno 8 takových případů (tab. 2). Je potřeba více informací od dvojic otec/syn, v nichž má syn velmi nízký počet spermií, a také o výsledcích pokusů ICSI, při nichž byla použita spermatozoa mužů s mikrodelecí. Rovněž je zapotřebí dlouhodobé pozorování dětí mužského pohlaví.

Testování na Y mikrodelecí

Testování na mikrodelecí je nyní rozšířené, ale nedostatek standardizované metodo-

logie znesnadňuje přímo porovnat uváděné výsledky (tab. 1). Některá centra vyvinula *screeningové* metodologie [23,26,31,44].

Vzhledem k tomu, že neexistuje vzájemný vztah mezi histopatologií a delecí DAZ, je předčasné spoléhat se na detekci, používající specifické genové sondy, neboť to znemožní detekci významné části mužů s mikrodelecí.

Porovnáním výsledků z 28 evropských laboratoří se zjistilo, že použitím vysokého počtu primerů se nezlepšila přesnost výsledků. Vytváří se doporučení pro standardizaci [45].

Testování na mikrodelecí není nezbytné u mužů s obstrukční azoospermií, při níž se používá ICSI, neboť spermatogeneze by měla být normální. Pro muže s vážně poškozenou spermatogenezí je ovšem testování na mikrodelecí před ICSI žádoucí. Ačkoliv tyto muži a jejich potomci mužského pohlaví nemají jiné fenotypové abnormality než narušenou spermatogenezi, je rozumné brát v úvahu cenu a omezení současných testovacích metod a prodiskutovat je s dvojicí. Pokud je možné, testování by se mělo doporučovat a laboratoře by měly mít kvalitní kontrolní schémata.

Pokud si muž s mikrodelecí a jeho partnerka přejí přikročit k ICSI, je třeba zdůraznit, že mikrodelece se přenáší na syny, a ne na dcery. Je třeba zmínit, že dosud není známo, do jaké míry syn, který zdědí mikrodelecí, bude trpět infertilitou, přestože jsou důkazy, že velikost mikrodelece u synů může být větší než u jejich otců. Páru je možno sdělit, že nejsou žádné důkazy jiných zdravotních následků mikrodelece.

Autozomální defekty s vážnými fenotypovými abnormalitami i infertilitou

Existuje velký počet zděděných poruch s vážnými nebo velkými všeobecnými abnormalitami a infertilitou (tab. 3). O těchto pacientech lékaři vědí často již od dětství a jakýkoliv problém s neplodností je nutno řešit v kontextu s celkovou péčí o muže a se zvážením schopnosti muže a jeho partnerky pečovat o dítě, pokud by měla být léčba infertility úspěšná.

2.6 Mutace cystické fibrózy a mužská neplodnost

Cystická fibróza - neléčitelná autozomálně recesivní porucha, je nejběžnějším genetickým onemocněním bělochů; 4 % z nich

Tab. 1. Riziko úmrtí na karcinom prostaty do 15 let ve vztahu ke Gleason-skóre v době stanovení diagnózy u pacientů ve věku 55 – 74 let a s lokalizovaným onemocněním [17,18].

Literatura	Pozorování	Počet mužů	Počet s delecí	Procentuálně
Ma et al [24]	Vše různé Yq	různý	3 azoo-oligo	
Mallidis et al [25]	1 AZFc	16	5	3 %
Kent-First a Muallem [26]*	Multiplex STS všechny Yq	239	24	(18–22 %)
Kupker et al [27]	6 všechny Yq	80 oligo 40 azoo	0 3	7,5 % azoo
Kobayashi et al [28]		53	10	16 %
Najmabadi et al [29]	26 interval 6	16 fer. mužů 7 fer. žen 50 azoo 10 oligo 15 v. na. ch. X	0 0 10 1 0	20 % azoo 10 % oligo
Reijo et al [30]	83 všechny Yq	89 azoo	12	13 %
Reijo et al [30]	118 sond všechny Yq	35 oligozoo	2	5,7 %
Qureshi et al [31]	23 všechny Yq	51 azoo 38<5,0 oligo 11>5,0 oligo 80 plodných	4 4 0 0	8 % azoo 11 % < 5,0 oli
Foresta et al [32]		16 azoo 23< 5,0 oligo	5 6	31 % 26 %
Stuppia et al [33]	13 sond interval 6	33 azoo-oligo 10 normální		8 %
Vogt et al [23]	76 sond všechny Yq	370 azoo-oligo 200		3,2 %
Pryor et al [22]	85 sond všechny Yq	200 infertil 200 normální	14 4	7 % 2 %
Foresta et al [34]	15 sond všechny Yq	38 azoo-oligo 10 normální		37,5 % azoo 22,7 % oligo
Simoni et al [35]	4 sondy AZFa,b,c	168 azoo-oligo 86 normální		0 % normal 3 %
Girardi et al [36]	36 všechny Yq	160 neplodných 6 plodných		5 %
Stuppia et al [37]	27 interval 6	50 azoo-oligo 10 normální		14 %

Tab. 2. Přenos delece chromozomu Y z otce na syna.

Autoři	syn s chybějícím Y	otec s chybějícím Y	fenotyp
Kobayashi et al [28]	AZFc	AZFc	?
Vogt et al [23]	AZFc	AZFc	< 0,1 x 10 ⁶
Kent-First et al [39]	malé blízko AZFc malé blízko AZFc velké AZFc -AZFb	malé blízko AZFc nenalezeno nenalezeno	ICSI normální
Pryor et al [22]	sY153-sY267 sY207-sY272	sY153-sY267	0,3 x 10 ⁶
Stuppia et al [40]	AZFc	AZFc (menší)	< 2 x 10 ⁶
Mulhall et al [41]	probíhající těhotenství dvojčat	AZFc	ICSI
Silber et al [42]	2 probíhající těhotenství 2 probíhající 1 dvojčat AZFc	AZFc azoospermické AZFc oligospermické	TESE-ICSI ICSI
Kamischke et al [43]	AZFc	AZFc	ICSI normální

Tab. 3. Méně časté zděděné poruchy spojené s infertilitou a jiné změny fenotypu.

Porucha	Fenotyp	Genetický základ
Prader Willy syndrom	obezita, mentální retardace	delece 15q12 na otcovsky zděděném chromozomu
Bardet Biedle syndrom	obezita, mentální retardace, <i>retinis pigmentosa</i> , polydaktylie	autozomálně recesivní 16q21
Cerebrální ataxie a hypogonadotropický hypogonadismus	eunuchoidismus, poruchy chůze a řeči	autozomálně recesivní
Noonanův syndrom	malý vzrůst, kožní řasa na krku, kardiální a pulmonální abnormality, kryptorchidismus	autozomálně dominantní
Myotonická dystrofie	ubývání svalstva, testikulární atrofie, katarakta	autozomálně dominantní 19q13,3
Dominantní polycystické onemocnění ledvin	renální cysty, překážka způsobená epididymální cystou	autozomálně dominantní 16p13,3 a 4q
Nedostatečnost 5-alfa-reduktázy	perineální nebo skrotální hypospadiie, vaginální váček, nezralý ženský fenotyp	autozomálně recesivní

jsou nositelé genových mutací, zahrnujících gen transmembránového vodivého regulátoru (CFTR). Tento gen je umístěn na krátkém ramínku chromozomu 7 a kóduje membránový protein, který funguje jako iontový kanál, a také ovlivňuje tvorbu ejakulačních kanálků, semenného váčku, chámovodu, a periferních 2/3 nadvarlete. Vrozená bilaterální absence chámovodu (CBAVD) je spojená s mutacemi CFTR a trpí jí přibližně 2 % mužů s obstrukční azoospermii, kteří navštěvovali kliniku v Edinburgu [46]. Výskyt u mužů s obstrukční azoospermii se však v jednotlivých zemích liší.

Klinickou diagnózu chybějícího chámovodu je snadné přehlédnout, a proto by měli být všichni muži s azoospermii důkladně vyšetřeni k vyloučení CBAVD, zvláště ti s objemem ejakulátu $\leq 1,5$ ml a pH nižším než 7,0.

V současné době bylo zaznamenáno více než 400 mutací CFTR genu [47]. Je publikováno alespoň 17 sérií mužů s CBAVD, kteří byli testováni na různý počet mutací. Obecně platí, že čím víc mužů je testováno na mutace, tím vyšší potencionální podíl jich s nimi bude nalezeno. Proto je míra detekce vyšší v současných publikacích (70 – 81%) [46, 48-50] než v dřívějších zprávách (okolo 40 %). V přehledu publikované série 449 mužů s CBAVD byla u 244 mužů detekována Delta F508 mutace, R117H mutace u 54 mužů a W1282X mutace u 37 mužů; 63 jiných mutací bylo nalezeno u 1 až 9 mužů, ale nebyly testovány všechny mutace v sériích všech případů [51]. Zdá se, že čím více mutací je definováno a testováno, téměř u 100 % mužů s CBAVD budou mutace nalezeny. V současnosti není praktické testovat na všechny známé

mutace, neboť některé mají velmi nízký výskyt v určité populaci. Testování je obvykle omezeno na 20 – 30 mutací vyskytujících se nejčastěji v určité společnosti.

Mutace se nalézají v obou kopiích CFTR genu, ale u většiny mužů s CBAVD se nalézají pouze v 1 kopii. V některých pravděpodobně heterozygotních případech se může nacházet neznámá druhá mutace, ale je zde další zajímavý mechanismus. V 63 % z nich může být detekována varianta DNA-5t alela -v nekódované oblasti CFTR [52]. Je třeba dalších prací pro úplné porozumění genetiky CBAVD. Je pozoruhodné, že heterozygotní muži s CBAVD mají často mírné klinické znaky cystické fibrózy, tj. anamnézu plicních infekcí. Je proto velmi důležité sledovat děti narozené po ICSI, kde otec má CBAVD a je buď heterozygotní nebo homozygotní.

Pokud má muž CBAVD, je důležité testovat jeho i jeho partnerku na mutace cystické fibrózy. Pokud je žena také nosičem, musí být pár velmi opatrný ve zvažování, zda přistoupit k ICSI použitím manželova spermatu, neboť šance, že dítě bude mít cystickou fibrózu, je 25%, pokud je on heterozygotní, a 50%, pokud je on homozygotní. Pokud je partnerka negativní v testování známých mutací, pravděpodobnost, že bude nosičem neznámých mutací, je asi 0,4%. Za těchto okolností možnost, že její heterozygotní partner bude otcem dítěte s cystickou fibrózou, je asi 1 : 410.

2.7 Unilaterální nebo bilaterální absence nebo abnormalita chámovodu a renálních anomálií

Unilaterální absence chámovodu je obvykle spojená s ipsilaterální absencí ledviny [53] a zřejmě má různé genetické příčiny.

Muži s unilaterální absencí chámovodu jsou obvykle fertili a tento stav je obvykle odhalen jako vedlejší nález na vazektomické klinice.

Přesto u mužů s unilaterální absencí chámovodu mohou mutace cystické fibrózy tvořit základ stejných genetických onemocnění, jako u těch se skutečnou CBAVD. Navíc bylo zjištěno, že muži s bilaterální absencí chámovodu a renálními abnormalitami nemají CFTR abnormality [54].

Testy na mutace cystické fibrózy by měly být prováděny u mužů, kteří mají unilaterální absenci chámovodu a/nebo semenných váčků a normální ledviny nebo bilaterální absenci nebo bilaterální abnormalitu. Pokud jsou výsledky negativní a nebyla definována renální anatomie, stojí za to provést abdominální ultrazvuk. Nálezy se mohou pohybovat v rozsahu od unilaterální absence cév s ipsilaterální absencí ledviny k bilaterálním cévním abnormalitám a renálním abnormalitám, jako pánevní dystopie ledviny.

2.8 Neznámé genetické poruchy

ICSI se nyní používá k umožnění otcovství mužům s vážně poškozenou spermatogenezí v situacích, které byly dříve považovány za beznadějně a v nichž se dá získat pouze málo spermatozoí. Toto vedlo k obavám, že se děti narodí s abnormalitou plodu, neboť obejitím selektivních procesů ženského genitálního ustrojí je umožněno oplodnit vajíčko defektní spermií, která by toho jinak nebyla schopna. Je proto velmi uklidňující, že sesbírané statistiky plodových abnormalit z ICSI center neindikují žádný vzestup vrozených malformací v porovnání s normální populací. Indikace ICSI se však neustále rozšiřují

a zahrnují oplodnění druhy nezralých spermií. Bude obzvláště důležité sledovat míru výskytu plodových abnormalit s detailní podskupinovou analýzou dle klinické a molekulární diagnózy otce.

2.9 Genetické poradenství a ICSI

Nejlepším počátečním krokem je podat páru kompletní informace o rizicích pro jejich dítě, aby se mohli lépe rozhodnout, zda k ICSI přistoupit, nebo ne.

Přesto v situacích, kdy jsou oba partneři nositeli defektů (tj. mutace cystické fibrózy), je až 50% pravděpodobnost narození dítěte s cystickou fibrózou a častým úmrtím po řadě let spojených s nemocemi. Mnoho kliniků a zaměstnanců klinik, zabývajících se infertilitou, mohou mít pocit, že jejich povinnost péče o budoucí dítě a zájmy společnosti převáží přání samotného páru, a že není etické k léčbě přistoupit. Pokud dojde ke konfliktu, jenž není možno vyřešit dohodou, zájmy budoucího dítěte obvykle mají přednost před zájmy páru. Navíc pár musí zvážit preimplantační diagnózu a nahrazení pouze normálních embryí.

2.10 Závěr

Nové porozumění genetickému základu infertility a příchod ICSI si vyžaduje dobré pochopení genetiky kliniky a veřejnosti. Pokroky v diagnóze umožní identifikovat genetický základ více poruch a snadněji a levněji diagnostikovat známé poruchy, z nichž pro některé bude proveditelná genová terapie.

2.11 Literatura

- Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998; 70: 397-411.
- van Assche EV, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996; 11 (Suppl 4): 1-24.
- Chandley AC. Chromosomes; in Hargreave TB (ed): *Male Infertility*. London, Springer, 1994: 149-164.
- Martin RH. The risk of chromosomal abnormalities following ICSI. *Hum Reprod* 1996; 11: 924-925.
- Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol Oxf* 1975; 4: 399-411.
- Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, Van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod* 1996; 11: 1644-1649.
- Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Usson Y, Cozzi J, Pelletier R, Séle B. Increased incidence of hyperhaploid 24 XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet* 1996; 97:171-175.
- Martini E, Geraedts JPM, Liebaers I, Land JA, Capitanio GL, Ramaekers FC, Hopman AH. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod* 1996; 11: 1638-1643.
- Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, Pelletier R, Benitz V, Jalbert H, Séle B. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet* 1994; 93: 32-34.
- Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, Engel W, Schmid M. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet* 1997; 99: 474-477.
- Estop AM, Munne S, Cieply KM, Vandermark KK, Lamb AN, Fisch H. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod* 1998; 13:124-127.
- Forests C, Galeazzi C, Bettella A, Stella M, Scandellari C. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 203-205.
- Hennebicq S, Pelletier R, Rousseaux S, Séle B. Segregation of sex chromosomes in a Klinefelter patient [47,XXY]. *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1999; 14: 66.
- Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardovi B, Tonlorenzi R, Carrozzo R, Maestrini E, Pieretti M, Taillon-Miller P et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal pathfinding molecules. *Nature* 1991; 353: 529-536.
- Santen RJ, Paulsen CA. Hypogonadotropic Eunuchoidism. 1. Clinical study of the Mode of Inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 47-54.
- Tincello DG, Saunders PT, Hargreave TB. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 941-943.
- Gonialves J, McElreavey K, Carreiro H, Vale F, Marques R, Simho L, Boieiro F, Fellows M, Lavinha J. An azoospermic man with a submicroscopic interstitial deletion on the Xp pseudoautosomal region. *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1996; 11:158-159.
- Gabriel-Robez O, Rumpel Y, Ratomponirina C, Petit C, Levilliers J, Croquette MF, Couturier J. Deletion of the pseudoautosomal region and lack of sex-chromosome pairing at pachytene in two infertile men carrying an X,Y translocation. *Cytogenet Cell Genet* 1990; 54: 38-42.
- Humphries P, Farrar GJ, Kenna P, McWilliam P. Retinitis pigmentosa: genetic mapping in X-linked and autosomal forms of the disease. *Clin Genet* 1990; 38:1-13.
- Dinauer MC, Orkin SH. Chronic granulomatous disease. *Molecular genetics. Hematol Oncol Clin North Am* 1988; 2: 225-240.
- Horn N, Tonnesen T, Turner Z. Menkes disease: an X-linked neurological disorder of the copper metabolism. *Brain Pathol* 1992; 2: 351-362.
- Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *New Engl J Med* 1997; 336: 534-539.
- Vogt P, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Kahn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartmann M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Grove HJ, Jung A, Engel W, Haidl G. Human Y chromosome azoospermic factors AZF mapped to different regions in Y11. *Hum Mol Genet* 1996; 5:933-943.
- Ma K, Sharkey A, Kirsch S, Vogt P, Keil R, Hargreave TB, McBeath S, Chandley AC. Towards the molecular localisation of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 29-33.
- Mallidis C, Loveland K, Najmabadi H, McLaughlin R, Baker G, Bhasin S, de Kretser DM. The incidence of the deleted in azoospermia gene in infertile men. *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1996; 11: 56-57.
- Kent-First M, Muallem A. Development of a large highly diagnostic panel of multiplexed sequence tagged sites (STSs) which cover key regions on human Yq: its application in fertile and infertile (azoospermic and oligozoospermic) populations. *Proceedings of the second international workshop on the Y chromosome*. Organised by the National Institutes of Health USA and Human genome organisation, Medical Research Council, UK. Asilomar Conference Centre, Pacific Grove, California, Sept 17-20, 1995; 24-25.
- Kúpker W, Ludwig M, Hahn K, Al-Hasani S, Montzka P, Felberbaum R, Sturm R, Yilmaz A, Diedrich K. Prevalence of microdeletions in the azoospermia factor region of the Y chromosome in cases of azoospermia and severe oligoasthenoteratozoospermia. *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1996; 11: 57.
- Kobayashi K, Mizuno K, Hida A, Komaki R, Tomita K, Matsushita I, Namiki M, Iwamoto T, Tamura S, Minowada et al. PCR analysis of the Y chromosome long arm in azoospermic patients - evidence for a second locus required for spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1965-1967.
- Najmabadi H, Huang V, Yen P, Subbarao MN, Bhasin D, Banaag L, Naseeruddin S, de Kretser DM, Baker HW, McLachlan RI et al. Substantial prevalence of microdeletions of the Y chromosome in infertile men with idiopathic azoospermia and oligozoospermia detected using a sequence-tagged site-based mapping strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1347-1352.
- Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, Page DC. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y-chromosome. *Lancet* 1996; 347:1290-1293.
- Qureshi SJ, Ross AR, Ma K, Cooke HJ, Intyre MA, Chandley AC, Hargreave TB. Polymerase chain reaction screening for Y chromosome microdeletions: a first step towards the diagnosis of genetically determined spermatogenic failure in men. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 775-779.
- Forests C, Rossato M, Garolla A, Ferlin A. Male infertility and ICSI : are there any limits? *Hum Reprod* 1996; 11: 2347-2348.
- Stuppia L, Mastropianico G, Calabrese G, Peila R, Tenaglia R, Palka G. Microdeletions in interval 6 of the Y chromosome detected by STS-PCR in 6 of 33 patients with idiopathic oligo- or azoospermia. *Cytogenet Cell Genet* 1996; 72: 155-158.
- Forests C, Ferlin A, Garolla A, Rossato M, Barbaux S, De Bortoli A. Y chromosome deletions in idiopathic severe testiculopathies. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1075-1080.

35. Simoni M, Gromoll J, Dworniczak B, Rolf C, Abshagen K, Kamischke A, Carani C, Meschede D, Behre HM, Horst J, Nieschlag E. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (Deleted in AZoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril* 1997; 67: 542-547.

36. Girardi SK, Mielnik A, Schlegel PN. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. *Hum Reprod* 1997; 12: 1635-1641.

37. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, Franchi PG, Morizio E, Bombieri C, Mingarelli R, Sforza V, Frajere G, Tenaglia R, Palka G. A quarter of men with idiopathic oligo-azospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yg11. *Hum Genet* 1998; 102: 566-570.

38. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, Rozen S, Jaffe T, Straus D, Hovatta O et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995; 10: 383-393.

39. Kent-First MG, Kol S, Muallem A, Blazer S, Itskovitz-Eldon J. Infertility in intracytoplasmic sperm injection-derived sons. *Lancet* 1996; 348: 332.

40. Stuppia L, Gatta V, Mastroprimiano G. Clustering of Y-chromosome deletions in subinterval E of interval 6 supports the existence of an oligozoospermia critical region outside the DAZ gene. *J Med Genet* 1997; 34: 881-883.

41. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, Brown L, Page D, Carson R, Oates RD. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 503-508.

42. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, Page DC. Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1998; 13: 3332-3337.

43. Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. *Hum Reprod* 1999; 14: 2320-2322.

44. Henegariu O, Hirschmann P, Kilian K, Kirsch S, Lengauer C, Maiwald R, Mielke K, Vogt P. Rapid screening of the Y chromosome in idiopathic sterile men, diagnostic for deletions in AZF, a genetic Y factor expressed during spermatogenesis. *Andrologia* 1994; 26: 97-106.

45. Simoni M, Nieschlag E. Molecular diagnostics of Y chromosomal microdeletions: the international quality control programme of the European Academy of Andrology. *Hum Reprod* (Abstract Book 1) 1999; 14: 92-93.

46. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, Hargreave TB. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol* 1997; 79: 74-77.

47. Dean M, Santis G. Heterogeneity in the severity of cystic fibrosis and the role of CFTR gene mutations. *Hum Genet* 1994; 93: 364-368.

48. Tournaye H, Devroey P, Liu J, Nagy Z, Lissens W, Van Steirteghem A. Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: a new effective approach to infertility as a result of congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1994; 61: 1045-1051.

49. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl* 1994; 15:1-8.

50. Mercier B, Verlingue C, Lissens W, Silber SJ, Novelli G, Bonduelle M, Audrezet MP, Ferec C. Is congenital bilateral absence of vas deferens a primary form of cystic fibrosis? Analyses of the CFTR gene in 67 patients. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 272-277.

51. De Braekeleer M, Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 669-677.

52. Chilton M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz Romero J, Verlingue C, Claustres M et al. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med* 1995; 332:1475-1480.

53. Drake MJ, Quinn FM. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol* 1996; 77: 756-757.

54. Augarten A, Yahav Y, Kerem BS, Halle D, Laufer J, Szeinberg A, Dor J, Mashaiach S, Gazit E, Madgar I. Congenital bilateral absence of the vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet* 1994; 344: 1473-1474.

3. PRIMÁRNÍ SELHÁNÍ SPERMATOGENEZE

3.1 Definice

Primární selhání spermatogeneze je definováno jako jakákoliv porucha spermatogeneze způsobená jinými příčinami nežli onemocněním hypotalamu a podvěsku mozkového.

Vážné formy primárního selhání spermatogeneze, mající různé příčiny vzniku, jsou klinicky prezentovány jako neobstrukční azoospermie.

Rozšíření azoospermie v normální populaci se odhaduje na 2 % [1]. Incidence na klinice mužské infertility se pohybuje mezi 10 – 20 % [2,3]. Testikulární histologie ukazuje různé stupně poškození spermatogeneze, od tubulárního poškození k hypospermatogenezi. Dokonce v případech *Sertoli Cell-Only* syndromu (SCOS) je možné najít semenotvorné kanálky s určitým stupněm spermatogeneze.

V závislosti na závažnosti procesu, může být hladina FSH zvýšená a velikost varlat i konzistence zmenšená. Před obdobím ICSI byla zvýšená hodnota FSH v séru považována za znamení vážného selhání spermatogeneze, a nebyly indikovány žádné další diagnostické procedury. Bylo prokázáno, že ICSI [4] se může použít i k léčbě některých neobstrukčních (testikulárních) azoospermii. Avšak asi 20 % těchto případů je spojeno s chromozomovou abnormalitou nebo genetickou translací Yq chromozom (viz výše uvedené Genetické poruchy u infertility).

3.2 Příčina vzniku

Tab. 4. Příčiny neobstrukční azoospermie.

1.	anorchie
2.	vrozené
3.	získané (trauma, testikulární torze, nádor, operace)
4.	nesestoupá varlata
5.	Klinefelterův syndrom (viz výše Genetické poruchy u neplodnosti)
6.	jiné chromozomové změny (viz výše Genetické poruchy u neplodnosti)
7.	aplazie zárodečných buněk
8.	Celková a ohnisková aplazie zárodečných buněk (SCOS) (buď vrozená nebo získaná: nesestoupá varlata, ozáření, cytostatické léky etc.)
9.	zástava spermatogeneze
10.	pozánětlivé (orchitis)
11.	exogenní faktory (medikamenty, toxické látky, ozáření, teplo etc.)
12.	systémová onemocnění (cirhóza jater, renální selhání)
13.	testikulární nádor
14.	varikokéla
15.	operace, které mohou poškodit cévní zásobení varlat
16.	idiopatické

3.3 Testikulární morfologie

Nejvýznamnější změna spermatogeneze je definována úplnou sklerotizací, kdy se v semenných kanálcích nenacházejí žádné buňky. Pokud se týká závažnosti, po této změně následuje celková aplazie zárodečných buněk, SCOS nebo del Castillovův syndrom, kde je obvykle zmenšen průměr semenných kanálků.

Další závažnou změnou je celková zástava vyzrávání spermatogeneze na stupni spermatocytů, charakterizovaná normální populací Leydigových a Sertoliho buněk, spermatogonií a spermatocytů, ale absencí spermatid a spermatozoí. Vzácně může být zástava vyzrávání pozorována na úrovni spermatogonií nebo okrouhlých spermatid. V druhém případě chybí zralé nebo podlouhlé spermatidy. Méně závažné formy poruchy spermatogeneze zahrnují hypospermatogenezi (proporcionální pokles u všech spermatogenních buněk), částečnou zástavu vyzrávání, ohniskový SCOS a smíšené typy.

Odhadovaná prevalence neobstrukční azoospermie, potvrzené testikulární biop-

sií, se pohybuje mezi 40 % až 60 % [5]. Pro standardizaci se doporučuje použití skórovacího systému [6,7] (tab. 5, 6).

V tabulkách 7a a 7b jsou zaznamenány typické nálezy anamnézy a fyzikálního vyšetření pacienta s neobstrukční azoospermii.

Analýza ejakulátu

U neobstrukční azoospermie ukazuje analýza ejakulátu jeho normální objem a azoospermii po několika odstředěních.

Doporučenou metodou je odstředění 600 g po 10 minut a pečlivé mikroskopické vyšetření pelety (X 600). Horní tekutina je poté znovu odstředěna (8 000 g) po dobu dalších 10 minut a vyšetřena. Všechny vzorky mohou být nabarveny a znovu vyšetřeny pod mikroskopem [8,9].

Stanovení hormonů

Hodnoty FSH většinou korelují s počtem spermatogonií. Pokud tyto buňky chybějí nebo jsou výrazně sníženy, hodnoty FSH jsou obvykle zvýšené. Pokud je počet spermatogonií normální a je úplná blokáda spermatocytů nebo spermatid, hodnoty FSH jsou v normálním rozmezí.

Individuálně je však role FSH jako předpovědi stavu spermatogeneze velmi nejistá [10-12]. Předběžná data ukazují na silnější korelaci mezi nízkou hladinou inhibinu-B a poškozením spermatogeneze [13]. V současnosti se rutinní stanovování inhibinu-B nedoporučuje.

Speciální situace

Kombinace obstrukční/neobstrukční azoospermie:

U některých azoospermických pacientů se může vyskytnout kombinace obstrukčních patologií a patologií spermatogeneze a zvýšené hodnoty FSH v séru [10]. Testikulární biopsii se proto doporučuje provádět u azoospermických pacientů se zvýšenými hodnotami FSH, kteří mají, nebo se předpokládá možnost výskytu obstrukce semenných vývodů, nebo pokud je snížena velikost a/nebo konzistence varlat.

Hodnoty FSH a výsledky extrakce testikulárních spermií (TESE):

Několik různých studií neprokazuje jakýkoliv vztah mezi koncentrací FSH a možností nálezu spermií ve varlatech s neobstrukční azoospermii [14-17].

Sertoli Cell-Only Syndrom (SCOS):

SCOS se vyskytuje u pacientů s normální nebo zvýšenou hodnotou FSH [18,19].

Tab. 5. Skórovací systém pro testikulární biopsie - Johnsenovo skóre [6].

Skóre	Histologická kritéria
10	plná spermatogeneze
9	mnoho pozdních spermatid, disorganizovaný epitel
8	několik pozdních spermatid
7	žádné pozdní spermatidy, mnoho časných spermatid
6	žádné pozdní spermatidy, několik časných spermatid
5	žádné spermatidy, mnoho spermatocytů
4	žádné spermatidy, několik spermatocytů
3	pouze spermatogonie
2	žádné zárodečné buňky, pouze Sertoliho buňky
1	žádný semenný epitel

Tab. 7a. Typické nálezy historie pacienta s neobstrukční azoospermii

- kryptorchismus
- testikulární torze
- genitourinární infekce
- testikulární trauma
- enviromentální vystavení toxinům
- gonadotoxická medikace
- radiace nebo vystavení chemikáliím
- operace třísla
- rakovina varlat

Pacienti mají obvykle azoospermii, normální objem ejakulátu, zvýšený FSH, normální testosteron, LH a prolaktin, normální sekundární pohlavní znaky a bilaterálně malá varlata. Vyšetření hodnot LH a testosteronu se doporučuje pouze v případech s klinickými projevy hypogonadismu.

Genetické studie (viz výše uvedené Genetické poruchy u infertility)

Testikulární biopsie

Testikulární biopsie je indikována u pacientů bez jasných znaků (normální FSH a normální testikulární objem) k odlišení obstrukční a neobstrukční azoospermie.

Testikulární biopsie může být také indikována u pacientů s klinicky prokázanou neobstrukční azoospermii, kteří se rozhodnou podstoupit ICSI. Spermatogeneze může být ohnisková. V těchto případech je jeden nebo více semenných ka-

Tab. 6. Skórovací systém pro testikulární biopsie (Holsteinovo skóre [7]).

1.	žádné semenné epitelové buňky, tubulární skleróza
2.	žádné zárodečné buňky, pouze Sertoliho buňky
3.	pouze spermatogonie
4.	žádné spermatidy, několik spermatocytů, zástava ve fázi primárních spermatocytů
5.	žádné spermatidy, mnoho spermatocytů
6.	několik časných spermatid, poruchy diferenciacie spermatid
7.	žádné pozdní spermatidy, mnoho časných spermatid
8.	několik pozdních spermatid
9.	mnoho pozdních spermatid, disorganizovaný tubulární epitel
10.	plná spermatogeneze

Tab. 7b. Typické nálezy fyzikálního vyšetření pacienta s neobstrukční azoospermii.

- azoospermie
- absence varlat
- abnormální sekundární pohlavní charakteristika
- gynekomastie
- kryptorchismus
- abnormální testikulární objem a/nebo konzistence
- varikokéla

nálků zahrnut do spermatogeneze zatímco ostatní nikoliv [20-22]. Kolem 50 – 60 % mužů s neobstrukční azoospermii mají několik semenných kanálků se spermatozoji, které je možno použít pro ICSI (tab. 6).

Většina autorů doporučuje odběr několika vzorků tkáně varlete udávající možnou regionální rozdílnost [38,39]. Ostatní autoři podporují hypotézu, že jediný vzorek je dostatečně demonstrativní pro celkový histologický vzorek [20,40]. Mnoho autorů nachází dobrou korelaci mezi diagnostickou bioptickou histologií a pravděpodobností nalezení zralých spermatických buněk během získávání testikulárních spermií a ICSI [14,31,41].

3.4 Techniky biopsie

Testikulární biopsie je jednoduchý výkon, prováděný ambulantně v lokální anestezii.

Tab. 8. Přítomnost zralých spermií při testikulární biopsii u mužů s neobstrukční azoospermii.

Autor	Rok	Počet pacientů	Přítomnost spermatu při testikulární biopsii
Tournaye et al [23]	1995	38	36 (94 %)
Devroey et al [24]	1995	15	13 (86 %)
Kahraman et al [25]	1996	29	14 (48 %)
Chen & Chen [26]	1996	41	21 (51,2 %)
Tournaye et al [27]	1996	54	44 (81 %)
Fahmy et al [28]	1997	30	23 (77 %)
Mansour et al [29]	1997	103	60 (56,6 %)
Friedler et al [30]	1997	37	16 (43 %)
Mulhall et al [15]	1997	30	21 (70 %)
Kim et al [31]	1997	57	17 (30 %)
Silber et al [21]	1997	45	26 (58 %)
Schlegel [32]	1997	16	10 (62 %)
Ezeh et al [16]	1998	35	22 (63 %)
Ghazzawi et al [33]	1998	41	30 (73 %)
Hauser et al [34]	1998	29	18 (62 %)
Jezek [17]	1998	64	49 (77 %)
Gil-Salom [35]	1998	154	63 (41 %)
Palermo et al [36]	1999	83	53 (63,9 %)
Schlegel [37]	1999	27	17 (63 %)

Pro provádění testikulární biopsie existují různé techniky:

1) Otevřená biopsie

Na kterékoliv straně středového švu se provede incize. Objeví se *tunica albuginea*. Skalpelem je provedena její incize. Lehkým tlakem na varle se usnadní odstranění tkáně použitím malých přímých nůžek. Vzorek je přesunut do Bouinova roztoku. Nikdy by se neměl používat roztok formaldehydu.

V tomto stadiu zákroku je mobilizováno nadvarle ke zhodnocení morfologických znaků a k vyloučení mechanických příčin azoospermie.

Doposud není jasné, zda mikrochirurgický přístup [37] vede k lepším výsledkům.

Standardní testikulární biopsii lze také kombinovat s testikulární dotekovou preparační cytologií [42].

2) Perkutánní testikulární biopsie

Někteří autoři upřednostňují perkutánní biopsie z diagnostických důvodů, zdůvodňující, že tato procedura je jednodušší než otevřená testikulární biopsie [43-46]. Kromě možného nedostatečného odběru tkáně pro histologické vyšetření [47], může tato technika působit vznik artefaktů

odebraných vzorků, neustupujícího hematomu a nezáměrného poškození nadvarlete.

3) Testikulární aspirace jemnou jehlou

Někteří autoři obhajují testikulární odsávání spermatozoí jemnou jehlou jako diagnostickou metodu [48-50], zatímco ostatní [51] nepovažují tuto metodu pro histopatologickou diagnózu za tolik úspěšnou jako otevřenou testikulární biopsii.

Jakýkoliv druh testikulární biopsie by měl zajistit dostatečný materiál kryoprezervovaných (zamražených) spermií pro budoucí cykly ICSI [52]. Pokud tato spermatozoa mají nějaký stupeň motility, mají dobrý potenciál pro oplodnění a úspěšnou implantaci.

3.5 Léčba

TESE a ICSI byly zavedeny pro léčbu obstrukční azoospermie v roce 1993 [53-55]. Brzy bylo zjištěno, že tato technika může být použita pro muže s azoospermii, u kterých chybí spermatogeneze [56]. Pokud jsou při testikulární biopsii detekována spermatozoa, může být páru nabídnut ICSI s kryoprezervovanými či čerstvými spermatozoji. *Screening* karyotypu (pokud již nebyl proveden předtím) a Yq delece jsou indikovány k analýze

jakýchkoliv terapeutických následků pro novorozené dítě. Pokud jsou detekovány genetické anomálie, je třeba pár důkladně informovat a poradit (viz výše uvedené Genetické poruchy u infertility). Tab. 9 ukazuje výsledky ICSI/nejdůležitějších doposud sesbíraných sérií. Z 616 TESE procedur 373 (60,5 %) přinesla spermie pro ICSI. Průměr dosaženého oplodnění byl 52,5 % (38,6 – 69 %) a průměr dosaženého otěhotnění byl 29,2 % (11,3 – 31 %).

Ve většině sérií etiologické faktory, věk pacienta, testikulární objem, FSH v séru a histopatologický obraz ukázaly, že žádný potenciační prediktivní parametr předem nevylučuje úspěšné získání testikulárních spermií.

3.6 Techniky TESE

Otevřená biopsie a aspirace jemnou jehlou jsou dvě hlavní techniky pro získání spermií z varlat.

Přestože odsání jemnou jehlou umožní dosažení více oblastí varlete, otevřená biopsie umožní získání více tkáně a spermií [57]. TESE se provádí, jak je popsáno, v diagnostické sekci. TESE je vždy prováděna na obou varlatech. Skrze *tunica albuginea* jsou provedeny 2 nebo 3 malé incize v různých oblastech každého varlete a je odebrán malý kousek vytlačené testikulární tkáně. Části testikulární tkáně jsou okamžitě umístěny do Petriho misky obsahující kultivační médium a přesunuty do IVF laboratoře.

Pro odsávání jehlou slouží motýlková jehla kalibru 21 připevněná k 20ml plastické stříkačce. Motýlková jehla je zavedena přímo do testikulární tkáně. Varle je uchopeno mezi ukazováček a palec a v každém varleti jsou provedeny punkce v různých lokalizacích. Před vysunutím jehly z varlete uzavřeme hadičku motýlkové jehly malým peánem. Po odsání je jehla opláchnuta kultivačním médiem. Pro každý vpich je použita nová motýlková jehla [58].

Fyziologické následky získávání testikulárních spermií

V případech neobstrukční azoospermie jsou vícečetné TESE nebo punkce varlete spojeny se vznikem ohniskového zánětu i hematomu a narušeným průtokem krve varletem [59]. U malých varlat je možný občasný pokles hodnot testosteronu v séru. Dlouhodobé následky těchto náleží jsou nejasné.

Tab. 9. Neobstrukční azoospermie: výsledky získané použitím TESE a ICSI (převzato z recenze publikovaných sérií).

Autor	Počet TESE	Počet ICSI (%)	Oplodnění (%)	Těhotenství (%)	Nepřerušené těhotenství a porody (%) (x 10 ⁶)	Průměrná koncentrace spermií /ml (± SD)	Průměrná pohyblivost spermií (% ±SD)
Tournaye et al [23]	38	36 (94 %)	56,8 %	28,9 %	—	—	—
Devroey et al [24]	15	13 (86 %)	47,8 %	25 %	18 %	2,5	4,1 %
Kahraman et al [25]	29	14 (48 %)	38,6 %	42,9 %	—	—	—
Devroey et al [56]	19	17 (89 %)	58 %	26 %	26 %	—	—
Tournaye et al [27]	54	44 (81 %)	45 %	45 %	—	—	—
Mansour et al [29]	103	60 (56,6 %)	39 %	11,3 %	—	—	—
Friedler et al [30]	37	16 (43 %)	49 %	13 %	—	—	—
Schlegel [32]	16	10 (62 %)	52 %	31 %	25 %	—	—
Gil-Salom [35]	154	63 (41 %)	55 %	28 %	22 %	—	—
Ghazzawi et al [33]	41	30 (73 %)	69 %	21 %	—	—	—
Palermo et al [36]	83	53 (64 %)	57 %	49,1 %	39,6 %	0,4 ±1	6,7 ±14
Schlegel [37]	27	17 (63 %)	63 %	—	—	1,6 ±2,7	—

3.7 ICSI s kryoprezervovanými testikulárními spermatozoy

ICSI prováděné s kryoprezervovanými testikulárními spermii jsou velmi úspěšné [8,30, 33, 52,60-64].

Ve většině sérií se výsledky získané s použitím čerstvých a kryoprezervovaných spermií významně nelišily. Zdá se, že přežití spermií po kryoprezervaci není ovlivněno etiologií infertility, koncentrací FSH v séru nebo věkem pacienta.

3.8 TESE a ICSI u Klinefelterova syndromu

Palermo [36] získal spermatozoa ve 4 ze 7 TESE procedur u 6 mužů s Klinefelterovým syndromem bez mozaiky. Oplodnění bylo dosaženo u 68 % oocytů. Bylo porozeno 5 zdravých novorozenců, všech karyotypicky normálních. Ostatní těhotenství jsou publikována [65-68].

3.9 Testikulární spermatická injekce v kombinaci s ICSI

Předchozí studie prokázaly, že oplodnění a porod zdravých potomků je možný po přesunu spermatické buňky do oocyty myši nebo králíků mikrochirurgickými metodami [69-71]. Edwards [72] jako první navrhl, že ooplazmická injekce spermatické buňky může sloužit jako nová metoda terapie neobstrukční azoospermie. Jsou zaznamenány přijatelné hodnoty oplodnění a těhotenství po ooplazmické injekci jader okrouhlých spermatických buňek [73-77]. Úplné chybění spermatických buňek v ejakulátu či v materiálu biopsie varlete má nepříznivý efekt na klinické výsledky [77,78].

V případech velmi vážného defektu spermatogeneze může být těhotenství dosaženo použitím prodloužených spermatických buněk. Avšak úspěšnost použití okrouhlých spermatických buněk v dosažení oplodnění a těhotenství je spíše neuspokojivá.

3.10 Závěry

1. Narušená spermatogeneze je často spojována se zvýšenou koncentrací FSH. Přesto i muži se zvýšenou hodnotou FSH mohou vykazovat normální spermatogenezi.
2. Testikulární biopsie je nejlepší procedura k definování histologické diagnózy a možnosti nálezu spermií. Pokud jsou detekována spermatozoa, mohou být kryoprezervována pro použití v cyklech ICSI v budoucnosti.
3. 2 nebo 3 vzorky testikulární tkáně z různých oblastí mohou lépe odhalit nepravidelnou distribuci spermatogeneze. Otevřená testikulární biopsie umožňuje získat větší množství tkáně. Přesto použitím odsání drobnou jehlou je možné dosáhnout oblastí varlete mnohem snadněji.
4. Spermatozoa se nalézají u asi 60 % pacientů s neobstrukční azoospermii. Je nezbytné, aby tito muži, kteří jsou kandidáty pro získání spermií, byli odpovídajícím způsobem poučeni o genetických souvislostech. V případech Klinefelterova syndromu s mozaikou či bez ní, pokud bylo dovršeno těhotenství, je doporučeno provést preimplantační diagnózu.

5. Pro pacienty s neobstrukční azoospermii, kteří měli nalezeny spermie při testikulární biopsii, je jedinou terapeutickou možností ICSI s čerstvými či kryoprezervovanými spermii.

6. Oplodnění a těhotenství je dosaženo v asi 30 až 50 %. Výsledky ICSI se spermatickými buňkami jsou neuspokojivé. Tuto techniku je stále třeba považovat za experimentální.

3.11 Literatura

1. Willott GM. Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int* 1982; 20: 9-10.
2. Stanwell-Smith RE, Hendry WF. The prognosis of male subfertility: a survey of 1025 men referred to a fertility clinic. *Br J Urol* 1984; 56: 422-428.
3. Jequier AM, Holmes SC. Aetiological factors in the production of obstructive azoospermia. *Br J Urol* 1984; 56: 540-543.
4. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17-18.
5. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989; 142: 62-65.
6. Johnsen SG. Testicular biopsy score count - a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970; 1: 2-25.
7. De Kretser DM, Holstein AF. Testicular biopsy and abnormal germ cells; in Hafez ESE (ed): *Human Semen and Fertility Regulation in Men*. St. Louis, Mosby, 1976, pp 332-343.
8. Ben-Yosef D, Yogev L, Haysler R, Yavetz H, Azem F, Yovel I, Lessing JB, Amit A. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999; 14: 1794-1801.

9. Hendin BN, Patel B, Levin HS, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Identification of spermatozoa and round spermatids in the ejaculates of men with spermatogenic failure. *Urology* 1998; 51: 816-819.
10. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser D. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril* 1995; 63: 631-636.
11. Martin-du Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod* 1995; 10: 1940-1945.
12. De Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 787-793.
13. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3110-3114.
14. Schulze W, Rehder U. Organization and morphogenesis of the human seminiferous epithelium. *Cell Tissue Res* 1984; 237: 395-407.
15. Mulhall JP, Burgess CM, Cunningham D, Carson R, Harris D, Oates RD. Presence of mature sperm in testicular parenchyma of men with nonobstructive azoospermia: prevalence and predictive factors. *Urology* 1997; 49: 91-96.
16. Ezeh UI, Moore HD, Cooke ID. Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gonadal failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 3066-3074.
17. Jezek D, Knuth UA, Schulze W. Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: correlation between testicular morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men. *Hum Reprod* 1998; 13: 1230-1234.
18. Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E. Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clin Endocrinol Oxf* 1994; 40: 133-136.
19. Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH 3rd, Lipshultz LI. The clinical characteristics of 82 patients with Sertoli cell-only testis histology. *Fertil Steril* 1995; 64: 1197-1200.
20. Skakkebaek NE, Hammers R, Philip J, Rebbe H. Quantification of human seminiferous epithelium. 3. Histological studies in 44 infertile men with normal chromosomal complements. *Acta Path Microbiol Scand A* 1973; 81: 97-111.
21. Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod* 1997; 12: 2422-2428.
22. Silber SJ, Patrizio P, Asch RH. Quantitative evaluation of spermatogenesis by testicular histology in men with congenital absence of the vas deferens undergoing epididymal sperm aspiration. *Hum Reprod* 1990; 5: 89-93.
23. Tournaye H, Camus M, Goossens A, Liu J, Nagy P, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P. Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995; 10 (Supp 1): 115-119.
24. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Silber S. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995; 10: 1457-1460.
25. Kahraman S, 6zgun S, Alatas C, Aksoy S, Tasdemir M, Nuhoglu A, Tasdemir I, Balaban B, Biberoglu K, Schoysman R, Nijs M, Vanderzwalmen P. Fertility with sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermic men. *Hum Reprod* 1996; 11: 756-760.
26. Chen SU, Ho HN, Chen HE. Fertilization and embryo cleavage after intracytoplasmic spermatid injection in an obstructive azoospermic patient with defective spermatogenesis. *Fertil Steril* 1996; 66: 157-160.
27. Tournaye H, Liu J, Nagy PZ, Camus M, Goossens A, Silber S, Van Steirteghem AC, Devroey P. Correlation between testicular histology and outcome after intracytoplasmic sperm injection using testicular spermatozoa. *Hum.Reprod* 1996; 11: 127-132.
28. Fahmy I, Mansour R, Aboulghar M, Serous G, Kamal A, Tawab NA, Ramzy AM, Amin Y. Intracytoplasmic sperm injection using surgically retrieved epididymal and testicular spermatozoa in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Int J Androl* 1997; 20: 37-44.
29. Mansour RT, K.Inial A, Fahmy I, Tawab N, Serous GI, Aboulghar MA. Intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997; 12:1974-1979.
30. Friedler S, Razie A, Soffer Y, Strassburger D, Komarovskiy D, Ron-El R. Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia - a comparative study. *Fertil Steril* 1997; 68: 892-897.
31. Kim ED, Gilbaugh JH 3rd, Patel VR, Turek PJ, Lipshultz LI. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol* 1997; 157: 144-146.
32. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menendez S, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. *Urology* 1997; 49: 435-440.
33. Ghazzawi IM, Sarraf MG, Taher MR, Khalifa FA. Comparison of the fertilizing capability of spermatozoa from ejaculates, epididymal aspirates and testicular biopsies using intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13: 348-352.
34. Hauser R, Botchan A, Amit A, Ben-Yosef D, Gamzu R, Paz G, Lessing JB, Yogev L, Yavetz H. Multiple testicular sampling in non-obstructive azoospermia - is it necessary?. *Hum Reprod* 1998; 13: 3081-3085.
35. Gil-Salom M, Romero J, Mfnguez Y, Molerio MD, Remohí J, Pellicer A. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection: a chance of fertility in nonobstructive azoospermia. *J Urol* 1998; 160: 2063-2067.
36. Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, Ergun B, Mielnik A, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999; 14: 741-748.
37. Schlegel PN. Testicular sperm extraction microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999; 14:131-135.
38. Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharow N, Zukerman Z. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? *Fertil Steril* 1995; 64: 399-402.
39. Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ "mapping" for mature sperm in azoospermic men. *Urology* 1997; 49: 743-748.
40. Steinberger E, Tjioe DY. A method for quantitative analysis of human seminiferous epithelium. *Fertil Steril* 1968; 19: 959-961.
41. Chen CS, Chu SH, Lai YM, Wang ML, Chan PR. Reconsideration of testicular biopsy and follicle-stimulating hormone measurement in the era of intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia? *Hum Reprod* 1996; 11: 2176-2179.
42. Kim ED, Greer JA, Abrams J, Lipshultz LI. Testicular touch preparation cytology. *J Urol* 1996; 156: 1412-1414.
43. Cohen MS, Frye S, Warner RS, Leiter E. Testicular needle biopsy in diagnosis of infertility. *Urology* 1984; 24: 439-442.
44. Cohen MS, Warner RS. Needle biopsy of testes: a safe outpatient procedure. *Urology* 1987; 29: 279-281.
45. Harrington TG, Schauer D, Gilbert BR. Percutaneous testis biopsy: an alternative to open testicular biopsy in the evaluation of the subfertile man. *J Urol* 1996; 156:1647-1651.
46. Craft I, Tsirigotis M, Courtauld E, Farrer-Brown G. Testicular needle aspiration as an alternative to biopsy for the assessment of spermatogenesis. *Hum Reprod* 1997; 12:1483-1487.
47. Kessar DN, Wasserman P, Mellinger BC. Histopathological and cytopathological correlations of percutaneous testis biopsy and open testis biopsy in infertile men. *J Urol* 1995; 153: 1151-1155.
48. Gottschalk-Sabag S, Glick T, Bar-On E, Weiss DB. Testicular fine needle aspiration as a diagnostic method. *Fertil Steril* 1993; 59: 1129-1131.
49. Forests C, Varotto A, Scandellari C. Assessment of testicular cytology by fine needle aspiration as a diagnostic parameter in the evaluation of the oligospermic subject. *Fertil Steril* 1992; 57: 858-865.
50. Odabas Ö, Ugras S, Aydin S, Yilmaz Y, Atilla MK. Assessment of testicular cytology by fine-needle aspiration and the imprint technique: are they reliable diagnostic modalities?. *Br J Urol* 1997; 79: 445-448.
51. Rosenlund B, Kvist U, Plögen L, Rozell BL, Sjöblom P, Hillensjö T. A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. *Hum Repr* 1998; 13:1266-1271.
52. Oates RD, Mulhall J, Burgess C, Cunningham D, Carson R. Fertilization and pregnancy using intentionally cryopreserved testicular tissue as the sperm source for intracytoplasmic sperm injection in 10 men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1997; 12: 734-739.
53. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, van Roosendaal E. Pregnancy after fertilization with human testicular sperm. *Lancet* 1993; 342: 1237.
54. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Silber SJ, Van Steirteghem AC. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1994; 62: 639-641.
55. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10: 148-152.
56. Devroey P, Nagy P, Tournaye H, Liu J, Silber S, Van Steirteghem A. Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1996; 11: 1015-1018.

57. Ezeh UI, Moore HD, Cooke ID. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1998; 13: 3075-3080.

58. Bourne H, Watkins W, Speirs A, Baker HW. Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection of sperm collected by fine needle biopsy of the testis. *Fertil Steril* 1995; 64: 433-436.

59. Ron-El R, Strauss S, Friedler S, Strassburger D, Komarovskiy D, Raziel A. Serial sonography and colour flow Doppler imaging following testicular and epididymal sperm extraction. *Hum Reprod* 1998; 13: 3390-3393.

60. Gil-Salom M, Romero J, Minguez Y, Rubio C, De los Santos MJ, Remohí J, Pellicer A. Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1996; 11: 1309-1313.

61. Romero J, Remohí J, Minguez Y, Rubio C, Pellicer A, Gil-Salom M. Fertilization after intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. *Fertil Steril* 1996; 65: 877-879.

62. Perraguin-Jayot S, Audebert A, Emperaire JC, Parneix I. Ongoing pregnancies after intracytoplasmic injection using cryopreserved testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1997; 12:2706-2709.

63. Allan JA, Cotman AS. A new method for freezing testicular biopsy sperm: three pregnancies with sperm extracted from cryopreserved sections of seminiferous tubule. *Fertil Steril* 1997; 68: 741-744.

64. Liu J, Tsai YL, Katz E, Compton G, Garcia JE, Baramki TA. Outcome of in-vitro culture of fresh and frozen-thawed human testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 1997; 12:1667-1672.

65. Ron-El R, Friedler S, Strassburger D, Komarovskiy D, Schachter M, Raziel A. Birth of a healthy neonate following the intracytoplasmic injection of testicular spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 368-370.

66. Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M, Schenker JG, Safran A, Lewin A. A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1887-1892.

67. Bourne H, Stern K, Clarke G, Pertile M, Speirs A, Baker HW. Delivery of normal twins following the intracytoplasmic injection of spermatozoa from a patient with 47,XXY Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 1997; 11: 2447-2450.

68. Brugo Olmedo S, Nodar F, Acosta A, Urrutia F, Noblia F, De Vincentiis S, Rawe V. Triple pregnancy obtained using testicular sperm from a patient with Klinefelter syndrome, following intracytoplasmic sperm injection (ICSI) augmented with testicular sperm extraction (fESE). *Fertil Steril* 1998; 70 (Supp 1): 5201.

69. Sofikitis N, Miyagawa I, Agapitos E, Pasyianos P, Toda T, Hellström WJ, Kawamura H. Reproductive capacity of the nucleus of the male gamete after completion of meiosis. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11: 335-341.

70. Sofikitis NV, Toda T, Miyagawa I, Zavos PM, Pasyianos P, Mastelou E. Beneficial effects of electrical stimulation before round spermatid nuclei injections into rabbit oocytes on fertilization and subsequent embryonic development. *Fertil Steril* 1996; 65: 176-185.

71. Kimura Y, Yanagimachi R. Development of normal mice from oocytes injected with secondary spermatocyte nuclei. *Biol Reprod* 1995; 53: 855-862.

72. Edwards RG, Tarin JJ, Dean N, Hirsch A, Tan SL. Are spermatid injections into human oocytes now mandatory? *Hum Reprod* 1994; 9: 2217-2219.

73. Tesarik J, Mendoza C, Testart J. Viable embryos from injection of round spermatids into oocytes. *New Engl J Med* 1995; 333: 525.

74. Fishel S, Green S, Bishop M, Thornton S, Hunter A, Fleming S, Al-Hassan S. Pregnancy after intracytoplasmic sperm injection of spermatid. *Lancet* 1995; 345: 1641-1642.

75. Yamanaka K, Sofikitis NV, Miyagawa I, Yamamoto Y, Toda T, Antypas S, Dimitriadis D, Takenaka M, Taniguchi K, Takahashi K, Tsukamoto S, Kawamura H, Neil M. Ooplasmic round spermatid nuclear injections as an experimental treatment for non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 55-62.

76. Antinori S, Versaci C, Dani G, Antinori M, Pozza D, SIman HA. Fertilization with human testicular spermatids: four successful pregnancies. *Hum Reprod* 1997; 12: 286-291.

77. Amer M, Soliman E, El-Sadek M, Mendoza C, Tesarik J. Is complete spermiogenesis failure a good indication for spermatid conception? *Lancet* 1997; 350: 116.

78. Vanderzwalmen P, Zech H, Birkenfeld A, Yemini M, Bertin G, Lejeune B, Nijs M, Segal L, Stecher A, Vandamme B, van Roosendaal E, Schoysman R. Intracytoplasmic injection of spermatids retrieved from testicular tissue: influence of testicular pathology, type of selected spermatids and oocyte activation. *Hum Reprod* 1997; 12: 1203-1213.

4. OBSTRUKČNÍ AZOOSPERMIE

4.1 Definice

Obstrukční azoospermie značí absenci spermií a spermatogenetických buněk v ejakulátu a postejakulační moči (viz výše uvedené Andrologické vyšetřování a spermatologie) kvůli úplné obstrukci semenných vývodů. Kompletní obstrukce semenných vývodů je často spojena se sekreční dysfunkcí pohlavních žláz. Trvalé chybění spermií v ejakulátu způsobuje mužskou infertilitu.

4.2 Klasifikace

Proximální obstrukce

Intratestikulární obstrukce se objevuje v 15 % případů obstrukční azoospermie [1].

Vrozené formy (nespojení mezi *rete testis* a odvodnými kanálky) jsou méně časté než získané formy (pozánětlivé nebo potraumatické obstrukce). Druhý případ je často spojován s obstrukcí *epididymis* a chámovodu.

Obstrukce *epididymis* je nejčastější příčinou obstrukční azoospermie, postihující 30 – 67 % neplodných mužů s hodnotou FSH v séru nižší, nežli je 2násobek horní hranice normy [1-4].

Vrozená obstrukce *epididymis* se obvykle projevuje jako bilaterální ageneze těla nadvarlete a/nebo chámovodu (CBAVD), což je spojeno s minimálně jednou mutací genu cystické fibrózy v 82 % případů [5]. Tato forma je často spojena s agenezí semenného vaku (viz výše uvedené Genetické poruchy u infertility). Ostatní vrozené formy obstrukce (nespojení mezi odvodnými kanálky a *corpus epididymis*, ageneze, astresie krátké části *epididymis*) jsou velmi vzácné. Vrozené formy také zahrnují chronickou infekci plicních sinů (Youngův syndrom) [6], kde je obstrukce výsledkem mechanické blokády průsvitu proximální části nadvarlete.

Mezi získané formy patří nejčastěji sekundární vzniklé následkem gonokokové a subklinické (tj. chlamydiové) *epididymitis* [7,8] (viz níže Urogenitální infekce a narušená mužská fertilita). Akutní či chronická traumata mohou mít rovněž za následek poškození nadvarlete [9].

Azoospermie způsobená operací je vzácná (tj. po odstranění epididymální cysty u mužů se solitárním varletem). V případě korekce průchodnosti semenných vývodů je třeba vzít v úvahu obstrukci *epididymis* způsobenou druhotně dlouhotrvající distální překážkou.

Obstrukce proximální části chámovodu je nejčastější příčinou získané obstrukce po vazektomii provedené z důvodu sterilizace. Asi 1 % mužů žádá o návrat vazektomie. U 5 – 10 % mužů, kteří prodělali vazektomii, se vyvinula překážka *epididymis*, způsobená prasknutím tubulu, kdy je nezbytné vytvoření anastomózy mezi chámovodem a *epididymis* (viz níže uvedená Vazektomie a vazovazostomie).

Obstrukce chámovodu může vzniknout po herniotomii nebo velmi vzácně vlivem dlouhotrvající komprese způsobené třišelnou kýlou. Dříve prováděná vazografie, pokud byla provedena s přesnou kanylací chámovodu, by neměla obstrukci způsobit [10].

Nejčastější vrozenou obstrukci chámovodu je CBAVD, často doprovázená cystickou fibrózou. Unilaterální ageneze nebo částečný defekt je spojen s kontralaterálními anomáliemi semenných vaku v 80 % nebo renální agenezí ve 26 % případů [11] (viz výše uvedené Genetické poruchy u infertility).

Distální obstrukce

Distální obstrukce chámovodu zahrnuje CBAVD a nechtěnou excizi chámovodu

během operace hernie v ranném dětském věku [12].

Obstrukce ejakulačního vývodu se nalézají asi u 1–3 % obstrukční azoospermie [1].

Tyto obstrukce klasifikujeme jako cystické nebo pozánětlivé. Cystické obstrukce jsou většinou vrozené (cysta Müllerova vývodu nebo cysta urogenitálního sinu/ejakulačního vývodu) a jsou lokalizovány na prostatě mediálně mezi ejakulačními vývody. U anomálií urogenitálního sinu se jeden nebo oba ejakulační vývody vyprázdňují do cysty [13], zatímco u anomálií Müllerova vývodu jsou ejakulační vývody dislokovány laterálně a stlačeny cystou [14]. Paramediální nebo laterální intraprostatické cysty pochází z Wolfova vývodu a v klinické praxi se vyskytují zřídka [15]. Pozánětlivé obstrukce ejakulačních vývodů vznikají většinou sekundárně následkem akutní, neakutní či chronické uretroprostatitidy [16].

Vrozená nebo získaná kompletní obstrukce ejakulačních vývodů je většinou spojena s nízkým objemem ejakulátu, sníženou nebo chybějící hladinou fruktózy v ejakulátu a kyselým pH. Semenné váčky jsou obvykle dilatovány (předo-zadní průměr > 15 mm) [16,17].

Funkční obstrukce distální části semenných vývodů: může být připisována lokální neuropatii [18]. Z důvodu ampulovezikulární atonie nebo hypertonie ejakulačních kanálků se zdá být tato abnormalita často spojená s urodynamickými dysfunkcemi. Přestože byla pozorována u pacientů trpících juvenilním diabetem a polycystickým onemocněním ledvin [19], nebyla ve většině popsanych případů nalezena žádná významná patologie. Výsledky analýzy ejakulátu se liší mezi azoospermii, kryptozoospermii a vážnou oligoastenozoospermii.

4.3 Diagnostická opatření

Analýza ejakulátu

Je třeba provést alespoň dvě vyšetření v intervalu 2 – 3 měsíců dle WHO (viz výše uvedené Andrologické vyšetřování a spermatologie). Azoospermie znamená absenci spermií po odstředění X 400.

Po zkपालnění ejakulátu je nutné pečlivě opakovaně vyšetření několika nátěrů. V případě, že nejsou nalezena žádná spermatozoa ve vlhkém nátěru, je třeba provést centrifugaci (600 rpm po dobu 15 minut) a opakovaně vyšetření na spermatozoa.

Objem ejakulátu menší než 1,5 ml, kyselé pH a nízká hladina fruktózy naznačují obstrukci ejakulačních vývodů nebo CBAVD. Pokud je objem ejakulátu nízký, je zapotřebí prozkoumat výskyt spermií v moči po ejakulaci, neboť jejich přítomnost potvrzuje poruchu ejakulace.

Absence spermií a nález nezralých zárodečných buněk v nátěru z ejakulátu semene ukazuje na možnost úplné proximální nebo distální obstrukce semenných vývodů.

Klinická anamnéza

Odběr klinické anamnézy by se měl řídit doporučením pro vyšetření infertilních mužů (viz výše uvedené Andrologické vyšetřování a spermatologie), zahrnujícím otázky o výskytu hematospermie, postejakulační bolesti, prodělané či současné uretritidy, prostatitidy, obstrukčních nebo dráždivých mikčních symptomů, předchozího zvětšení, bolesti či operace obsahu skrota, předchozí operace tříselné kýly nebo traumata a chronických sinopolmonárních infekcí.

Klinické vyšetření

Řídí se doporučeními pro vyšetřování infertilních mužů. Následující body jsou zvláště důležité:

- alespoň jedno varle > 15 ml (ačkoliv menší objem varlete může být nalezen u některých pacientů s obstrukční azoospermii a průvodním částečným testikulárním selháním)
- zvětšený nebo zesílený ocas nebo hlava nadvarlete
- uzlíky
- absence či částečná atrezie chámovodu
- současná uretritida
- deformace prostaty

Hormonální hodnoty

Hodnoty FSH v séru mohou být normální, ale nevylučují testikulární příčinu azoospermie (tj. zástavu spermatogeneze). Na druhou stranu hodnotu FSH v séru menší než 2násobek horní hranice normy je možné najít u pacientů s jedním normálním varletem, spojené s kontralaterální obstrukcí semenného ústrojí [4].

Transrektální ultrasonografie

TRUS je třeba provádět u všech pacientů s podezřením na proximální či periferní obstrukci, pokud možno s použitím biplanárních vyšetřovacích sond s vysou-

kou rozlišovací schopností a vysokou frekvencí (7 MHz) a za podmínky standardní sexuální abstinence (tj. hned po ejakulaci, pro lepší zobrazení ejakulačních vývodů). Zvětšení semenných váčků (předo-zadní průměr ≥ 15 mm) [17] a anechogenní okrouhlé oblasti v místě semenných váčků [20] jsou TRUS anomáliemi častěji spojovanými s obstrukcí ejakulačního vývodu, zvláště pokud je objem ejakulátu $\leq 1,5$ ml. Další známé anomálie v případech obstrukční azoospermie jsou cysty Müllerova vývodu nebo cysty urogenitálního sinu/ejakulačních vývodů [16] a kalcifikace ejakulačních vývodů [21]. TRUS se také používá k odsávání tekutiny semenného váčku [22].

Invazivní diagnostické výkony, zahrnující biopsii varlete, revizi obsahu šourku a zhodnocení distální části semenných vývodů, by se měly povinně provádět u všech pacientů s azoospermii, u kterých nelze vyloučit mechanickou obstrukci semenných vývodů. Doporučuje se provést explorativní a rekonstrukční operaci současně.

Testikulární biopsie

Je nutná v případě podezření na konkomitantní patologický nález. Během stejné chirurgické procedury je také možné provést extrakci testikulárních spermií (TESE) pro kryoprezervaci a pozdější ICSI, pokud nelze provést chirurgickou rekanalizaci nebo pokud tato metoda selhala (detailně viz výše uvedené Primární selhání spermatogeneze).

Evaluace distální části semenných cest

Je třeba zhodnotit anatomickou průchodnost semenných cest do proximálního chámovodu.

Jedna technika představuje kanylací každého chámovodu a injekci fyziologického roztoku s 0,5 ml 10% metylenové modří. Pokud fyziologický roztok projde snadno, není třeba provádět radiografické vyšetření s kontrastní látkou (vazografií). Injikovaný roztok proteklý do měchýře je odebrán Foleyho katétre a následně jsou hledána a spočítána spermatozoa (propláchnutí semenného ústrojí) [23].

Alternativní metodou lze proximální chámovod mikrochirurgicky incidovat do poloviny obvodu (x15 zvětšení) a jakákoliv tekutina získaná z lumen je umístěna na sklíčko a smíchaná s kapkou solného roztoku. Absence spermatozoa při mikroskopickém vyšetření ukazuje na epididymální obstrukci (pokud je testikulární biopsie

normální nebo jen mírně poškozená). Avšak pokud se spermatozoa nalézají uvnitř proximálního chámovodu u azoospermického pacienta, poukazuje tento nález na distální obstrukci semenných vývodů. V tomto případě se provádí antegrádní kanylace chámovodu a injekce solného roztoku s metylenovou modří. Pokud roztok snadno projde, není nutné provádět vazografii [24]. Pokud injikovaný roztok prochází obtížně nebo vůbec, je podezření na obstrukci ejakulačních vývodů nebo obstrukci chámovodu. V obou případech je indikována vazografie k zjištění povahy a místa obstrukce. Na konci procedury se doporučuje mikrochirurgická rekonstrukce chámovodu [24].

4.4 Léčba

Intratestikulární obstrukce:

Jelikož je rekanalizace semenných váčků na této úrovni nemožná, doporučuje se TESE nebo aspirace jemnou jehlou (viz výše uvedené Primární spermatogenní selhání). Získaná spermatozoa je možno okamžitě použít pro ICSI nebo mohou být kryoprezervována.

TESE i aspirace jemnou jehlou umožňují získání spermií skoro u všech azoospermických pacientů.

Obstrukce epididymis:

Mikrochirurgická aspirace spermií z nadvarlete (MESA) [25] je v případě CBAVD nezbytná. Získané spermie jsou obvykle použity pro ICSI. Obecně jedna procedura MESA poskytne dostatek materiálu pro několik cyklů ICSI [25].

U pacientů s azoospermii kvůli získané epididymální obstrukci je třeba provést mikrochirurgickou epididymovazostomii konec-konec nebo konec-strana.

Rekonstrukci lze provádět uni- či bilaterálně; míra průchodnosti a otěhotnění je obvykle vyšší u bilaterální rekonstrukce. Před provedením zákroku je důležité zkontrolovat volnou průchodnost do chámovodu. Anatomická rekanalizace po operaci vyžaduje asi 3 – 18 měsíců. Před provedením zákroku (a také ve všech případech, kdy je rekanalizace nemožná) by měla být z nadvarlete odsáta a kryoprezervována všechna spermatozoa k využití pro ICSI pro případ selhání operace [26].

Míra průchodnosti se pohybuje mezi 60 a 87 % [27-29] a kumulativní míra otěhotnění mezi 10 % [30] a 21% [27]. Úspěšná míra rekanalizace může být negativně

ovlivněna předoperačními a operačními nálezy jako průvodní abnormální testikulární histologie, absence spermií ve spermatické tekutině z nadvarlete, malými epididymálními kanálky a fibrózou epididymis.

Nález motilních, či imotilních spermií na úrovni anastomózy nemá žádný vztah s mírou průchodnosti. Naopak lokalizace místa anastomózy z těla směrem k hlavě nadvarlete má významný negativní efekt na výsledky průchodnosti a těhotenství. Tento stejný nežádoucí efekt se objevuje se současnou přítomností ultrasonografických abnormalit v prostatě a semených váčcích [31].

Co se týče míry porodnosti, vazoepididymostomie u pacientů s epididymální obstrukcí vzniklé následkem vazektomie je daleko úspěšnější a finančně výhodnější než MESE a ICSI [32] (viz níže uvedená Vazektomie a zrušení provedené vazektomie).

Obstrukce proximálního chámovodu

Obstrukce proximálního chámovodu po vazektomii zahrnuje mikrochirurgickou rekonstrukci (viz níže uvedená Vazektomie a zrušení provedené vazektomie). Vazovazostomii je také nutno provádět ve vzácných případech obstrukce proximálního chámovodu (iatrogenní, posttraumatický, pozánětlivý).

Pokud spermie chybí v tekutině získané při operaci z chámovodu bilaterálně, je obvykle přítomna současně sekundární epididymální obstrukce a je nutná mikrochirurgická vazoepididymostomie.

Obstrukce distálního chámovodu:

Rozsáhlé bilaterální defekty chámovodu způsobené nechtěnou excízi chámovodu během operace hernia v útlém dětství nebo dřívější orchidopexie jsou většinou neléčitelné [12]. V těchto případech je možné použít aspiraci spermií z proximálního chámovodu [33] nebo TESE/MESA v případech průvodní epididymální obstrukce. Při rozsáhlých jednostranných defektech chámovodu spojených s kontralaterální atrofií varlete je možné použít chámovod atrofovaného varlete pro zkříženou vazovazostomii nebo vazoepididymostomii.

Vytvoření rezervoárů spermií spojených s epididymis nebo proximálním chámovodem se používaly během uplynulého desetiletí s velmi chabými výsledky [34]. Tento typ operace se nedoporučuje.

Obstrukce ejakulačních vývodů

Léčba obstrukce ejakulačních kanálků závisí na etiologii. U rozsáhlých pozánětlivých obstrukcí a v případě, že se jeden či oba ejakulační vývody vyprázdňují do intraprostatické střední cysty, doporučuje se provést transuretrální resekci ejakulačních vývodů (TURED) [16,35]. Resekcí je možno odstranit část verumontana. V případě obstrukce způsobené střední intraprostatickou cystou, se provádí incize či odstranění klenby cysty [16]. Intraoperativní TRUS tuto metodu učiní více efektivní a bezpečnou. Pokud je prováděna evaluace periferní části semenného ústrojí během této procedury, injekce methylenové modří do chámovodu může napomoci dokumentování otevírání vývodu. Intraoperativní hemostáza se doporučuje k předejití pooperačního krvácení, které může vést k opakovanému jizvení vývodů.

Komplikace po TURED zahrnují retrográdní ejakulaci způsobenou poraněním hrdla močového měchýře, reflux moči do vývodů, semenných měchýřků a chámovodu (způsobující špatnou motilitu spermií, kyselé pH ejakulátu a *epididymitis*). Přestože zranění rekta, inkontinence následkem poranění sfinkteru, uretrální poranění, kontraktura hrdla močového měchýře a erektilní dysfunkce doposud nebyly popsány, měly by být pacienti předoperačně informováni o možných komplikacích spojených s tímto typem zákroku [35].

Alternativami k TURED jsou MESA, TESE, aspirace spermií z proximálního chámovodu, aspirace semenných váčků a ultrazvukově řízená aspirace cyst.

V případech funkční obstrukce periferních semenných váčků často TURED selže při zlepšení produkce spermií. Spermie lze získat antegrádním proplachem semenného ústrojí [36].

Spermatozoa získaná kteroukoliv zmíněnou chirurgickou metodou by měla být vždy kryoprezervována pro účely asistované reprodukce.

4.5 Závěr

- 1) U pacientů s azoospermii či vážnou oligozoospermii s normální velikostí varlat je třeba předpokládat obstrukční léze semenného ústrojí.
- 2) Výsledky rekonstrukční mikrochirurgie závisí na příčině a lokalizaci obstrukce a na zkušenosti lékaře. Standardní procedury zahrnují vazovazostomii, epididymovazostomii a TURED.

- 3) Techniky získání spermií zahrnující MESA, TESE a testikulární aspirace jemnou jehlou je možné provádět dodatečně. Existuje konsenzus, že tyto metody by měly být prováděny pouze s možností kryoskladování získaného materiálu.

4.6 Literatura

1. Pryor JP

Indications for vasovesiculography and testicular biopsy. An update; in Colpi GM, Pozza D (eds): *Diagnosing Male Infertility: New Possibilities and Limits*. Basel, Karger: Basel, 1992, pp 130-135.

2. Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J.

Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. *Br J Urol* 1983; 55: 785-791.

3. Jequier AM.

Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. *Clin Reprod Fertil* 1985; 3: 21-36.

4. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI.

Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989; 142: 62-65.

5. Oates RD, Amos JA.

The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl* 1994;15: 1-8.

6. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR.

Young's syndrome: Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. *New Engl J Med* 1984; 310: 3-9.

7. Silber SJ.

Evolution of microsurgery of the epididymis; in Bollack C, Clavert A (eds): *Epididymis and Fertility: Biology and Pathology*. Basel, Karger, 1981, vol 8, pp 114-122.

8. Schoysman R.

Vaso-epididymostomy - a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil* 1990; 21: 239-245.

9. Thomas AJ Jr.

Vasoepididymostomy. *Urol Clin North Am* 1987; 14: 527-538.

Poore RE, Schneider A, DeFranzo AJ, Humphries ST, Woodruff RD, Jarow JP. Comparison of puncture versus vasotomy techniques for vasography in an animal model. *J Urol* 1997; 158: 464-466.

11. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M.

Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 1996; 155:1644-1648

12. Borovikov A.

Treatment of large vasal defects; in Goldstein M (ed). *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia, Saunders, 1995, pp 77-95.

13. Elder JS, Mostwin JL.

Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. *J Urol* 1984; 132: 768-771.

14. Schuhrke TD, Kaplan GW.

Prostatic utricle cysts (Mullerian duct cysts). *J Urol* 1978; 119: 765-767.

15. Surya BV, Washecka R, Glasser J, Johanson KE.

Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. *Br J Urol* 1988; 62: 491-493.

16. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, K6hn F, Weidner W. *Surgicartherapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach*. *Hum Reprod* 2000; 15: 1364-1368.

17. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD.

Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology* 1992; 185: 353-360.

18. Colpi GM, Casella F, Zanollo A, Ballerina G, Balerna M, Campana A, Lange A.

Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. *Acta Eur Fertil* 1987; 18: 165-179.

19. Hendry WF, Rickards D, Pryor JP, Baker LR. Seminal megavesicles with adult polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1998; 13: 1567-1569.

20. Colpi GM, Negri L, Nappi RE, Chines B.

Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? *Hum Reprod* 1997; 12: 2186-2191.

21. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI.

Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril* 1993; 59: 393-397.

22. Jarow JP:

Seminal vesicle aspiration of fertile men. *J Urol* 1997; 156: 1005-1007.

23. Colpi GM, Negri L, Scropo FI, Grugnetti C, Patrizio P Seminal tract washout: a new diagnostic tool in complicated cases of male infertility. *J Androl* 1994; 15 (Suppl): 178-228.

24. Goldstein M.

Vasography; in Goldstein MG (ed). *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia, Saunders, 1995, pp 26-31.

25. Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, Ord T, Asch R. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1988; 50: 525-528.

26. Schroeder-Printzen I, Zumbé G, Bispink L, Palm S, Schneider U, Engelmann U, Weidner W and the MESA/TESE Group Giessen.

Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000; 50: 2531-2535.

27. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M.

Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal consideration. *J Urol* 1995; 154: 2070-2073.

28. Jarow JP, Oates RD, Buch JP, Shaban SF, Sigman M. Effect of level of anastomosis and quality of intraepididymal sperm on the outcome of end-to-side epididymovasostomy. *Urology* 1997; 49: 590-595.

29. Kim ED, Winkel E, Orejuela F, Lipshultz LI.

Pathological epididymal obstruction unrelated to vasectomy: results with microsurgical reconstruction. *J Urol* 1998; 160:2078-2080.

30. Jarow JP, Sigman M, Buch JP, Oates RD.

Delayed appearance of sperm after end-to-side vasoepididymostomy. *J Urol* 1995; 153: 1156-1158.

31. Jarvi K, Zini A, Buckspan MB, Asch M, Ginzburg B, Margolis M.

Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. *J Urol* 1998; 160: 1410-1412.

32. Kolettis PN, Thomas AJ Jr.

Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J Urol* 1997; 158: 467-470.

33. Ruiz-Romero J, Sarquella J, Pomerol JM.

A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia* 1994; 26: 119-120.

34. Hendry WF

Azoospermia and surgery for testicular obstruction; in Hargreave TB (ed): *Male Infertility*. London, Springer, 1997, pp 319-336.

35. Gilbert BR.

Transurethral resection for ejaculatory duct obstruction; in Goldstein MG (ed): *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia, Saunders, 1995, pp 220-238.

36. Colpi GM, Negri L, Patrizio P, Pardi G.

Fertility restoration by seminal tract washout in ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1995; 153: 1948-1950.

5. VAZEKTOMIE A ZRUŠENÍ PROVEDENÉ VAZEKTOMIE

Vazektomie je nejjednodušší a nejefektivnější metoda trvalé chirurgické sterilizace.

Pacient podstupující vazektomii by měl mít zájem o trvalou chirurgickou antikoncepci.

Přestože by se možnost zrušení provedené vazektomie měla prodiskutovat hned na začátku, pacient by měl být informován o míře selhání.

Chirurgické techniky

Lékař by měl vybrat nejpříhodnější techniku. Jednou standardní technikou je kauterizace a podvázání lumina chámovodu. Doporučuje se vložit mezi konce chámovodů fascii [1]. Další doporučovanou technikou je vazektomie bez použití skalpelu [2].

Obě techniky jsou bezpečně prováděny ambulantně v lokální anestezii.

Komplikace

Lokální komplikace zahrnují hematom, infekci v ráně a *epididymitis*.

Nejčastější komplikací po vazektomii je hematom, který se objeví asi v 1 % případů [3]. Jako drobná komplikace se může vyvinout chronická bolest varlete [1]. Vazektomie významně nepoškozuje spermatogenezi a funkci Leydigových buněk [1]. Často se vyskytuje poškození kanálku nadvarlete s následným vznikem spermatického granulomu. Po vazektomii je typický výskyt protilátek proti spermiím [4]. Objem ejakulátu zůstává nezměněn.

Nebyly prokázány potencionální systémové vlivy vazektomie, včetně aterosklerózy a interakce s genitourinárními nádory. Z dlouhodobých studií nejsou po provedení vazektomie žádné důkazy významného zvýšení jakéhokoliv systémového onemocnění [1].

Selhání vazektomie

K selhání vazektomie dochází v méně než 1 %. K otcovství následně po rekanalizaci může dojít po vazektomii kdykoliv a nezávisí na chirurgickém výkonu [5]. Za 6-8 týdnů po vazektomii by neměla být detekována žádná pohyblivá spermatozoa; jejich výskyt je známkou brzké rekanalizace [6]. Pokud do 3 měsíců nedojde k azoospermii, procedura by měla být opakována.

Každý pacient musí být předoperačně informován, že k rekanalizaci dochází při dlouhodobém sledování velmi vzácně [5].

Celkově by se měla informace týkající se vazektomie dotknout následujících bodů:

- není nezvratná
- vyskytují se komplikace
- může dojít k selhání
- po operaci je zapotřebí normálních metod ochrany, dokud není prokázána azoospermie

5.1 Závěr

Všechny dostupné údaje ukazují, že vazektomie je bezpečná a není spojená s žádnými závažnými dlouhodobými vedlejšími účinky.

5.2 Zrušení provedené vazektomie

V současnosti neexistují žádná standardizovaná a jednotná kritéria informující o výsledcích zrušení provedené vazektomie. Byl publikován široký rozsah míry chirurgické úspěšnosti (až 90 %), v závislosti na době, která uběhla od vazektomie, typu vazektomie (tj. s otevřenými konci nebo uzavřená), typu provedené operace (vazovazostomie nebo vazoepididymostomie), a zda je zrušení vazektomie unilaterální či bilaterální. Použitá operační technika (makrochirurgická či mikrochirurgická, jednovrstevná či dvouvrstevná anastomóza), schopnosti a zkušenosti chirurga, přítomnost či chybění ostatních patologií (tj. varikokéla) a přítomnost nebo absence spermatických protilátek.

Ze sérií publikovaných během dlouhé doby lze pozorovat zlepšení anatomického nebo funkčního úspěchu díky zlepšené zručnosti operátora, zvětšení a použití jemnějších stehových šicích materiálů. Osobní zkušenost s určitou technikou je důležitá součástí úspěchu.

Přestože neexistují žádné randomizované kontrolované studie, které by srovnávaly makrochirurgii (loops) a mikrochirurgii u vazovazostomie, publikace ze série případů indikují lepší výsledky po mikrochirurgii. Proto je mikrochirurgické zrušení vazektomie velmi doporučovanou standardní metodou.

Publikované výsledky vazovazostomie ukazují průchodnost (až 90 %), která je vyšší než míra otěhotnění.

Období po vazektomii

Publikované výsledky vazovazostomie ukazují míru průchodnosti (až 90 %), která je vyšší než míra otěhotnění. Důvod tohoto rozporu zůstává prozatím nejasný [9]. Čím je delší časový interval od provedení

vazektomie k jejímu zrušení, tím nižší je míra otěhotnění. V multicentrické studii Belker at al [8] sledoval 1 469 mužů, kteří prodělali mikrochirurgické zrušení vazektomie v 5 odlišných institucích během 9 let. Míry průchodnosti a otěhotnění byly 97 a 76 % v 3letém intervalu po vazektomii, 88 a 53 % po 3 – 8 letech, 79 a 44 % po 9 – 14 letech a 71 a 30 % po dobu delší než 15 let.

Epididymovazostomie

Nezbytnost epididymovazostomie v některých případech po vazektomii byla probrána výše (viz výše uvedené Obstrukční azoospermie).

Mikrochirurgické zrušení vazektomie versus epididymální nebo testikulární získávání spermií a ICSI.

Analýza úspěšnosti [10] hodnotila 2 odlišné počáteční přístupy léčby infertility po vazektomii. Mikrochirurgické zrušení vazektomie bylo porovnáno s epididymálním nebo testikulárním získáním spermií a ICSI. Míra porodnosti po zrušení vazektomie byla 47 % a 33 % po jednom cyklu získání spermií a ICSI. Podobné závěry byly zaznamenány i jinými autory [11], kteří pozorovali míru průchodnosti 85 % po 6 měsících a míru otěhotnění 44 % po 1 roce, která vedla k 36% šanci porození dítěte. Ve srovnání s 29% mírou porodnosti u MESA a ICSI poskytují tyto údaje zřejmou výhodu provádění jednoduchého zrušení vazektomie oproti získávání spermií a ICSI.

Závěry

Finančně nejvýhodnějším přístupem léčby infertility po vazektomii je mikrochirurgická technika. Přináší také největší pravděpodobnost porození dítěte po jedné intervenci. Úspěšné zrušení vazektomie znamená také možnost dalších těhotenství na rozdíl od ICSI.

K početí dochází po normálním pohlavním styku bez potřeby intervence u partnerky spojené s riziky ovariální hyperstimulace a vícečetných těhotenství. MESA/TESE a ICSI by měla být rezervována pro případy selhání operačního zákroku nebo u případů nevhodných k chirurgické rekonstrukci.

5.3 Literatura

1. Schlegel PN, Goldstein M. Vasectomy; in Goldstein M (ed): Surgery of Male Infertility. Philadelphia, Saunders, 1995, pp 35-45.
2. Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991; 145: 341-344.

3. Kendrick JS, Gonzales B, Huber DH, Grubb GS, Rubin GL. Complications of vasectomies in the United States. J Fam Pract 1987; 25: 245-248.
4. Linnet L. Clinical immunology of vasectomy and vasovasostomy. Urology 1983; 22: 101-114.
5. Verhulst APM, Hoekstra JW. Paternity after bilateral vasectomy. Br J Urol 1999; 83: 280-282.
6. Bedford JM, Zelikovskiy G. Viability of spermatozoa in the human ejaculate after vasectomy. Fertil Steril 1979; 32: 460-463.
7. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. J Urol 1995; 154: 2070-2073.
8. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. J Urol 1991; 145: 505-511.
9. Weidner W, Schroeder-Printzen I, Weiske WH, Haidl G and the BMFT Study Group for Microsurgery, Giessen. Microsurgical aspects of the treatment of azoospermia. Int J Androl 1995; 18 (Suppl 2): 63-66.
10. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost effectiveness analysis. Fertil Steril 1997; 67: 133-141.
11. Kolettis PN, Thomas AJ Jr. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. J Urol 1997; 158: 467-470.

6. SPECIÁLNÍ PROBLÉMY V LÉČBĚ MUŽSKÉ INFERTILITY

6.1 Varikokéla

6.1.1 Úvod

Varikokéla je častou abnormalitou (viz výše uvedené Andrologické vyšetřování a spermatologie) s následujícími andrologickými důsledky:

- selhání ipsilaterálního testikulárního růstu a vývoje
- symptomy bolesti a dyskomfortu
- infertility

6.1.2 Klasifikace

Následující klasifikace varikokély [1,2] je užitečná v klinické praxi:

Subklinická: nehmatná nebo neviditelná v klidu nebo během Valsalvova manévru, ale prokazatelná speciálními testy (nález refluxu při Dopplerově vyšetření) [3]

Stupeň 1: hmatná během Valsalvova manévru, ale jinak ne

Stupeň 2: hmatná v klidu, ale ne viditelná

Stupeň 3: viditelná a hmatná v klidu

6.1.3 Diagnostika

Diagnostika varikokély je definována WHO [2]. Došlo ke konsenzu, že diagnostické procedury a klasifikace varikokély včetně analýzy se musí řídit těmito přijatými kritérii [2].

Diagnostika varikokély se provádí klinickým vyšetřením a může být potvrzena barevným dopplerovským vyšetřením. V centrech, ve kterých je léčba prováděna antegrádní či retrográdní skleroterapií či embolizací, je diagnostika navíc potvrzena rentgenovým vyšetřením.

6.1.4 Základní údaje

1. Varikokéla je fyzická abnormalita vyskytující se u 2 – 22 % dospělé mužské populace [4,5]. Je častější u mužů z infertilních manželství, postihující 25 % mužů s abnormální analýzou semene [6].
2. Výskyt bolesti a dyskomfortu spojených s varikokélou je asi 2 – 10 %. Léčba k úlevě od symptomů je často doporučována, ale existuje jen málo potvrzujících studií; přesto většina urologů akceptuje dyskomfort jako platnou indikaci
3. Přesné spojení mezi sníženou mužskou fertilitou a výskytem varikokély je neznámé, ale analýza WHO údajů [8] jasně naznačuje vztah varikokély a abnormalit spermioqramu, snížení objemu varlete a pokles funkce Leydigových buněk.
4. 2 prospektivní randomizované studie ukazují zvýšený ipsi- a kontralaterální růst varlat u adolescentů, kteří byli s varikokélou léčeni, ve srovnání s těmi, kteří léčeni nebyli [9,10]. Studie zahrnující opakované měření velikosti varlat u vyvíjejících se dětí ukázala zástavu testikulárního vývoje současně se vznikem varikokély a obnovou růstu varlat po léčbě [11].
5. Série studií prokázala, že změna endokrinního profilu u mužů s varikokélou (zvýrazněná odpověď na *releasing* faktor) může předurčit, u kterých pacientů bude léčba úspěšná [12,13].
6. 5 prospektivních randomizovaných studií léčby varikokély u dospělých mužů uveřejnilo protikladné výsledky [6,14-18], největší z nich ukazuje na benefit léčby [16,18]. Zahrnovala 10 center, která byla randomizována a zahrnovala muže z infertilních párů s mírnou oligozoospermii ($5-20 \times 10^6/\text{ml}$) a varikokélou stupně II a III. Okamžitá

terapie byla prokázána významně úspěšnější než léčba odložená po dobu 1 roku vzhledem k dosažení těhotenství a míry těhotenství na cyklus (oplovnost). Přesto metaanalýza 5 studií neukázala žádný benefit (obecná míra naděje byla 0,85 % (95 % CI 0,49-1,45) [19].

7. 1 prospektivní randomizovaná studie léčby subklinické varikokély selhala v průkazu benefitu fertility z léčby [20].
8. Analýza velké WHO studie infertility [21] ukazuje převahu párů, v nichž oba partneři trpí faktory snižujícími fertilitu ve srovnání s očekávaným výskytem u obecné populace. Z toho vyplývá, že menší příčina narušené infertility, jako například varikokéla, se projevuje pouze u párů, kde partnerka také trpí sníženou fertilitou.

Léčba varikokély k docílení těhotenství u infertilních párů zůstává kontroverzní a doposud všechny výzkumy byly předmětem kritiky. Je zapotřebí dalších studií, zvláště u mladých párů.

6.1.5 Léčba

Lze vybrat několik forem léčby (tab. 10).

Typ intervence závisí hlavně na zkušenosti terapeuta. Existuje konsenzus, že přestože je laparoskopická varikokéktomie proveditelná, je třeba ji oprávnit z hlediska finanční efektivity.

6.1.6 Závěr

Současné informace potvrzují hypotézu, že u některých mužů je výskyt varikokély spojený s progresivním poškozením varlat trvajícím od adolescence a následným poklesem fertility. Přesto se u neplodných párů tento narušený potenciál fertility projevuje pouze v případě, že je též omezena fertilita partnerky.

I když léčba varikokély u adolescentů může být úspěšná, hrozí značné riziko zbytečné léčby. Údaje z probíhající studie zajistí více informací na toto téma [10].

V případě, že jsou oba partneři starší 30 let, je pravděpodobně již příliš pozdě léčit varikokélu ve spojitosti s infertilitou, neboť poškození již může být rozsáhlé, a tedy nevratné. Randomizované studie a metaanalýzy randomizovaných studií neukazují žádné zlepšení fertility v případě podvázání varikokély.

6.1.7 Doporučení

1. Léčba se doporučuje adolescentům

s progresivním selháním testikulárního vývoje zaznamenaného sérií klinických vyšetření.

2. Léčba je pravděpodobně doporučována na adolescentům s ipsilaterální testikulární atrofií. Je zapotřebí dalších klinických studií a dlouhodobého pozorování.
3. Léčba může být indikována u adolescentů, kteří mají varikokélu spojenou s výraznou odpovědí na *releasing*-faktor. Je třeba klinických studií.
4. Neexistuje žádný důkaz ukazující na benefit léčby varikokély u adolescentů, kteří nemají ipsilaterální testikulární atrofii a žádné endokrinní abnormality. V této situaci se léčba varikokély nedoporučuje s výjimkou prováděných klinických studií.
5. Metaanalýza randomizovaných klinických studií neukazuje žádný benefit pro fertilitu po podvázání varikokély u dospělých. Přesto je publikováno obnovení spermatogeneze, tj. u azoospermatických mužů, prokázáno analýzou před i pooperačního vyšetření ejakulátu a testikulární biopsií [36]. Operace varikokély u infertility by se neměla provádět, pokud není s pacientem důkladně probrána nejistota úspěšnosti léčby.
6. Je možné vybrat podskupiny mužů z infertilních manželství podle endokrinního vyšetření (tj. inhibin) pro další klinické studie.
7. Je zaznamenáno, že starší muži trpící varikokélou mohou mít nižší hladinu testosteronu, než muži bez varikokély, ovšem klinické studie postrádají informaci, zda v tomto ohledu pomůže operace varikokély, či nikoliv.

6.1.8 Literatura

1. Hudson RW, Perez Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. Hormonal parameters in incidental varicoceles and those causing infertility. *Fertil Steril* 1986; 45: 692-700
2. World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, 2000.
3. Dhabuwala CB, Hamid S, Moghissi KS. Clinical versus subclinical varicocele: improvement in fertility after varicocelectomy. *Fertil Steril* 1992; 57: 854-857.
4. Kursh ED. What is the incidence of varicocele in a fertile population? *Fertil Steril* 1987; 48: 510-511.
5. Hargreave TB. Varicocele in Male Infertility. Springer Verlag: London, Berlin, 1994.
6. Nieschlag E, Hartle L, Fishedick A, Behre HM. Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1995; 10:347-353.

Tab. 10. Recidivy a komplikace u různých metod léčby varikokély

Léčba	Recidiva/Přetrvávání	Komplikace
antegrádní	9 % [22]	míra komplikací 0,3-2,2 %
skleroterapie		testikulární atrofie; skrotální hematom; epididymitis; erytém v levém boku
retrográdní skleroterapie	9,8 % [23,25]	nežádoucí reakce na kontrastní látku; bolest v boku; přetrvávající tromboflebitida; vaskulární perforace [24]
retrográdní embolizace	3,8-10 % [26,27]	bolest způsobená tromboflebitidou [27]; krvácení; hematom; infekce; žilní perforace, hydrokéla; radiologické komplikace jako reakce na kontrastní medium; nesprávné umístění nebo migrace spirál [28]; retroperitoneální krvácivá fibróza; ureterální obstrukce [5]
otevřená operace	skrotální přístup ingvinální přístup vysoké podvázání mikrochirurgie	testikulární atrofie [5]; arteriální poškození s rizikem devaskularizace a gangrény varlete možnost vynechání skupiny testikulárních žil 5-10% výskyt hydrokély [30] pooperační, arteriální poranění, hydrokéla skrotální hematom
laparoskopie	3-7 % [33-35]	poranění testikulární artérie a mízních cév; střevní, nervové poranění; pulmonální embolie; peritonitida [35]; krvácení; pooperační bolest v pravém rameni (kvůli diafragmatickému napětí během pneumoperitonea) [34]; pneumoskrotum; infekce rány [35]

7. Peterson AC, Lance RS, Ruiz HE.

Outcomes of varicocele ligation done for pain. *J Urol* 1998; 159: 1565-1567.

8. World Health Organization.

The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992; 57:1289-1293.

9. Laven JS, Haans LC, Mali WP, de Velde ER, Wensing CJ, Eimers JM.

Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril* 1992; 58: 756-762.

10. Paduch DA, Niedzielski J.

Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol* 1997; 158: 1128-1132.

11. Butler GE, Ratcliffe SG.

Serono symposia reviews. *Serono Symposia Reviews* 1984 (Suppl 1): 244.

12. Hudson RW.

Free sex steroid and sex hormone-binding globulin levels in oligozoospermic men with varicoceles. *Fertil Steril* 1996; 66: 299-304.

13. Kass EJ.

Pediatric varicocele; in O'Donnell B, Koff SA (eds): *Pediatric Urology*. Oxford, Boston, Johannesburg, Butterworth Heinemann, 1996, pp 608-617.

14. Nilsson S, Edvinson A, Nilsson B.

Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? *Br J Urol* 1979; 51: 591-596.

15. Breznik R, Vlaisavijevic V, Borko E.

Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl* 1993; 30: 157-160.

16. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995; 63: 120-124.

17. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM.

Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1998; 13: 2147-2150.

18. Hargreave TB.

Varicocele: overview and commentary on the results of the WHO varicocele trial; in Waites GM, Frick J, Baker GW (eds): *Current Advances in Andrology*. Proceedings of the VIth International Congress of Andrology, Salzburg, Austria. Bologna, Monduzzi Editore, 1997, pp 31-44.

19. Evers JL.

Varicocele; in Templeton A, Cooke ID (eds): 35th RCOG Study Group. Evidence based fertility treatment. London, RCOG Press, 1998.

20. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicoectomy on sperm parameters and pregnancy rates in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol* 1996; 155: 1636-1638.

21. World Health Organization.

Towards more objectivity in diagnosis and management of male fertility. Results of a World Health Organization multicentre study. *Int J Androl* 1987; (Suppl 7)

22. Tauber R, Johnsen N.

Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: Technique and late results. *J Urol* 1994; 151: 386-390.

23. Thon W F, Sigmund G, Bahren W, Steimann J.

Perkutane Sklerotherapie bei Vena testicularis Insuffizienz. *Akt Urol* 1986; 17: 240-243.

24. Seyferth W, Jecht E, Zeitler E.

Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology* 1981; 139: 335-340.

25. Sigmund G, Bahren W, Gall H, Lenz M, Thon W. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology* 1987; 164: 161-168.

26. Lenk S, Fahlenkamp D, Glich V, Lindeke A.

Comparison of different methods of treating varicocele. *J Androl* 1994; 15 (Suppl): 34S-37S.

27. Feneley MR, Pal MK, Nockler IB, Hendry WF.

Retrograde embolisation and causes of failure in the primary treatment of varicocele. *Br J Urol* 1997; 80:642-646.

28. Lenz M, Hof N, Kersting-Sommerhoff B, Bautz W. Anatomic variants of the spermatic vein: importance for percutaneous sclerotherapy of idiopathic varicocele. *Radiology* 1996; 198: 425-431.

29. Bassi R, Radice F, Bergami G, De-Grazia F, Papa B. Surgical treatment of varicocele. Our experience in the last 10 years. *Minerva Chir* 1996; 51: 533-536.

30. Walujin E, Desmet R.

Hydrocele: a frequently overlooked complication after high ligation of the spermatic vein for varicocele. *Int J Androl* 1978; 1: 411-415.

31. Goldstein M, Kim FY, Mathews GJ.

Mini-incision microsurgical subinguinal varicoectomy with delivery of the testis. *J Urol* 1996; 155 (Suppl) abstract videotape: 305A.

32. Goldstein M. Varicoectomy: General considerations; in Goldstein M (ed): *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia, Saunders, 1995, pp 169-172.

33. McDougall E.

Minimally invasive therapy. *J Urol* 1995; 153: 712-713.

34. Miersch WD, Schoeneich G, Winter P, Buszello H. Laparoscopic varicoectomy: indication, technique and surgical results. *Br J Urol* 1995; 76: 636-638.

35. Tan SM, Ng FC, Ravintharan T, Lim PH, Chng HC. Laparoscopic varicoectomy: technique and results. *Br J Urol* 1995; 75: 523-528.

36. Tulloch WS.

Varicocele in subfertility: results of treatment. *Br Med J* 1955; 2: 356-358

6.2 Hypogonadismus

6.2.1 Úvod

Muži s hypogonadismem obvykle vykazují symptomy androgenní nedostatečnosti (viz výše uvedené Andrologické vyšetřování a spermatologie).

V některých případech může být hypogonadotropní hypogonadismus příčinou infertility [1].

Tab. 11. Poruchy u mužského hypogonadismu (modifikováno z [2]).**Hypotalamo-hypofyzární původ (hypogonadotropismus = sekundární hypogonadismus)**

- idiopatický hypogonadotropní hypogonadismus (zahrnující Kallmanův syndrom)
- opožděná puberta
- hyperprolaktinémie

Hypergonadotropní syndromy = primární hypogonadismus (= testikulární původ)

- anorchie (+ získaná)
- Klinefelterův syndrom
- tumor Leydigových buněk
- obecné nemoci, např. cirhóza jater

Rezistence terčových orgánů k androgenům

- testikulární feminizace
- Reifensteinův syndrom

6.2.2 Hypogonadotropní hypogonadismus**Etiologie, diagnóza a terapeutické řešení**

Hypogonadotropní hypogonadismus je způsoben onemocněním hypotalamu nebo hypofýzy.

Selhání hormonální regulace lze snadno určit [3].

Endokrinní nedostatečnost vede k nedostatečné spermatogenezi a sekreci testosteronu, zapříčiněné sníženou sekrecí LH a FSH. Terapií volby je léčba lidským chorionickým gonadotropinem (hCG), s následovným přidáním lidského menopauzálního globulinu (hMG), v závislosti na počátečním objemu varlete [4].

Pokud je hypogonadotropní hypogonadismus hypotalamického původu, je ve stimulaci spermatogeneze 1roční terapie pulzačním gonadotropin uvolňujícím hormonem (GnRH) stejně úspěšná jako léčba gonadotropinem [5].

Jakmile dojde k vyvolání těhotenství, pacienti se vrací k substituci testosteronem (viz níže).

Závěr

K dosažení fertility u mužů s hypogonadotropním hypogonadismem je dostupná efektivní medikamentózní terapie.

6.2.3 Hypergonadotropní hypogonadismus**Etiologie, diagnóza a terapeutické řešení**

Obvyklé stavy spojené s hypergonadotropním hypogonadismem u mladších mužů zahrnují zranění a ztrátu varlat (tj. po bilaterálním testikulárním nádoru) (tab. 11). V poslední době bylo zjištěno, že hypogonadismus se může vyskytnout po extenzivní testikulární biopsii k získání spermií pro IVF/ICSI [6]. Mužům s Klinefelterovým syndromem hrozí v průběhu stárnutí riziko

spontánního hypogonadismu. Ti, kteří podstupují extenzivní testikulární biopsii ve spojitosti s IVF/ICSI, mají téměř jistě zvýšené riziko [7].

Hypergonadotropní hypogonadismus se může objevit spontánně ve stáří, u pacientů s erektilní dysfunkcí [8] a po LHRH léčbě nebo chirurgické kastraci z důvodu karcinomu prostaty [9]. Všechny tyto stavy nemusí být významné pro infertilní muže. Hypogonadismus může být spojen s osteoporózou [10].

Laboratorní diagnóza hypergonadotropního hypogonadismu je založena na průzkumu snížené hladiny testosteronu v séru a zvýšených hodnot LH [2]. Doporučuje se přidat stanovení prolaktinu.

Suplementace testosteronu je indikována jedině u mužů s hodnotami trvale nižšími než je hranice normy (< 12 nmol/l = 300 ng/dl).

V klinické praxi jsou použitelné injekční, orální a transdermální testosteronové preparáty [2]. Nejlepší preparát je takový, který udržuje hladinu séra testosteronu co nejbližší fyziologické koncentraci [11].

6.2.4 Závěr

Je obecný souhlas, že pacienti s primárním nebo sekundárním hypogonadismem by měli obdržet substituční terapii testosteronem.

6.2.5 Literatura

1. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF Jr. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism - a treatable form of male infertility. *New Engl J Med* 1997; 336: 410-415.
2. Nieschlag E, Behre HM. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution, 2nd edition. Springer: Berlin, 1998.

3. World Health Organization.

WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, 2000.

4. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1144-1151.

5. Schopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, Eversmann T, von Werder K. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril* 1991; 56: 1143-1150.

6. Manning M, Jünemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet* 1998; 352: 37.

7. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, Van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod* 1996; 11: 1644-1649.

8. Gray A, Jackson DN, McKinlay JB. The relation between dominance, anger, and hormones in normally aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med* 1991; 53: 375-385.

9. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 439-444.

10. Finkelstein JS. Androgens and bone metabolism; in Nieschlag E, Behre HM (eds): Testosterone: Action, Deficiency, Substitution, 2nd edition. Berlin, Springer, 1998, pp 187-207.

11. World Health Organization - Nieschlag E, Wang C, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Wu F, Einer-Jensen N, Waites G.

Guidelines for the use of androgens. WHO, Geneva, 1992.

6.3 Kryptorchismus?

Spojitosť mezi poruchou sestupu varlete a neplodností je známá již dlouhou dobu.

6.3.1 Vliv na infertilitu

Z mužů s neléčeným unilaterálním kryptorchismem (stále přítomným v době vyšetření ejakulátu) je 50 - 70 % azoospermických či oligozoospermických [1]. Na druhou stranu, jsou téměř všichni muži s neléčeným bilaterálním kryptorchismem infertilní [1]. Přestože mechanismus narušené infertility není v těchto případech úplně objasněn, byly etiologicky prodiskutovány následující změny:

- snížený počet tubulů obsahující spermatogonie
- snížený počet spermatogonií na tubulus
- mírná průvodní hypogonadotropní hypogonadální situace
- poškozující efekty kontralaterálních varlat
- indukce protilátek proti spermiím
- malformace nadvarlete

Přestože neexistuje žádný skutečný konsenzus, zdá se logické navrhovat orchiektomii u většiny infertilních mužů s unilaterálním kryptorchismem. Tento stav je v souladu s názorem, že maligní potenciál abnormálně umístěných varlat se zvyšuje s věkem [4].

V období ICSI by měla být během operace u azoospermatických mužů k získání spermií zvážena TESE. U pacientů s bilaterálním kryptorchismem je velmi obtížné rozhodnout mezi konzervativní orchiektomií (plus testosteronová substituce) a orchidopexií (poté, co biopsie vyloučila karcinom *in situ*). Neexistuje žádný konsenzus ani v literatuře ani ve skupině zabývající se infertilitou.

6.3.2 Literatura

1. Leissner J, Filipas D, Wolf HK, Fisch M. The undescended testis: considerations and impact on fertility. *Br J Urol* 1999; 83: 885-892.
2. Rozanski TA, Bloom DA. The undescended testis. Theory and management. *Urol Clin North Am* 1995; 22:107-118.
3. Cortes D. Cryptorchidism - aspects of pathogenesis, histology and treatment. *Scand J Urol Nephro* 1998; 32 (Suppl): 196.
4. Rogers E, Teahan S, Gallagher H, Butler MR, Grainger R, McDermott TE, Thornhill JA. The role of orchiectomy in the management of post-pubertal cryptorchidism. *J Urol* 1998; 159: 851-854.

³Částečně založeno na Doporučení *Infertility Guideline Group Royal College porodníků a gynekologů* (Londýn 1998)

7. IDIOPATICKÁ OLIGOASTENOTERATOZOOSPERMIE³

7.1 Úvod

Idiopatická oligoastenoteratozoospermie (OAT) je jednou indikací empirické medikamentózní terapie u nevyšetřené infertility.

Účinnost dle kritérií medicíny založené na důkazech je nízká.

7.2 Diagnóza

Diagnóza se uskutečňuje dle kritérií WHO (viz výše uvedené Andrologické vyšetřování a spermatologie). Přesto i když analýza ejakulátu prokáže azoospermii nebo extrémní oligospermii, zdá se zřejmé, že okolnosti jako délka trvání neplodnosti páru, předchozí těhotenství a věk partnerky jsou mnohem významnější předpovědní hodnoty než nálezy kvality spermií.

Idiopatická infertilita u mužů

Většina mužů trpících infertilitou má OAT neznámé příčiny [1,2].

Tab. 12. Empirická terapie idiopatického oligoastenoteratozoospermatického syndromu.

Hormonální	Nehormonální	Asistované reprodukční techniky (ve spolupráci s gynekology, bez urologů)
GnRH	kinin-zvyšující medikamenty	nitroděložní inseminace
hCG/hMG	bromokriptin	IVF/ICSI
rekombinační FSH	antioxidanty	
androgeny	blokátory mastocytů	
antiestrogeny	α -blokátory systémové kortikoidy	

7.3 Léčba

Efekt jakékoliv léčby infertility je třeba zvážit s ohledem na pravděpodobnost spontánního početí. Odhadované skóre pro živé porody u neléčených infertilních párů je 62 % [3] a 76 % [4]. Kritéria pro analýzu všech terapeutických testů jsou přehodnocena [1,5-8], včetně *designu* studií, statistické analýzy a cíle terapie.

³Částečně založeno na Doporučení *Infertility Guideline Group Royal College porodníků a gynekologů* (Londýn 1998)

Existuje konsenzus, že pouze randomizované kontrolované studie s výsledným parametrem „těhotenství“ lze přijmout do analýzy hodnocení účinnosti.

Následující empirické terapie jsou stále diskutovány (tab. 12):

Gonadotropin uvolňující hormon (GnRH)

GnRH je účinný u hypogonadismu. Jeho aplikace u idiopatické mužské infertility přinesla rozporuplné výsledky [5]. Kontrolované studie nejsou k dispozici. Terapie GnRH se nedoporučuje u OAT.

Lidský chorionický gonadotropin (hCG)/ lidský menopauzální gonadotropin (hMG)

Jediná dostupná randomizovaná kontrolovaná studie u normogonadotropického OAT [9] neprokázala žádný úspěch hCG/hMG terapie. hCG/hMG terapie se nedoporučuje u OAT.

Rekombinační folikuly stimulující hormon (FSH)

Doposud kontrolované studie nedetekovaly významný nárůst míry těhotenství u FSH léčby [5], přesto 1 studie prokázala benefit u sníženého objemu varlat [7]. Jsou nezbytné další kontrolované studie k definování významu tohoto terapeutického přístupu [10]. Rekombinační FSH terapie se nedoporučuje u OAT.

Androgeny

Suplementace exogenního testosteronu je navrhována jako terapie pro infertilní muže s hypogonadismem (viz výše uvedený Hypogonadismus). Předpokládáný

mechanismus, jímž mohou být androgeny použity pro léčbu infertility. Jsou stimulační nebo „rebound“. Přehled literatury [6] měl odpovědět na otázku, zda androgenní léčba mužů zvýšila počet těhotenství u párů se selháním koncepce, přisuzovaným idiopatické oligo- a/nebo astenozoospermii. Hodnocení randomizovaných kontrolovaných studií, používajících mesterolone nebo testosteron undekanoát jako stimulační terapii a testosteron-enantat či testosteron undekanoát jako *rebound*-terapii nevykazovalo žádné známky efektivity. Androgeny se nedoporučují pro terapii u OAT.

Anti-estrogeny

Anti-estrogeny jsou často používány pro hormonální léčbu idiopatické oligo- a/nebo astenozoospermie. Klomifen citrát a tamoxifen se aplikují v klinické praxi. Systematický přehled literatury [7] měl odpovědět na otázku, zda antiestrogenní léčba mužů zvýšila počet těhotenství u párů se selháním početí spojeným s idiopatickou oligo- a/nebo astenozoospermii.

Metaanalýza 19 studií prokázala mírné zlepšení v koncentraci spermií a jejich motilitě v léčené skupině, ale zvýšení počtů těhotenství nedosáhlo statistické významnosti. Metaanalýza 5 skutečně randomizovaných klinických studií neodhalila žádný signifikantní benefit. Pouze 1 klinická studie prokázala statisticky signifikantní výsledky.

Silný léčebný efekt antiestrogenu u oligozoospermie se zdá být vyloučen. Je možný menší užitečný efekt, který musí vyrovnat potenciální nežádoucí účinky.

Kinin-zvyšující léky

Všechny 4 komponenty kininového systému v ejakulátu jsou implikovány v reprodukčním systému. Dosud neznáme jasný mechanismus působení, přestože existují mnohé návrhy, jak mohou zvýšené kininové hodnoty v genitálním ústrojí ovlivnit spermatogenezi na testikulární úrovni [11].

Nekontrolované studie ukázaly, že kallikrein může být přínosný mužům

s idiopatickou infertilitou. Systematická recenze literatury [8] má ukázat, zda léčba mužů léky zvyšujícími kinin zvyšují počet těhotenství u párů se selháním početí spojeným s oligo- a/nebo astenozoospermii. Bylo analyzováno 16 zpráv randomizovaných kontrolovaných klinických studií o terapeutickém použití kallikreinu nebo inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) u subfertálních mužů, které nepřinesly žádný důkaz úspěšnosti v počtu těhotenství. Je možný mírný efekt na pohyb spermií. Dokud není prokázána úspěšnost, doporučuje se nepoužívat kallikrein k léčbě OAT s výjimkou spojitosti s klinickými studii.

Bromokriptin

Bromokriptin zřejmě redukuje hodnoty prolaktinu u normogonadotropních subfertálních mužů, ale nevede k zlepšení v parametrech spermií. Nekontrolované série prokazují příznivý efekt, ale tento není podporován kontrolovanými studii. Terapie bromokriptinem se nedoporučuje u OAT.

Antioxidanty

Reaktivní druhy kyslíku (ROS) nebo volné radikály mohou způsobovat mužskou neplodnost cestou peroxidace fosfolipidů v plazmatické membráně spermií. Antioxidanty jako je vitamin E nebo glutathionin přerušují takové reakce a odstraňují volné radikály.

Jedna dvojitě zaslepená randomizovaná placebem kontrolovaná studie [12] byla provedena k hodnocení úspěšnosti antioxidantu vitamínu E. Přestože se počet otěhotnění významně nelišil, činnost spermatozoí se významně zlepšila po použití vitamínu E. V jiné dvojitě slepé randomizované studii [13] muži léčení 100 mg vitamínu E denně prokazovali signifikantně zlepšený pohyb spermií v porovnání s těmi, kteří obdrželi placebo, a těhotenství bylo dosaženo ve 21 % u léčené skupiny. Reanalýza těchto 2 studií odhalila významný efekt u těhotenství, zvláště u druhé studie [5]. Terapie glutathionem v placebem kontrolované dvojitě zaslepené studii ukázala signifikantně pozitivní efekt na pohyb spermií [14]. Přestože antioxidanty mohou být užitečné v pečlivě vybraných skupinách se syndromem OAT, neexistují dostatečné důkazy k doporučení jejich použití mimo spojitost s randomizovanými kontrolovanými studii.

Blokátory mastocytů

Jedna jednoduše zaslepená placebem kontrolovaná randomizovaná studie [15] hodnotila blokátory mastocytů v léčbě těžké oligozoospermie a odhalila pozitivní efekt na počet těhotenství. Léčba blokátory mastocytů stojí za další zkoumání a zhodnocení u OAT.

Alfa-blokátory

Jedna dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná randomizovaná studie [16] prokázala, že terapií alfa-blokátory se významně zlepšil koncentrace spermií a počet pohyblivých spermií, ale kumulativní počet otěhotnění se signifikantně nezměnil. Léčba alfa-blokátory se nedoporučuje u OAT.

Systémové kortikoidy

U některých párů jsou antispermatické protilátky spojovány s neplodností, i když přesná patofyziologie jejich účinku je stále nejasná. Mohou se nalézat v séru, semeně nebo v plazmě nebo vázané na spermatozoa, jako například protilátky IgG a IgA.

Byly publikovány různé testy na antispermatické protilátky a existují různé hodnoty protilátek, ve kterých jsou testy pozitivní. Liší se základní charakteristika pacientů, zejména co se týče trvání infertility, předchozí patologie genitálního ústrojí a hodnocení partnerčiny plodnosti. Všechny tyto možnosti ztěžují porovnání studií.

Díky svým imunopresivním účinkům se používají glukokortikoidy ve snaze snížit hodnoty antispermatických protilátek. 3 randomizované kontrolované studie a 1 pseudorandomizovaná studie hodnotily počet otěhotnění po léčbě steroidy u mužů s antispermatickými protilátkami [17-20]. Metodologicky chybné studie ztěžují situaci protichůdnými důkazy. V současné metaanalýze literatury, která zahrnuje další studie, nebyl pozorován žádný významný vliv na počet otěhotnění u mužů s imunologickou infertilitou. Kvůli nedostatku prokázané úspěšnosti existuje konsenzus, že by pacienti s vysokou koncentrací antispermatických protilátek v ejakulátu měli vstoupit do ICSI protokolu.

7.4 Závěr

Medikamentózní léčba idiopatického syndromu OAT je v mnoha aspektech neefektivní. Bude nezbytné provádět kontrolované studie v nové oblasti, tj. léčba ROS a imunologické infertility. Po zvážení zá-

kladní prognózy těhotenství je nezbytné individuální rozhodnutí, aby mohl pár dostatečně brzo započít s dalšími reprodukčními technikami.

7.5 Literatura

- O'Donovan A, Vandekerckhove P, Lilford RJ, Hughes E. Treatment of male infertility: is it effective? Review and meta-analyses of published randomized controlled trials. *Hum Reprod* 1993; 8: 1209-1222.
- Howard ST. Treatment of male infertility. *New Engl J Med* 1995; 332: 312-317.
- Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995; 64: 22-28.
- Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 1997; 12:1582-1588.
- Kamischke A, Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod* 1999; 14 (Supp 1): 1-23.
- Vandekerckhove P, Lilford R, Hughes E. The medical treatment of idiopathic oligo/asthenozoospermia: androgens (mesterolone or testosterone) versus placebo or no treatment; in Lilford R, Hughes E, Vandekerckhove P (eds): *Cochrane Review: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford, Update Software, 1998.*
- Vandekerckhove P, Lilford R, Hughes E. The medical treatment of idiopathic oligo- and/or asthenozoospermia: antioestrogens (clomiphene or tamoxifen) versus placebo or no treatment; in Lilford R, Hughes E, Vandekerckhove P (eds): *Cochrane Review: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford, Update Software, 1998.*
- Vandekerckhove P, Lilford R, Hughes E. Kinin enhancing drugs for idiopathic male infertility; in Lilford R, Hughes E, Vandekerckhove P (eds): *Cochrane Review: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford, Update Software, 1998.*
- Knuth UA, Hönigl W, Bali-Pratsch M, Nieschlag E. Treatment of severe oligospermia with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin. A, placebo-controlled double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1081-1087.
- Kamischke A, Behre HG, Bergmann M, Simoni M, Schäfer T, Nieschlag E. Recombinant human follicle stimulating hormone for treatment of male idiopathic infertility: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Hum Reprod* 1998; 13: 596-603.
- Schill WB, Parsch EM, Miska W. Inhibition of angiotensin-converting enzyme - a new concept of medical treatment for male infertility? *Fertil Steril* 1994; 61: 1123-1128.
- Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, Barratt CL. A double-blind randomized placebo cross-over-controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril* 1995; 64: 825-831.
- Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, El-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl* 1996; 17: 530-537.
- Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* 1993; 8:1657-1662.
- Yamamoto M, Hibi H, Miyake K. New treatment of idiopathic severe oligozoospermia with mast cell blocker: results of a single-blind study. *Fertil Steril* 1995; 64:1221-1223.

16. Yamamoto M, Hibi H, Miyake K. Comparison of the effectiveness of placebo and alpha-blocker therapy for the treatment of idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 1995; 64: 396-400.
17. Katz M, Newill R. Steroid treatment for infertility associated with anti-sperm antibodies. *Lancet* 1980; 1: 1306.
18. Haas GG Jr, Manganiello R. A double-blind, placebo-controlled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm associated immunoglobulins. *Fertil Steril* 1987; 47: 295-301.
19. Hendry WF, Hughes L, Scammell G, Pryor JP, Hargreave TB. Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. *Lancet* 1990; 335: 85-88.
20. Bals-Pratsch M, Doren M, Karbowski B, Schneider HP, Nieschlag E. Cyclic corticosteroid immunosuppression is unsuccessful in the treatment of sperm antibody-related male infertility: a controlled study. *Hum Reprod* 1992; 7: 99-104.

8. UROGENITÁLNÍ INFEKCE A NARUŠENÁ MUŽSKÁ FERTILITA

8.1 Uretritida a prostatitida

8.1.1 Úvod

Je obecně akceptováno, že infekce mužského urogenitálního systému jsou potenciálně léčitelné příčiny mužské infertility [1-3]. V této spojitosti se uretritida a prostatitida dle WHO zmiňují jako infekce mužských přídatných žláz [2]. Přesto chybí konkrétní údaje, které by potvrdily negativní vliv těchto onemocnění na kvalitu spermií.

8.1.2 Uretritida

Infekční, sexuálně přenosnou získanou uretritidu může být způsobena mnoha patogeny, nejčastěji *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* a *Neisseria gonorrhoeae* [4]. Neinfekční příčiny uretritidy zahrnují podráždění způsobené alergickými reakcemi, traumatem a manipulací. Výtok z močové trubice a obtíže s vyprázdňováním měchýře jsou predominantními symptomy akutní uretritidy.

Diagnóza a léčba

Diagnóza vychází z analýzy stěru z uretry a prvního proudu moči. Jako patognomický je považován nálezný počet ≥ 4 granulocytů na mikroskopické poličko (1 000 x) v stěru uretry nebo 15 granulocytů na mikroskopické poličko (400 x) v sedimentu 3 ml VB1 [4]. U uretritidy provázené zánětlivým výtokem není vyšetření k detekci poruch fertility spolehlivé, neboť přední uretra je plná infekčního a zánětlivého materiálu, který brání účinné analýze ejakulátu [5].

Tab. 13. Nová klasifikace NIDDK pro prostatický syndrom (převzato z [10]).

Kategorie (nová)	Popis
I. akutní bakteriální prostatitida	akutní infekce prostatické žlázy
II. chronická bakteriální prostatitida	recidivující infekce prostaty
III. chronická abakteriální prostatitida/syndrom chronické pánevní bolesti (CPPS)	žádná prokazatelná infekce
III.A. syndrom zánětlivé chronické pánevní bolesti	leukocyty v ejakulátu nebo prostatickém exprimátu nebo v moči po masáži prostaty
III.B. syndrom nezápětlivé chronické pánevní bolesti	žádné bílé krvinky v ejakulátu, prostatická sekrece
IV. asymptomatická zánětlivá prostatitida	žádné subjektivní symptomy, záněť je detekován buď biopsií prostaty nebo přítomností bílých krvinek v prostatickém exprimátu nebo ejakulátu během vyšetřování pro jiné obtíže

Kvůli kontaminaci ejakulátu zánětlivým materiálem z uretry není skutečně prokázán vliv uretritidy na jeho kvalitu a fertilitu.

Negativní vliv sexuálně přenosných mikroorganismů na funkci spermií je tématem k debatě [1,6,7]. Uretrální překážky a ejakulační poruchy zhoršují mužskou fertilitu [2], kvůli vzniku obstrukce [8], buď jako normální uretrální zúžení, nebo léze zadní uretry v oblasti verumontana, obojí může vést k poruchám ejakulace [2].

Léčba sexuálně přenosných chorob je standardizována v guidelines Centra pro kontrolu a prevenci chorob v Atlantě, USA [9]. Neboť v době diagnózy není příčina vzniku akutní uretritidy ve většině případů známa, doporučuje se empirická terapie s dávkou fluorochinolonu a následnou 2týdenní léčbou doxycyklinem. Léčba je úspěšná nejen u gonokokových (spoluexistujících), ale i u chlamydiových/ureaplazmatických infekcí.

8.1.3 Prostatitida

Prostatitida představuje nejčastější urologickou diagnózu u mužů mladších 50 let [10]. Obvykle je tato choroba klasifikována do 4 klinických jednotek:

- akutní bakteriální prostatitida (ABP) a prostatický absces jako následek ABP
- chronická bakteriální prostatitida (CBP)
- ne- či abakteriální prostatitida (NBP)
- prostatodynie (Pd).

Národní institut pro diabetes, digestivní nemoci a onemocnění ledvin (NIDDK) ve Washingtonu DC, USA, navrhl nový klasifikační systém pro zlepšení definice

a porozumění syndromu prostatitidy [10] (tab. 13).

Mikrobiologie

ABP, CBP, a zejména abscesy prostaty jsou důležitá, ale málo častá onemocnění. Nejčastější příčinou vzniku bakteriální prostatitidy jsou gramnegativní patogeny, zejména kmeny *Escherichia coli* [11]. Role grampozitivní bakterie u bakteriální prostatitidy je kontroverzní. Zatímco enterokoky mohou způsobovat bakteriální prostatitidu a s ní spojenou recidivující infekci močového ústrojí (UTI), význam ostatních grampozitivních bakterií u chronické prostatitidy je rozporuplný [11], jako například *C. trachomatis* a mycoplasma, zejména *U. urealyticum* [11-15]. Skryté bakterie mohou být etiologicky přítomny u pacientů s chronickou idiopatickou prostatitidou po vyloučení typických bakteriálních infekcí [16].

Diagnóza

Je třeba provést evaluaci symptomů pomocí standardizovaných skóre, zejména novými symptom skóre *National Institutes of Health* [17]. Další procedury zahrnují laboratorní Diagnózu CBP použitím 4vzorkového testu k lokalizaci bakterií [10,11]. Principem je provedení sekvenční kvantitativní bakteriologické kultivace z uretry, moči z močového měchýře a prostatické sekrece v EPS a moči po prostatické masáži [12]. Zjednodušené techniky srovnávají počet bakterií a leukocytů v moči před a po prostatické masáži [18]. Sledování vyprazdňování močového měchýře a zobrazení prostatické žlázy jsou klinická vyšetření, která je třeba integrovat.

Hlavním bodem diagnózy je prokázání leukocytů v exprimované prostatické sekreci, v moči po prostatické masáži

Tab. 14. Vliv chronické prostatitidy na hustotu, pohyb a morfologii spermií (převzato z [1]).

Autor	Negativní vliv na			Diagnóza prostatitidy podle leukocytů v EPS	Poznámky
	Hustotu	Pohyb	Morfologii		
Giamarellou et al [25]	+	+	(+)	+	správná diagnóza
Christiansen et al [26]	+	+	+	-	diagnóza ultrasonografií je obsolentní
Weidner et al [24]	-	-	-	+	správná diagnóza
Leib et al [27]	-	+	+	-	nesprávná diagnóza prostatitidy; pouze bakt. prostatitida vyloučena
Krieger et al [23]	-	+	-	+	správná diagnóza

EPS = prostatická sekrece získaná masáží - exprimát

a/nebo v ejakulátu pro rozlišení mezi zánětlivým a nezánětlivým CPPS.

Analýza ejakulátu

Analýza ejakulátu (viz výše uvedené Andrologické vyšetřování a spermatologie) pomáhá určit, zda je prostata částí generalizované infekce přídatných pohlavních žláz (infekce mužských přídatných žláz) a poskytne informaci o kvalitě spermatu. Navíc analýza leukocytů umožní rozlišit mezi zánětlivým a nezánětlivým CPPS.

Mikrobiologické nálezy

Po vyloučení uretritidy a infekce měchýře $\geq 10^6$ peroxidáza pozitivních bílých krvinek na 1 ml ejakulátu ukazuje na zánětlivý proces. V těchto případech by měla být provedena kultivace kvůli obvyklým patogenům močového systému, zejména gramnegativním bakteriím.

Koncentrace $\geq 10^3$ cfu/ml patogenů močového ústrojí v ejakulátu je považována za významnou bakteriospermii. Obvykle jsou u mužů na klinikách zabývajících se infertilitou kultivovány různé mikroorganismy, ve většině případů s více než jedním kmenem bakterií [1]. Navíc čas odebrání vzorků ovlivňuje pozitivní počet mikroorganismů v ejakulátu a frekvenci izolace různých kmenů [19]. U pacientů se symptomy prostatitidy bez prokázání bakteriálního nálezu zůstávají kryptické infekce, zejména průkaz *C. trachomatis* nebo mykoplazmatické infekce, zůstává diagnostickou výzvou.

Navzdory moderním technikám detekce DNA nebyl ještě vyvinut ideální diagnostický test na *C. trachomatis* v ejakulátu [14]. V porovnání se sérologickými nálezy u žen protilátkové testy na *C. trachomatis* v semenné plazmě nejsou indikovány pokud nejsou použity žádné typově specifické metody [14].

Analogicky s mykoplazmaty je *U. urealyticum* patogenní pouze ve vysokých

koncentracích ($\geq 10^3$ cfu/ml ejakulátu). Žádný z 10 % vzorků analyzovaných na ureaplazmata nepřekročil tento počet [20]. Normální kolonizace uretry znesnadňuje nezbytné vyjasnění urogenitálních infekcí „vyvolaných mykoplazmaty“ při použití vzorků jako je například ejakulát [15].

Leukocyty

Klinický význam zvýšené koncentrace bílých krvinek (WBC) v ejakulátu je vysoce kontroverzní [9]. Obecně se jako indikátor infekce považuje pouze zvýšený počet leukocytů, zvláště neutrofilních granulocytů, a jejich produktů v semenné tekutině tzv. leukocytová elastáza. Velká většina leukocytů jsou neutrofilní granulocyty podle specifického barvení peroxidázovou reakcí (WHO; viz výše uvedené Andrologické vyšetřování a spermatologie). Přestože většina autorů považuje leukocytospermii za znak zánětu, nemusí být nezbytně spojena s bakteriální nebo virovou infekcí [7].

To je v souladu s dřívějšími nálezy, že snížený počet leukocytů není přirozenou příčinou mužské neplodnosti [22].

Podle klasifikace WHO je $>10^6$ WBC na ml definováno jako leukocytospermie. Pouze 2 studie analyzovaly změny WBC v ejakulátu u pacientů s prokázanou prostatitidou [23,24]; obě prokázaly vyšší počet leukocytů než u mužů bez zánětu (CPPS, typ IIIB).

Kvalita spermatu

Škodlivé účinky chronické prostatitidy na hustotu, pohyblivost a morfologii spermií je tématem k diskusi [1]. Všechny doposud prováděné vyšetřování mají kontroverzní výsledky a nepotvrzují roli chronické prostatitidy na poškození těchto parametrů (tab. 14).

Změny semenné tekutiny

Elastáza semenné tekutiny slouží jako biochemický indikátor aktivity granulocytů

v ejakulátu [1,28,29], doporučená hranice je asi 600 ng/ml [1]. Zánět je provázen různými cytokiny, které mohou ovlivnit funkci spermií. Několik studií prošetřovalo spojitost mezi koncentrací interleukinu, leukocyty a funkcí spermií [30-32]. Nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi podskupinami definovanými na bázi progresivní pohyblivosti, procentu abnormálních forem a diagnózy prostatitidy. Prostata je hlavním místem vzniku interleukinu-6 (IL-6) v semenné tekutině. Přestože se předpokládá, že cytokiny, zejména IL-6, mají významnou roli u zánětlivého procesu mužských přídatných žláz [33], zvýšené hladiny cytokinů nezávisí na počtu leukocytů v EPS [34].

Žlázová sekreторická dysfunkce

Infekce pohlavních žláz může narušit jejich exkretční funkci. Snížené množství kyseliny citronové, fosfatázy, fruktózy, zinku a alfa-glutamyltransferázové aktivity se hodnotí jako narušené prostatické sekreční parametry [1] a snížená koncentrace fruktózy jako indikátor narušené funkce semenných váčků [20,35].

Protilátky proti spermiím

Sérové protilátky proti spermatickým antigenům nemají význam u diagnózy imunitní infertility. Časné zprávy zaznamenaly spojitost mezi zvýšenými hodnotami spermatických protilátek v séru a NBP [36,37]. Přesto, kromě případů podezření na chlamydiové infekce [38], pouze anamnéza vazektomie předpovídá tvorbu protilátek proti spermiím [39].

Reaktivní druhy kyslíku

ROS bývají zvýšené u chronických močopohlavních infekcí spojených se zvýšeným počtem leukocytů [40]. Přesto zůstává biologický význam u prostatitidy nejasný [1].

8.1.4 Terapie

Léčba chronické prostatitidy se obvykle zaměřuje na úlevu symptomů [10].

Andrologicky je terapie z důvodu poškození složení ejakulátu u mužské adnexitidy zaměřena na:

- Redukci nebo eradikaci mikroorganismů z prostatického sekretu a semenné tekutiny
- Normalizace parametrů zánětu, tj. leukocytů a sekrečních parametrů
- Možné zlepšení spermatických parametrů ke zlepšení narušené fertility [41]

Léčba zahrnuje antibiotika, protizánětlivé medikamenty, chirurgické zákroky, normalizaci proudu moči, fyzikální terapii a změny v běžném i sexuální chování.

Pouze terapie antibiotiky se prokázala jako úspěšná v poskytnutí symptomatického úlevy, eradikaci mikroorganismů a poklesu buněčných a numerálních parametrů zánětu v močopohlavních sekretech.

Žádný z ostatních léčebných postupů uvedených výše nebyl hodnocen stejným způsobem.

Přestože léčba antibiotiky může poskytnout zlepšení v kvalitě ejakulátu [41], ne vždy terapie zvýší pravděpodobnost početí [1,42].

8.1.5 Závěr

Uretritida a prostatitida nejsou vždy spojovány se sníženou plodností či neplodností u mužů. V mnoha případech neodhalí základní analýza ejakulátu spojitost mezi infekcí přídatných pohlavních žláz a narušenou charakteristikou spermií. Navíc léčba antibiotiky často pouze eradikuje mikroorganismy; nemá však pozitivní vliv na zánětlivá poškození a/nebo nemůže zvrátit funkční deficit a anatomické dysfunkce.

8.1.6. Literatura

- Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 421-432.
- World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, 2000.
- Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl* 1993; 16: 1-13.
- Schiefer HG. Microbiology of male urethroad nexitis: diagnostic procedures and criteria for aetiological classification. *Andrologia* 1998; 30 (Supp 1): 7-13.
- Chambers RM. The mechanism of infection in the urethra, prostate and epididymis; in Keith LG, Berger GS, Edelmann DA (eds): *Infections in Reproductive Health: Common infections*. Lancaster, MTP Press, pp 283-296.

- Ness RB, Markovic N, Carlson CL, Coughlin MT. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. *Fertil Steril* 1997; 68: 205-213.
- Trum JW, Mol BW, Pannekoek Y, Spanjaard L, Wertheim P, Bleker OP, van der Veen F. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil Steril* 1998; 70: 315-319.
- Purvis K, Christiansen E. The impact of infection on sperm quality. *J Br Fertil Soc* 1995; 1: 31-41.
- Krieger JN. New sexually transmitted diseases treatment guidelines. *J Urol* 1995; 154: 209-213.
- Nickel JC: Prostatitis. Myths and realities. *Urology* 1998; 51: 362-366.
- Naber KG, Weidner W. Chronic prostatitis - an infectious disease. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 157-161.
- Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: A thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991; 19 (Supp 3): S119-S125.
- Bruce AW, Reid G. Prostatitis associated with *Chlamydia trachomatis* in 6 patients. *J Urol* 1989; 142: 1006-1007.
- Taylor-Robinson D. Evaluation and comparison of tests to diagnose *Chlamydia trachomatis* genital infections. *Hum Reprod* 1997; 12 (Supp 2):113-120.
- Taylor-Robinson D. Infections due to species of mycoplasma and ureaplasma: an update. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 671-684.
- Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 3120-3128.
- Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, Alexander RB, Farrar JT, gk, eary MP. The National Institute of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. *Chronic Prostatitis Collaboration Research Network. J Urol* 1999; 162: 369-375.
- Ludwig M; Schroeder-Printzen I, Lüdecke G, Weidner W. Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage - a means to diagnose chronic prostatitis/inflammatory chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2000; 55: 175-177.
- Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, LcLaughlin EA, Al-Sufyan H, Maile LA, Joels LA, Hull MG. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod* 1996; 11: 1227-1231.
- Weidner W, Krause W, Schiefer HG, Brunner H, Friedrich HJ. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. *Urol Int* 1985; 40:5-9.
- Aitken RJ, Baker HW. Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good Samaritans? *Hum Reprod* 1995; 10: 1736-1739.
- Tomlinson MJ, Barratt CLR, Cooke ID. Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility. *Fertil Steril* 1993; 60: 1069-1075.
- Krieger JN, Berger RE, Ross SO, Rothman I, Müller CH. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *J Androl* 1996; 17: 310-318.
- Weidner W, Jantos C, Schiefer HG, Haidl G, Friedrich HJ. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl* 1991; 26: 173-183.

- Giamarellou H, Tympanidis K, Bitos NA, Leonidas E, Daikos GK. Infertility and chronic prostatitis. *Andrologia* 1984; 16: 417-422.
- Christiansen E, Tollefsrud A, Purvis K. Sperm quality in men with chronic bacterial prostatitis verified by rectal ultrasonography. *Urology* 1991; 38: 545-549.
- Leib Z, Bartoov B, Eltes F, Servadio C. Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? *Fertil Steril* 1994; 61: 1109-1116.
- Wolff H, Bezold G, Zebhauser M, Meurer M. Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. *J Androl* 1991; 12: 331-334.
- Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril* 1995; 63: 1143-1157.
- Dousset B, Hussenet F, Daudin M, Bujan L, Foliguet B, Nabet P. Seminal cytokine concentrations (IL-1 beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod* 1997; 12: 1476-1479.
- Huleihel M, Lunenfeld E, Levy A, Potashnik G, Glezerman M. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1996; 66: 135-139.
- Shimonovitz S, Barak V, Zacut D, Ever-Hadani P, Ben-Chetrit A, Ron M. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum Reprod* 1994; 9: 653-635.
- Zalata A, Hafez T, van Hoecke MJ, Comhaire F. Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. *Hum Reprod* 1995; 10: 3161-3165.
- Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebei JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis /chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998; 52: 744-749.
- Comhaire F, Verschraegen G, Vermeulen L. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. *Int J Androl* 1980; 3: 32-45.
- Jarow JP, Kirkland JA Jr, Assimos DG. Association of antisperm antibodies with chronic non-bacterial prostatitis. *Urology* 1990; 36: 154-156.
- Witkin SS, Zeilikovsky G. Immunosuppression and sperm antibody formation in men with prostatitis. *J Clin Lab Immunol* 1986; 21: 7-10.
- Munoz MG, Witkin SS. Autoimmunity to spermatozoa, asymptomatic *Chlamydia trachomatis* genital tract infection and gamma delta T lymphocytes in seminal fluid from the male partners of couples with unexplained infertility. *Hum Reprod* 1995; 10: 1070-1074.
- Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J Urol* 1992; 148: 1805-1807.
- Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A, Schoonjans F, Comhaire FH. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl* 1996; 17: 699-707.
- Weidner W, Ludwig M, Miller J. Therapy in male accessory gland infection-what is fact, what is fiction? *Andrologia* 1998; 30 (Supp 1): 87-90.
- Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TM. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. *Int J Androl* 1986; 9: 91-98.

Tab. 15. Klasifikace epididymoorchitidy [3].

Nespecifická	Specifická	Virová
akutní bakteriální epididymoorchitida: <i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> <i>E. coli</i> (a ostatní <i>enterobacteriaceae</i>) nespecifická chronická epididymoorchitida granulomatózní (idiopatická) orchitida <i>Pneumococcus</i> <i>Salmonella</i> <i>Klebsiella</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	specifická granulomatózní orchitida tuberkulóza lues brucelóza	parotická Coxsackie-B

Tab. 16. Léčba epididymoorchitidy.

Stav	Terapie
akutní bakteriální epididymoorchitida: <i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> <i>E. coli</i> (a ostatní <i>enterobacteriaceae</i>)	tetracyklin tetracyklin fluorochinolon
parotická orchitida	interferon alfa-2b
nespecifická chronická epididymoorchitida	steroidní i nesteroidní antiflogistické přípravky
granulomatózní (idiopatická) orchitida	semikastrace
specifická orchitida	dle terapie základního onemocnění

8.2 Orchitida a epididymitida

8.2.1 Orchitida

Orchitida je zánětlivá léze varlete spojená s tvorbou leukocytárního exsudátu dovnitř i vně semenných kanálků, vedoucí ke skleróze tubulů. Zánět způsobuje bolestivost a otok. Chronické zánětlivé změny v semenných kanálcích narušují normální proces spermatogeneze a způsobují změny v počtu i kvalitě spermií [1].

Obvykle se orchitida považuje za velmi důležitou příčinu zástavy spermatogeneze [2], kterou lze zvrátit. Po orchitidě se objevuje atrofie varlat [2].

Orchitida je klasifikována dle příčiny vzniku (tab. 15).

Diagnóza

Pacienti s epididymoorchitidou většinou trpí unilaterální bolestí v šourku [4]. Diagnóza je založena na anamnéze a palpaci. Ultrasonografie prokáže otok a zvětšená varlata. Sonografický obraz zánětlivé změněné tkáně ale neumožňuje určení diferenciální diagnózy [5].

Analýza ejakulátu

Analýza ejakulátu, zahrnující analýzu leukocytů, indikuje perzistentní zánětlivou aktivitu (viz výše uvedené Andrologické vyšetřování a spermatologie). V mnoha případech, zvláště u akutní epididymoorchitidy, se vyskytuje přechodně snížený počet spermií a snížená pohyblivost [2]. Obstrukční azoospermie způsobená úplnou obstrukcí je vzácnou komplikací. Parotická orchitida může způsobit bilaterální testikulární atrofii [3] a testikulární azoospermii. V případě podezření na granulomatózní orchitidu se objevují autoprotilátky vázané na spermie (viz výše uvedené Andrologické vyšetřování a spermatologie).

Terapie

Standardizována je pouze terapie akutní bakteriální epididymoorchitidy a specifické granulomatózní orchitidy [3] (tab. 16).

Několik léčebných režimů by mohlo vést ke zlepšení zánětlivých lézí. Terapie kortikoidy, nesteroidními protizánětlivými přípravky (například diklofenak, indometacin a acetylsalicylová kyselina), bohužel, nejsou zhodnoceny ve vztahu k jejich

andrologickému dopadu [5]. Další terapeutické studie jsou založeny na předcházení škodlivým účinkům zánětu na spermatogenezi pomocí gonadotropin uvolňujících hormonů (GnRH) [6].

U parotické orchitidy byla publikována systémová terapie interferonem alfa-2B, která zabrání atrofii varlat a azoospermii [7]. U idiopatické granulomatózní orchitidy je operativní odstranění varlete metodou volby.

8.2.2 Epididymitida

Zánět *epididymis* způsobuje unilaterální a poměrně akutní bolestivost a otok. V mnoha případech je varle také postiženo zánětlivým procesem, tzv. epididymoorchitidou. U sexuálně aktivních mužů mladších 35 let je *epididymitis* nejčastěji způsobena *C. trachomatis* nebo *N. gonorrhoeae* (tab. 13) [8,9]. Sexuálně přenosná epididymitida je obvykle spojená s uretritidou. Epididymitida, která není sexuálně přenesená, bývá spojena s močovou infekcí. Tento typ se častěji vyskytuje u mužů starších 35 let, kteří v nedávné době podstoupili instrumentaci močového ústrojí a kteří mají anatomické abnormality [9].

Diagnóza

U akutní epididymitidy začíná zánět a otok obvykle v ocase *epididymis* a může se rozšířit do zbytku *epididymis* a testikulární tkáně [4].

Přestože muži s epididymitidou získanou kvůli sexuálně přenosným mikroorganismům jsou vždy sexuálně aktivní, k expozici infekci mohlo dojít i měsíce před jejím propuknutím. Mikrobiologická etiologie epididymitidy je obvykle snadno určitelná dle Grama nabarveným vyšetřením uretrálního výtoku na uretritidu

Tab. 17. Akutní epididymitida a vliv na parametry spermií.

Autor	Negativní vliv na			Poznámky
	hustotu	pohyb	morfologii	
Ludwig&Haselberger[14]	+		+	pyospermie v 19 z 22 případů
Berger et al [8]		+		
Weidner et al [5]	+	+	+	azoospermie u 3 z 70 mužů
Haidl [15]		+		chronické infekce; zvýšené makrofágy
Cooper et al [16]		pokles epididymálních markerů: alfa glukosidázy, L-karnitinu		

a středního proudu moči na gramnegativní bakterie [8,9]. Intracelulární gramnegativní diplokoky korelují s přítomností *N. gonorrhoeae*. Pouze bílé krvinky na uretrálním stěru ukazují na gonoreální uretritidu; *C. trachomatis* bude izolována asi u třetiny těchto pacientů [10].

Analýza ejakulátu

Analýza ejakulátu dle kritérií WHO, zahrnující analýzu leukocytů, může indikovat perzistentní zánětlivou činnost. V mnoha případech dochází k poklesu počtu spermií a snížení jejich pohyblivosti [3,5,8]. Ipsilaterální orchitida nízkého stupně [11,12] se považuje za příčinu mírného narušení kvality spermií (tab. 17) [13].

Vznik stenózy kanálků nadvarlete, snížení počtu spermií a azoospermie jsou důležité při sledování bilaterální epididymitidy (viz výše uvedená Obstrukční azoospermie). Skutečná čísla výskytu azoospermie po epididymitidě zůstávají stále nejasná.

Léčba

Léčba antibiotiky je indikována před tím, než jsou dostupné výsledky kultivace (tab. 1).

Výsledek léčby *epididymitis*:

- mikrobiologické vyléčení infekce
- zlepšení znaků a symptomů
- prevence přenosu na další
- pokles potencionálních komplikací, tj. infertility nebo chronické bolesti

U pacientů s epididymitidou způsobenou *N. gonorrhoeae* nebo *C. trachomatis*, či s podezřením na způsobení tímto infekčním agens, by měly být vyšetřeny a léčeny i jejich sexuální partnerky [17].

8.2.3 Literatura

1. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. Int J Androl 1993; 16: 1-13.

2. Diemer T, Desjardins C. Disorders of Spermatogenesis; in Knobil E, Neill JD (eds): Encyclopedia of Reproduction. San Diego, Academic Press, 1999, vol 4, pp 546-556.
3. Weidner W, Krause W: Orchitis; in Knobil E, Neill JD (eds). Encyclopedia of Reproduction. San Diego, Academic Press, vol 3, 1999, pp 92-95.
4. Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases. National guideline for the management of epididymo-orchitis. Sex Transm Inf 1999; 75 (Supp 1): 51-53.
5. Weidner W, Garbe C, Weißbach L, Harbrecht J, Kleinschmidt K, Schiefer HG, Friedrich HJ. Initials Therapie der akuten einseitigen Epididymitis mit Ofloxacin. Andrologische Befunde. Urologe A 1990; 29: 277-280.
6. Vicari E, Mongioi A. Effectiveness of long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment in combination with conventional therapy on testicular outcome in human orchitis/epididymo-orchitis. Hum Reprod 1995; 10: 2072-2078.
7. Ruther U, Stütz S, Röhrl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. Successful interferon-alpha 2, a therapy for a patient with acute mumps orchitis. Eur Urol 1995; 27: 174-176
8. Berger RE, Alexander RE, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J, Holmes KK. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol 1979; 121: 750-754.
9. Berger RE. Epididymitis; in Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al (eds). Sexually Transmitted Diseases. New York, McGraw-Hill Book Company, 1984, pp 650-662.
10. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Etiological and therapeutic aspects. Drugs 1987; 34 (Supp 1): 111-117.
11. Nilsson S, Obrant KO, Persson, PS. Changes in the testis parenchyma caused by acute nonspecific epididymitis. Fertil Steril 1968; 19: 748-757.
12. Osegbe DN. Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. Eur Urol 1991; 19: 204-208.
13. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. Hum Reprod Update 1999; 5: 421-432.
14. Ludwig G, Haselberger J. Epididymitis and Fertilität. Fortschr Med 1977; 95: 397-399.

15. Haidl G.

Macrophages in semen are indicative of chronic epididymal infection. Arch Androl 1990; 25: 5-11.

16. Cooper TG, Weidner W, Nieschlag E.

The influence of inflammation of the human genital tract on secretion of the seminal markers alpha glucosidase; glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. Int J Androl 1990; 13: 329-336.

17. Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. Br J Urol 1990; 66: 642-645.

9. PORUCHY EJAKULACE

9.1 Definice

Poruchy ejakulace jsou neobvyklými, ale důležitými příčinami infertility. Do této skupiny patří několik heterogenních dysfunkcí, které mohou být organického nebo psychogenního původu.

9.2 Klasifikace a příčina vzniku

Neschopnost dosažení ejakulace

Anejakulace je kompletní absence antegrádní či retrográdní ejakulace.

Je způsobena poruchou emise semen z prostaty a semenných kanálků do močové trubice [1]. Skutečná anejakulace je obvykle spojena s normálním pocitem orgasmu. V některých případech, například při nekompletních poraněních míchy, může být tento pocit pozmeněn nebo snížen. Skutečná anejakulace je vždy spojena s dysfunkcí centrálního či periferního nervového systému nebo vlivem léků.

Anorgasmie

Anorgasmie je neschopnost dosáhnout orgasmu. Může způsobovat anejakulaci. Někteří pacienti udávají sporadické příhody nočního úniku semenné tekutiny nebo ejakulaci, která se objevuje během velkého emocionálního vzrušení bez vztahu k sexuální aktivitě [3]. Příčiny anorgasmie jsou většinou psychologické.

Tab. 18. Příčiny vzniku anejakulace.

Nervové	Spojené s léky
míšní poranění	antihypertenziva
léze <i>cauda equina</i>	antipsychotika
retroperitoneální lymfadenektomie	antidepresiva
operace aortilických cév	alkohol
kolorektální operace	
roztroušená skleróza	
Parkinsonova choroba	
autonomní neuropatie (juvenilní cukrovka)	

Tab. 19. Příčiny retrográdní ejakulace.

Neurogení	Farmakologické
poranění míchy	antihypertenziva
léze <i>cauda equina</i>	antagonista alfa1 adrenoceptoru
roztroušená skleróza	antipsychotika
autonomní neuropatie (juvenilní cukrovka)	antidepresiva
retroperitoneální lymfadenektomie	
sympatektomie	
kolorektální a anální operace	
Uretrální překážka	Nedostatečnost hrdla močového měchýře
ektopická ureterokéla	vrozené defekty hemitrigona
uretrální zúženina	extrofie močového měchýře
uretrální chlopně	resekce hrdla močového měchýře
	prostataktomie

Tab. 20. Příčiny vzniku astenické ejakulace.

Neurogení	Uretrální obstrukce
poranění míchy	ektopická ureterokéla
léze <i>cauda equina</i>	uretrální zúženina
roztroušená skleróza	uretrální chlopně
autonomní neuropatie (juvenilní cukrovka)	
retroperitoneální lymfadenektomie	
sympatektomie	
kolorektální a anální operace	

Opožděná ejakulace

Opožděná ejakulace je stav, kdy je potřeba abnormální stimulace ztopořené penisu k dosažení orgasmu s ejakulací.

Opožděná ejakulace se dá považovat za mírnou formu anorgasmie; obojí se může vyskytnout u jednoho pacienta. Příčiny opožděné ejakulace mohou být psychologické i organické:

- nekompletní míšní léze [3];
- iatrogenní poškození nervů penisu [4]
- medikace antidepresiv, antihypertenziv, antipsychotik [3].

Retrográdní ejakulace

Retrográdní ejakulace je celková absence antegrádní ejakulace, neboť semenná tekutina se přes hrdlo močového měchýře dostává zpět do močového měchýře.

Pacienti prožívají normální či snížený vjem orgasmu, s výjimkou paraplegiků. Orgasmus je většinou kompletní a zřídka kdy neúplný. Neúplná antegrádní ejakulace se nesmí zaměňovat s vyměšováním bulbouretrálních žláz. Příčiny retrográdní ejakulace jsou uvedeny v tab. 19.

Astenická ejakulace

Astenická ejakulace, definovaná také jako částečná nezpůsobilost ejakulace nebo *ejaculation baveuse* [5], je charakterizována střídáním propulzivní fáze, s fází normální emise.

Vjem orgasmu je snížen a chybí typické rytmické kontrakce spojené s ejakulací, i když jsou přítomny u astenické ejakulace způsobené obstrukcí močové trubice. Nejčastější příčiny astenické ejakulace jsou zobrazeny v tab. 20.

Astenická ejakulace nemá zásadní vliv na mužskou neplodnost.

Předčasná ejakulace

Předčasná ejakulace znamená neschopnost kontrolovat ejakulaci po dostatečně dlouhou dobu před vniknutím do pochvy.

Přestože neexistuje žádný obecně platný pojem „dostatečně“ dlouhá doba, někteří pacienti nejsou schopni oddálit ejakulaci déle než po několik koitálních vniknutí, nebo dokonce před vaginální penetrací. Předčasná ejakulace může být organického, či psychogenního původu, vrozená, či získaná, může se vztahovat k partnerce, či nikoliv, ať již je, nebo není spojena s erektilní dysfunkcí.

Předčasná ejakulace není spojená se zhoršením plodnosti, pokud dojde k ejakulaci do pochvy.

Bolestivá ejakulace

Bolestivá ejakulace bývá obvykle získaná a může způsobovat mírnou sexuální dysfunkci. Bolestivý pocit, který je pocíťován na perineu, v močové trubici nebo uretrálním *meatu* [6], může být způsoben překážkou v ejakulacím vývodu, prostatitidou či uretritidou, autonomní nervovou dysfunkcí nebo psychologickými problémy.

9.3 Diagnóza

Navrhované diagnostické postupy zahrnují následující procedury.

Anamnéza

Je třeba řádně prověřit přítomnost diabetu, neuropatie, traumatu, urogenitální infekce, předchozí operace nebo medikaci určitých léků. Zvláštní pozornost je třeba věnovat charakteru močení a ejakulace (noční únik, schopnost ejakulace za určitých okolností, vrozená nebo získaná porucha, vývoj), ale i psychosexuální sféře (vzdělání, znaky citového vztahu, dřívější psychologická traumata a psychologické terapie).

Fyzikální vyšetření

Je třeba provést vyšetření genitálu a rektu s hodnocením prostaty, bulbokavernózního reflexu a tonu análního svěrače. Minimální neurologické testy zahrnují vyšetření:

- citlivosti šourku, varlat a perinea
- kremasterických a břišních kožních reflexů
- plantárních reflexů

Vyšetření moči po ejakulaci

Slouží k hodnocení částečné retrográdní ejakulace.

Kultivační vyšetření uretritidy a prostatitidy (viz výše uvedené Urogenitální infekce a narušení mužské plodnosti).

Další diagnostický postup

Zahrnuje:

- neuropsychologické testy (evokovaná odpověď *m. bulbocavernosus*, somatosenzorické evokované potenciály dorzálního nervstva)
- testy autonomní neuropatie (zhodnocení regulace teploty chodidel)
- psychosexuální zhodnocení
- videocystometrii
- cystoskopie
- transrektální ultrasonografie
- vyšetření průtoku moči
- penilní vibrační stimulace

9.4 Léčba

Léčba neplodnosti způsobené poruchami ejakulace je zřídka etiológická a obecně spočívá v získávání spermatozoí pro použití v technikách asistované reprodukce.

Rozhodnutí záleží na následujících aspektech:

- věk pacienta a jeho partnerky
- přání a akceptace páru různých oploďňovacích procedur
- psychologické problémy pacienta a jeho partnerky
- související patologie

Pokud je ejakulační porucha psychogenní a přání páru je zacíleno na dosažení těhotenství, je nejdůležitější podstoupení předběžného psychologického zhodnocení, sloužícího k vyhnutí se vážným následným psychologickým reakcím.

Etiologická léčba

Etiologickou léčbu je možno shrnout následujícím způsobem:

- přerušení farmakologické terapie negativně zasahující do ejakulace (pokud lze)
- léčba infekcí (v případě bolestivé ejakulace)
- psychoterapie
- operační korekce patologie močové trubice
- korekce metabolických poruch (diabetes)

Symptomatická léčba

Retrográdní ejakulace:

V případě, že nedošlo k míšnímu poranění, nejsou přítomny anatomické anomálie močové trubice nebo nežádoucí farmakologická terapie, je třeba se pokusit navodit antegrádní ejakulaci medikamentózně (tab. 21).

Případně je pacientovi doporučeno ejakulovat s plným močovým měchýřem, ke zvýšení uzávěru hrdla močového měchýře [12].

Získávání spermií z postejakulační moči, potřebných k asistovaným reprodukčním technikám, je doporučováno pokud:

- medikamentózní léčba není efektivní, nebo není snášena kvůli vedlejším účinkům
- pacient má míšní poranění
- nelze přerušit medikamentózní léčbu vyvolávající retrográdní ejakulaci

Získávání spermatu je časově sladěno s partnerčinou ovulací. Moč musí být alkalizována přijímáním 1 – 3 g bikarbonátu sodného 3krát až 4krát denně; pH musí být v rozmezí 7,2 – 7,8 přesně před ejakulací a musí se kontrolovat při každém močení. Protože osmolarita moči zhoršuje pohyblivost spermií, pacient je požádán o vypití 500 ml vody hodinu před ejakulací. Poté by měl pacient vyprázdnit svůj měchýř. Tato procedura napomáhá kontrolovat osmolaritu moči. Pokud je osmolarita moči nízká, bude znovu zkontrolována za 15 – 20 minut; pokud je osmolarita moči vysoká, pacient je opět požádán o vypití 200 ml vody. Jakmile je dosaženo optimální osmolarity (200 – 300 mOsm/kg), pacient je požádán o pohlavní styk nebo masturbaci. 10 minut po ejakulaci je třeba odebrat a odstředit moč. Výsledný materiál by měl být resuspendován v 0,5 ml

Tab. 21. Medikamentózní terapie při retrográdní ejakulaci.

- efedrin sulfát, 10 – 15 mg 4krát denně [7]
- midodrin, 5 mg 3krát denně [8]
- bromfeniramin maleát, 8 mg 2krát denně [9]
- imipramin, 25 – 75 mg 3krát denně [10]
- desipramin, 50 mg obden [11]

Tyrode's nebo Ham's F-10 mediu a okamžitě inseminován [13]. Případně je možné zavést katétr do měchýře a aplikovat 10 – 15 ml Tyrode's nebo Ham's F-10 media. Pacient musí ejakulovat a okamžitě je provedena druhá katetrizace k získání spermií. Druhý způsob léčby minimalizuje kontakt spermií s močí [14]. Aby bylo možné provést intrauterinní inseminaci, musí být kvalita semenné tekutiny dobrá. Pokud tomu tak není, pár musí podstoupit *in vitro* reprodukční procedury (např. ICSI) s čerstvými nebo zmrazenými spermii.

Anejakulace:

Medikamentózní léčba anejakulace není kvůli lymfadenektomii a neuropatii příliš efektivní. To stejné platí pro psychosexuální terapii u anorgasmie. U všech těchto případů, a u mužů s míšním poraněním je léčbou první volby vibrostimulace.

Při anejakulaci penilní **vibrační stimulace** vyvolává ejakulační reflex [15].

K vibrostimulaci je zapotřebí doporučený lumbosakrální míšní segment. Čím kompletnější je zranění nad Th10, tím lepší je šance odpovědi. Chybění tepelného vjemu v perineální oblasti a oblasti žaludu, neschopnost cítit zmáčknutí varlete a intaktní dolní oblouk a bulbokavernózní reflex nabízí slibný výsledek. Negativními prognostickými faktory jsou zranění pod Th10 a chabá paraplegie. Muži trpící autonomní dysreflexií jsou premedikováni 10 – 20 mg nifedipinu pod jazyk. Před vibrostimulací je nutné vyprázdnit měchýř. Vibrace jsou aplikovány kolem žaludu penisu a uzdičky, s amplitudou 1 – 3 mm a frekvencí 80 – 100 Hz. Ejakulace se očekává do 10 minut a je následována zarudnutím a břišním spazmem a spazmem nohou. Jakmile je prokázána bezpečnost a efektivita této procedury, pacient ji může provádět sám doma. Je možné provádět intravaginální inseminaci 10ml injekční stříkačkou během ovulace. Pokud je kvalita semene nízká, nebo je ejakulace retrográdní, doporučujeme páru

zúčastnit se programu fertilizace *in vitro* (IVF).

Pokud selže vibrostimulace, další volbou je **elektroejakulace** [16].

Elektroejakulace je elektrická stimulace periprostatického nervstva sondou zavedenou do rekta, a zdá se že není ovlivněna integritou reflexního oblouku. Elektroejakulace vyžaduje dobrý trénink, protože je zde nebezpečí autonomní hyperreflexie a popálení rektální sliznice. Kromě případů kompletního míšního poranění je požadována anestezie. Pacient má automaticky sledován krevní tlak; jeho měchýř je vyprázdněn a naplněn Ham's F10 (nebo podobným médiem). Předem se provádí anoskopie ke zkontrolování integrity střevní stěny. Poté je sonda umístěna přesně na prostatu, zajišťující kontinuální kontakt sliznice s teplotním senzorem a kovovými talíři. Většina stimulací je prováděna po dobu 5–7 minut. U 90 % pacientů vyvolá elektrostimulace ejakulaci, která je u jedné třetiny retrogradní. Kvalita semene je často nízká, přestože se zlepšuje opakovanými ejakulacemi, a většina párů se musí uchýlit k oplodnění *in vitro*.

Pokud elektroejakulace selže nebo není možné ji provádět, lze získat sperma ze semenných kanálků pomocí

- aspirace spermatu z chámovodu (viz výše uvedené obstrukční azoospermie)
- výplach semenného systému (viz výše uvedené obstrukční azoospermie)

9.5 Závěr

Poruchy ejakulace je možné léčit širokou škálou medikamentů a fyzických stimulací s vysokým procentem úspěšnosti.

9.6 Literatura

1. Buvat J. Glossaire. Les perturbations de l'éjaculation; in Buvat J, Jouannet P (eds): L'éjaculation et ses perturbations. Lyon-Villeurbanne, SIMEP 1983, p 9.
2. Wang R, Monga M, Hellstrom WJ. Ejaculatory dysfunction; in Comhaire FH (ed): Male Infertility: Clinical Investigation. Cause Evaluation and Treatment. London, Chapman Hall, 1996, pp 205-221.
3. Pryor JP. Erectile and ejaculatory problems in infertility; in Hargreave TB (ed): Male Infertility. London, Springer, 1997, pp 319-336.

4. Yachia D. Our experience with penile deformations: incidence, operative techniques, and results. *J Androl* 1994; 15 (Suppl): 63S-68S.
5. Chapelle PA. Séquelles génito-sexuelles du paraplégique. 2-Neurophysiologic. *Tempo Medical* 1982; 103: 67-70.
6. Hermabessière J, Bouquet de la Jolinière J, Buvat J. L'éjaculation douloureuse. Recherche de causes organiques; in Buvat J, Jouannet P (eds): L'éjaculation et ses perturbations. Lyon-Villeurbanne, SIMEP, 1984, pp 129-134.
7. Gilja I, Parazajder J, Radej M, Cvitkovic P, Kovacic M. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol* 1994; 25: 226-228.
8. Jonas D, Linzbach P, Weber W. The use of midodrin in the treatment of ejaculation disorders following retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 1979; 5: 184-187.
9. Schill WB. Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure. *Arch Androl* 1990; 25: 101-104.
10. Brooks ME, Berezin M, Braf Z. Treatment of retrograde ejaculation with imipramine. *Urology* 1980; 15: 353-355.
11. Hendry WF. Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional. *Br J Urol* 1998; 82: 331-341.
12. Crich JP, Jequier AM. Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving antegrade ejaculation. *Fertil Steril* 1978; 30: 572-576.
13. Schill WB. Diagnosis and treatment of ejaculatory sterility; in Paulson JD, Nigro-Vilar A, Lucena E, Martini L (eds): *Andrology: Male Fertility and Sterility*. Orlando (USA), Academic Press, 1986, pp 599-617.
14. Hotchkiss RS, Pinto AB, Kleegman S. Artificial insemination with semen recovered from the bladder. *Fertil Steril* 1955; 6: 37-42.
15. Brindley GS. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. *Paraplegia* 1981; 19: 299-302.
16. Elliott S, Rainsbury PA. Treatment of anejaculation; in Colpi GM, Balerna M (eds): *Treating Male Infertility: New Possibilities*. Basel, Karger, 1994, pp 240-254.
17. Hirsh AV, Mills C, Tan SL, Bekir J, Rainsbury P. Pregnancy using spermatozoa aspirated from the vas deferens in a patient with ejaculatory failure due to spinal injury. *Hum Reprod* 1993; 8: 89-90.
18. Colpi GM, Negri L, Stamm J, Balerna M. Full-term pregnancy obtained with sperm recovered by seminal tract washout from an anejaculating, spinal cord injury man. *J Urol* 1992; 148: 1266-1267.
19. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey R. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10: 148-152.

10. ZKRATKY POUŽITÉ V TEXTU

ABP	akutní bakteriální prostatitida
CASA	počítačem prováděná analýza ejakulátu
CBAVD	kongenitální bilaterální absence chámovodu
CBP	chronická bakteriální prostatitida
CFTR	gen transmembránové regulační cystické fibrózy
CPPS	syndrom chronické pánevní bolesti
FSH	folikuly stimulující hormon
FISH	barevná fluorescenční hybridizace <i>in situ</i>
GnRH	gonadotropin uvolňující hormon
hCG	lidský chorionický gonadotropin
hMG	lidský menopauzální gonadotropin
LH	luteinizační hormon
LHRH	hormon uvolňující luteinizační hormon
MESA	mikrochirurgická epididymální aspirace spermií
NIDDK	<i>National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases</i>
NBP	non- či abakteriální prostatitida
Pd	prostatodynie
TESE	extrakce spermií z varlete
TURED	transuretrální resekce ejakulačních kanálků
UTI	infekce močového ústrojí
WBC	bílé krvinky