



ΑΝΗΡ

ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

OFFICIAL JOURNAL
OF THE HELLENIC SOCIETY OF
ANDROLOGY

ΤΟΜΟΣ 6ος • ΤΕΥΧΟΣ 3ο • ΙΟΥΛΙΟΣ-ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ-ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2004

- **ΑΠΟΠΤΩΣΗ ΣΤΟΝ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟ ΠΡΟΣΤΑΤΗ**
- **ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ: 10 ΧΡΟΝΙΑ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**
- **ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΤΥΧΗ ΤΩΝ ΠΑΤΡΙΚΩΝ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ;**



- **ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ-
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ
6^{ου} ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΟΥ
ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ**

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



MEDLINE, ΖΑΝ ΜΩΡΕΑΣ 114, 152 31 ΧΑΛΑΝΔΡΙ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΤΑΞΗ - ΕΚΔΟΤΗΣ:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Ενδοκρινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

Πλατεία Ε. Βενιζέλου 2 - Αθήνα 115 21

Τηλ. 210 64 11156 - 210 6402179 - Fax : 210 6411156

Copyright - Ελληνική Ανδρολογική Εταιρεία**Συντ. Τίτλος** - Ανήρ**ISSN** 1108-3522**ΕΚΔΟΤΗΣ:** Δ.Α.Αδαμόπουλος

Τριμηνιαία έκδοση.

Εκδίδεται σε 2000 αντίτυπα.

Επιμέλεια εκτύπωσης, σελιδοποίηση: MEDLINE

"ANIR" is published quarterly as the official Journal of the Hellenic Society of Andrology

Copyright : Hellenic Society of Andrology**Short title:** ANIR**ISSN** 1108-3522**Correspondance:** D.A. Adamopoulos, MD, Endocrine Department

"Elena Venizelou" Hospital, 2, E. Venizelou Square, 115 21 Athens, Greece

Tel : 210 6411156, 210 6402179, Fax : 210 6411156

E-mail:hel-soc-andro@ath.forthnet.gr

Το περιοδικό "ANHP" είναι η τριμηνιαία έκδοση της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας. Σκοπό έχει την ενημέρωση των ιατρών πάνω σε θέματα που αφορούν την Ανδρολογία. Τα άρθρα που δημοσιεύονται αφορούν τον ευρύ τομέα του ενδιαφέροντός της, από τη μοριακή και γενετική πλευρά ως το νεοαναδυόμενο πεδίο των προβλημάτων στον γηράσκοντα άνδρα. Στα περιεχόμενα θα περιλαμβάνονται ανασκοπήσεις, άρθρα σύνταξης, ερευνητικές εργασίες, ενδιαφέροντα περιστατικά αλλά και παρουσιάσεις εκ των δραστηριοτήτων της Εταιρείας με κείμενα συμποσίων, στρογγύλων τραπεζών, διαλέξεων, που θα διοργανώνει η Εταιρεία. Τέλος, μέσω του περιοδικού θα προβάλλονται αξιόλογες εργασίες δημοσιευμένες στα διεθνή περιοδικά ενώ θα γίνεται και ενημέρωση για γεγονότα και εκδηλώσεις που αφορούν την Ανδρολογία στον Ελληνικό και διεθνή χώρο.

ANHPΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**ANIR**OFFICIAL JOURNAL
OF THE
HELLENIC SOCIETY OF ANDROLOGY**COPYRIGHT**

Τα δημοσιευμένα άρθρα είναι ιδιοκτησία του περιοδικού "ANHP" και απαγορεύεται μερική ή ολική αναδημοσίευσή τους χωρίς την έγγραφη συγκατάθεση του Διευθυντού Σύνταξης. Για την αναπαραγωγή εικόνων, σχεδίων και πινάκων απαιτείται επίσης σχετική έγκριση και αναφορά της πηγής.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Ε. Κούκκου,

Ενδοκρινολογικό Τμήμα Νοσοκομείου "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΙΣ

Για καταχώρηση διαφημίσεων οι ενδιαφερόμενοι παρακαλούνται να επικοινωνούν με την Εταιρία **MEDLINE**, ΤΗΛ.: 210 6755473, 210 6773316, FAX: 210 6722849, e-mail: medline@otenet.gr (Υπεύθυνοι: Θανάσης Μάστορας, Χριστίνα Τσαρούχα).

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ: Ιωάννης Παπαδήμας, *Ενδοκρινολόγος*
ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ: Μιχαήλ Μπουρούνης, *Ουρολόγος*
ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ: Δημήτριος Γουλής, *Ενδοκρινολόγος*
ΤΑΜΙΑΣ: Ευτυχία Κούκκου, *Ενδοκρινολόγος*
ΜΕΛΗ: Ευαγγελία Βενάκη, *Ενδοκρινολόγος*
 Άλκης Καρανίκας, *Ουρολόγος*
 Κωνσταντίνος Μαυρομάτης, *Μαιευτήρας-Γυναικολόγος*

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αλεβιζάκη Μαρία *Ενδοκρινολόγος*
 Αναπλιώτου Μαργαρίτα *Ενδοκρινολόγος*
 Αρβανίτη Ήβη *Παθολογοανατόμος*
 Βαϊδάκης Νικόλαος *Ψυχίατρος*
 Βενάκη Ευαγγελία *Ενδοκρινολόγος*
 Ζεγκινιάδου Θεοδοσία *Βιολόγος*
 Θωμόπουλος Ανδρέας *Ενδοκρινολόγος*
 Καλοβιδούρης Άγγελος *Ακτινολόγος*
 Λιάπη Ανθή *Μαιευτήρας/Γυναικολόγος*
 Λυμπερόπουλος Γεώργιος *Βιολόγος/Βιοχημικός*
 Μηλίγκος Σπύρος *Μαιευτήρας/Γυναικολόγος*
 Μιχαλάκης Γεώργιος *Ουρολόγος*
 Μπαρμπαλιάς Γεώργιος *Ουρολόγος*
 Νικοπούλου Σταματίνα *Ενδοκρινολόγος*
 Πάγκαλος Κωνσταντίνος *Γενετιστής*
 Παπαδοπούλου Φωτεινή *Ενδοκρινολόγος*
 Παπαθανασίου Ζήσης *Μαιευτήρας/Γυναικολόγος*
 Παπανικολάου Αθανάσιος *Παθολογοανατόμος*
 Ταρλατζής Βασίλειος *Μαιευτήρας/Γυναικολόγος*
 Τσίγκος Κωνσταντίνος *Ενδοκρινολόγος*

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ:

Δ.Α. Αδαμόπουλος, *Ενδοκρινολόγος*

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΕΣ:

Δ. Πανίδης, *Ενδοκρινολόγος*

Ν. Σοφικίτης, *Ουρολόγος*

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΥΛΗΣ:

Κούκκου Ευτυχία, *Ενδοκρινολόγος*

Μαυρομάτης Κων/νος, *Μαιευτήρας-Γυναικολόγος*

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Το περιοδικό ANHP, έκδοση της Ελληνικής Ανδολογικής Εταιρείας έχει στόχο τη συνεχή επιμόρφωση των ασχολούμενων στο χώρο της Ανδρολογίας και την προαγωγή του γνωστικού αντικείμενου της στον ελληνικό χώρο. Για την πραγμάτωση αυτού του σκοπού δημοσιεύονται στο περιοδικό:

1. Άρθρα Σύνταξης. Σύντομες ανασκοπήσεις σε επίκαιρα και αμφιλεγόμενα θέματα, που γράφονται με προτροπή της συντακτικής επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα. Στις άλλες περιπτώσεις είναι ανυπόγραφα.

2. Γενικά θέματα. Σχετιζόμενα με την Ανδρολογία

3. Ανασκοπήσεις. Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται οι σύγχρονες απόψεις. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις μέχρι δύο συγγραφέων.

4. Ερευνητικές εργασίες. Κλινικές δοκιμές ή μη πειραματικές έρευνες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο να περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιευμένα αποτελέσματα.

5. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις. Γίνονται δεκτά άρθρα εφόσον αφορούν νέα και πολύ σπάνια νοσήματα ή νοσήματα εμφανίζοντα ιδιαιτερότητες ως προς την κλινική τους εκδήλωση ή την διερευνητική τους προσπέλαση ή έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδευση με ελεγμένο το αποτέλεσμα. Επίσης στα άρθρα αυτά μπορούν να παρουσιασθούν πρωτότυπες περιπτώσεις προς συζήτηση με τους αναγνώστες του περιοδικού.

6. Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένα θέματα.

7. Πρακτικά από σεμινάρια και στρόγγυλά τραπέζια ή κείμενα από διαλέξεις.

8. Περίληψη άρθρων της διεθνούς βιβλιογραφίας συνοδευόμενη από σύντομο σχόλιο. Δημοσιεύονται ανυπόγραφα.

9. Γράμματα προς τη Σύνταξη. Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λ.π. Δημοσιεύονται ανυπογράφως.

Προηγούμενη ταυτόχρονη δημοσίευση. Τα άρθρα που υποβάλλονται στο περιοδικό ANHP δεν μπορεί να έχουν υποβληθεί ταυτόχρονα για δημοσίευση σε άλλα Ελληνικά περιοδικά. Το γεγονός πρέπει να βεβαιώνεται από επιστολή - δήλωση του πρώτου συγγραφέα προς τον Διευθυντή Σύνταξης. Όμως επιτρέπεται η υποβολή εργασιών μέρος των οποίων έχει δημοσιευθεί ή παρουσιασθεί με μορφή περίληψης σε Ελληνικό ή Διεθνές Συνέδριο.

Όλα τα χειρόγραφα συνοδεύονται από επιστολή που υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η συνοδευτική επιστολή πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί και από όλους τους υπόλοιπους συγγραφείς οι οποίοι και συνυπογράφουν την επιστολή.

Προετοιμασία του χειρόγραφου. Η γλωσσική ομοιομορφία των άρθρων είναι απαραίτητη. Τα άρθρα που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να είναι γραμμένα στη δημοτική και με το μονοτονικό σύστημα.

Το περιοδικό ANHP έχει αποδεχθεί το σύστημα Vancouver και εφαρμόζει το ελληνικό πρότυπο γραφής βιοιατρικών κειμένων.

Τα άρθρα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί, από τη μια πλευρά των σελίδων, με περιθώρια τουλάχιστον 2,5 cm. Τα εξής κεφάλαια αρχίζουν σε ιδιαίτερη σελίδα: η σελίδα με τον τίτλο, η περίληψη και οι λέξεις ευρετηρίου, το κείμενο, οι ευχα-

ριστίες, η αγγλική περίληψη, οι βιβλιογραφικές παραπομπές, οι πίνακες, οι εικόνες και οι λεζάντες των εικόνων. Όλες οι σελίδες αριθμούνται, αρχίζοντας από τη σελίδα τίτλου.

Σελίδα τίτλου. Περιλαμβάνει (α) τον τίτλο του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι σύντομος (μέχρι 12 λέξεις), (β) το όνομα και τον τίτλο του συγγραφέα (-ων), (γ) το ίδρυμα ή το εργαστήριο, από το οποίο προέρχεται η εργασία και η προέλευση του συγγραφέα, (δ) το όνομα, τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του συγγραφέα για αλληλογραφία και ανάτυπα, (ε) πηγές που ενδεχομένως ενίσχυσαν και βοήθησαν στην πραγματοποίηση της εργασίας, (στ) αν υπάρχουν διαφωνούντες με την εργασία.

Περίληψη και λέξεις ευρετηρίου. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 - 300 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 - 200 λέξεις. Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), που αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα. Σκοπός, Υλικό Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3 - 10 λέξεις κλειδιά. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους που χρησιμοποιεί το Index Medicus.

Κείμενο. Οι ερευνητικές εργασίες αποτελούνται συνήθως από την Εισαγωγή, Υλικό και μέγεθος, Αποτελέσματα και Συζήτηση. Η εισαγωγή περιλαμβάνει τις απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές και αναφέρει το λόγο για τον οποίο πραγματοποιήθηκε η εργασία.

Στη μεθοδολογία περιγράφεται το πρωτόκολλο, με βάση το οποίο εξελίχθηκε η έρευνα. Αναφέρονται λεπτομερώς ο τρόπος επιλογής ασθενών ή οποιουδήποτε υλικού, καθώς και η μέθοδος που εφαρμόστηκε, ώστε η ίδια έρευνα να μπορεί να αναπαραχθεί από μελλοντικούς ερευνητές. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν ανθρώπους, πρέπει να τονίζεται ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση την Υπουργική απόφαση Αριθ. Α6/10983/1 {ΦΕΚ 886/Β 20-12-84} για τη "Διεξαγωγή Κλινικών Δοκιμών φαρμάκων και την προστασία του ανθρώπου" και η οποία παραπέμπει στη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους. Περιγράφεται το υλικό που αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης και το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με τα στατιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ολοκληρωμένα και σύντομα. Όσα αναφέρονται σε πίνακες, δεν επαναλαμβάνονται στο κείμενο.

Στη συζήτηση περιγράφονται οι προοπτικές που διανοίγονται με τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς και τα τελικά συμπεράσματα. Δεν επαναλαμβάνονται όσα έχουν αναφερθεί στα αποτελέσματα. Επίσης, μπορεί να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων ομοειδών εργασιών. Συνδέονται τα αποτελέσματα με τους στόχους της μελέτης, αποφεύγονται όμως αυθαίρετα συμπεράσματα, που δεν προκύπτουν από τα αποτελέσματα της εργασίας.

Ευχαριστίες. Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, που έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.

Στα υπόλοιπα είδη άρθρων, το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα. Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών προηγείται η εισαγωγή και ακολουθούν η περιγραφή της περιπτώσεως και η συζήτηση.

Βιβλιογραφικές παραπομπές. Αριθμούνται στο κείμενο με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο του πρώτου συγγραφέα ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Έλληνες συγγραφείς "και συν.". Εφόσον οι συγγρα-

φείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται η λέξη "και". Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου - και μόνον αυτές - πρέπει να υπάρχουν στο βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελειώς απαραίτητο. Στις ανασκοπήσεις, οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επίκαιρα θέματα, άρθρα Σύνταξης) θα πρέπει να αναφέρονται μόνο 5-6 άρθρα ή μονογραφίες, για τα οποία ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη στο θέμα.

Η σύνταξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικώς, με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σειρά των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι έξι (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του τίτλου του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. *Gastroenterology* 1980, 79:311 - 314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως, σημειώνεται η λέξη Ανώνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous Π.χ. Anonymous. Coffe drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981, 283:628.

Παραπομπές που αναφέρονται σε εργασίες που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση, μετά τον τόμο. Π.χ. *Blood*, 54 (Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το *Index Medicus*. Δεν τοποθετούνται τελείες στα ακρώνυμα των συγγραφέων και στις συντμήσεις των περιοδικών. Στη βιβλιογραφία των επίκαιρων θεμάτων, παραλείπονται οι τίτλοι των εργασιών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στο βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός εκδόσεως, ο εκδότης, η πόλη εκδόσεως, το έτος και οι σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Παπαβασιλείου ΙΘ. Πρωτόζωα. Στο: Παθογόνοι μύκητες και παράσιτα. ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1983:67 - 113.

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο συγγραμματος που έχει γραφτεί από άλλον συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: (Στο): Sodeman WA ed (:h eds ;h Συντ.) *Pathologic Physiology*. Saunders, Philadelphia, 1987: 457-472.

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και "προσωπικές επικοινωνίες" δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφικές παραπομπές. Άρθρα, που έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να περιληφθούν στη βιβλιογραφία. Στην τελευταία περίπτωση, μετά τη συντομογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη "υπό δημοσίευση".

Αγγλική περίληψη. Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων και την ιδιότητά τους, τον τίτλο της εργασίας και το ίδρυμα ή το εργαστήριο από το οποίο προέρχεται η εργασία. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 - 300 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 - 200 λέξεις. Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), που αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα. Aim, Material, Methods, Results, Conclusions. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού (Key words).

Η ποιότητα των αγγλικών περιλήψεων πρέπει να είναι αρκετά ικανοποιητική, επειδή αποτελεί σημαντικό κριτήριο αποδοχής του περιοδικού στους διεθνείς καταλόγους βιοιατρικών περιοδικών (*Index Medicus*).

Αρίθμηση κεφαλαίων σε ανασκοπήσεις, επίκαιρα θέματα. Όλα τα κεφάλαια αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς: 1,2,3 κλπ. Τα υποκεφάλαια φέρουν τον αριθμό του αρχικού κεφαλαίου, τελεία και ακολουθεί ο αριθμός του υποκεφαλαίου: 1.1., 1.2 ή 1.1.1., 1.2.1. κ.ο.κ.

Πίνακες. Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε χωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική και σύντομη επεξήγηση, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητο να καταφύγει ο αναγνώστη στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική και σύντομη επικεφαλίδα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις γίνονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες. Τα σχήματα, σχεδιασμένα με σιλική μελάνη, και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, ώστε να είναι κατάλληλα για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφονται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και οι συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό που αντιστοιχεί στην εικόνα σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων συμβουλευθείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπο δεν πρέπει να φαίνεται. Στην αντίθετη περίπτωση επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Ονοματολογία. Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκοσμίως παραδεκτούς τίτλους. Για την επιλογή των όρων και των ονομάτων (ουσιών, οντοτήτων, οργανισμών, νοσημάτων κ.λπ.), κρίνεται σκόπιμο οι συγγραφείς να συμβουλευθούν το Λεξιλόγιο Βιοιατρικής Ορολογίας, MeSH-ΕΛΛΑΣ. Εκδοση ΙΑΤΡΟΤΕΚ, Αθήνα, 1991.

Μετρήσεις. Μετρήσεις μήκους, ύψους, βάρους και όγκου πρέπει να αναφέρονται σε μετρικές μονάδες (μέτρο, χιλ., λίτρο) ή στις υποδιαιρέσεις τους. Οι θερμοκρασίες πρέπει να δίνονται σε βαθμούς Κελσίου. Οι αρτηριακές πιέσεις πρέπει να δίνονται σε χιλιοστά στήλης υδραργύρου.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών. Πραγματοποιείται μία φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

Ανάτυπα. Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εταιρεία MEDLINE. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τη διόρθωση των δοκιμών.

Χειρόγραφα εργασιών που δημοσιεύονται, δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

Υποβολή χειρογράφου: Τα χειρόγραφα αποστέλλονται στη διεύθυνση: Δ.Α. ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΑΝΗΡ

ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ-ΠΓΝ ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ "ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ"

ΠΛ. Ε. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ 2 -115 21 ΑΘΗΝΑ

Η εργασία ταχυδρομείται σε φάκελο από χοντρό χαρτί, εσωκλείοντας τις φωτογραφίες και τη δισκέττα (εφ' όσον υπάρχει) μέσα σε σκληρό χαρτόνι. Εάν η αποστολή γίνεται μέσω των Ελληνικών Ταχυδρομείων να μην ακολουθείται συστημένη διαδικασία.

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

- 116** Σημείωμα Σύνταξης
- 117** Επίκαιρα θέματα
Η Όσφρηση, η Σημασία και η Σχέση της με τη Γεννητική Λειτουργία
- 119** Αποπτωτική Δραστηριότητα στον Αναπτυσσόμενο Προστάτη.
Ο Ρόλος των Ανδρογόνων, *P. Αγγελοπούλου, Δ. Μαντάς, Μ. Κυριαζόγλου, Α. Λεβέντης, Χ. Κίττας*
- 129** Μικρογονιμοποίηση και Αζωοσπερμία: 10 Χρόνια Εμπειρίας,
Αλεξάνδρα Χατζηπαρασίδου
- 135** Ποία είναι η Τύχη των Πατρικών Μιτοχονδρίων κατά τη
Μικρογονιμοποίηση στον Άνθρωπο; *Αλεξάνδρα Χατζηπαρασίδου*
- 137** Εντυπώσεις Υποτρόφου της ΕΑΕ
- 139** Αλληλογραφία, *Ευτυχία Κούκκου*
- 140** Βιβλιοκριτική, *Μ. Α. Μπατρίνος*
- 141** Μήνυμα Προέδρου ΕΑΕ
- 142** Μήνυμα Προέδρου 6^{ου} Πανελληνίου Ανδρολογικού Συνεδρίου
- 143** Περιλήψεις Ανακοινώσεων 6^{ου} Πανελληνίου Ανδρολογικού
Συνεδρίου
- 153** Πρόγραμμα 6^{ου} Πανελληνίου Ανδρολογικού Συνεδρίου

ΕΠΟΜΕΝΟ ΤΕΥΧΟΣ (Τόμος 6, Τεύχος 4)

Transsexuals - Διαφυλικό
Προσκεκλημένος εκδότης: Louis Gooren

Το παρόν τεύχος διαμορφώνεται στον πυρετό της οργανωτικής προσπάθειας για το 6^ο Πανελλήνιο Ανδρολογικό Συνέδριο, που θα γίνει στη Θεσσαλονίκη από 5-6 Νοεμβρίου, 2004.

Τη φορά αυτή, όπως διαπιστώνετε, το Συνέδριο έχει συμπυκνωθεί σε 2 μόνο ημέρες, ώστε να απαλλάξει τους συνέδρους από την ταλαιπωρία της Κυριακάτικης Συνεδρίας. Την πρωτοβουλία αυτή ελπίζουμε να ακολουθήσουν και άλλες επιστημονικές εταιρείες. Η πληθώρα των εκδηλώσεων, η μεγάλη συχνότητά τους και ο υπερβολικός αριθμός Εταιρειών, έχει πιέσει σε βαθμό νευρικής κρίσης το ιατρικό σώμα και σε σημείο εξάντλησης. Έτσι το Δ.Σ. της Εταιρείας μας προχώρησε στην καινοτομία του μικρού σε διάρκεια αλλά περιεκτικού συνεδρίου, λαμβάνοντας υπ' όψιν της συνθήκες της καθημερινής απασχόλησης των μελών της Εταιρείας αλλά χωρίς έκπτωση στο επιστημονικό περιεχόμενο.

Στο παρόν συνεδριακό τεύχος περιλαμβάνονται οι περιλήψεις των υπό παρουσίαση εργασιών και σειρά από συνεισφορές ειδικών στο αντικείμενο της Ανδρολογίας. Παρουσιάζεται επίσης η παραδοσιακή αναφορά των εντυπώσεων ενός από τους φιλοξενούμενους για μετεκπαίδευση στην Ανδρολογία Αφρικανούς συναδέλφους. Οι παρατηρήσεις αυτές είναι πάντα σημαντικές και ευπρόσδεκτες για τη βελτίωση της εκπαίδευσης που τους προσφέρουμε.

Τέλος, κατά ευτυχή συγκυρία, την κυκλοφορία του τεύχους για τις φερομόνες ακολούθησε η ανακοίνωση της απονομής του φετινού βραβείου Νόμπελ για την Ιατρική στους R. Axel και L. Buck για τις μελέτες τους στη διερεύνηση της οσφρητικής λειτουργίας. Θεωρήσαμε, συνεπώς, χρήσιμο να παρουσιασθεί από τις σελίδες του ANHP ένα ενημερωτικό σχόλιο για την σχέση της όσφρησης με την αναπαραγωγική λειτουργία του άνδρα και για τον σκοπό αυτό ζητήθηκε η συμβολή του συναδέλφου Τίμου Τερζή, έγκριτου Ω.Ρ.Λ., η οποία και παρουσιάζεται σαν έκτακτη επικαιρότητα. Ελπίζεται, ότι θα ακολουθήσει σε εύθετο χρόνο μια κανονική ανασκόπηση του θέματος.

Την περίοδο αυτή η εκδοτική ομάδα του περιοδικού βρίσκεται στην πολύ ευχάριστη θέση να δέχεται ευνοϊκά σχόλια και επαινετικές παρατηρήσεις για το πρόσφατο αφιέρωμα του περιοδικού στις Φερομόνες. Οι επικοινωνίες αυτές τόσο από Έλληνες αναγνώστες αλλά και από αρκετούς ξένους επιστήμονες που έλαβαν το τεύχος ή έμαθαν γι' αυτό, μας έδωσε δύναμη και ενθουσιασμό για τη συνέχιση της προσπάθειάς μας. Θα θέλαμε, λοιπόν να σας ζητήσουμε να ενισχύσετε το περιοδικό με την όποια συμβολή σας. Η εκδοτική ομάδα από την πλευρά της, προσπαθεί σοβαρά για την ανανέωση και, γιατί όχι, την αναβάθμιση του περιοδικού με ανοίγματα σε ευρύτερου ενδιαφέροντος για την αναπαραγωγή θέματα αλλά και με προσκλήσεις σε ξένους ερευνητές να ενισχύσουν την επιδίωξή μας με τη συμβολή τους. Για τον σκοπό αυτό επιστρατεύσαμε και χρησιμοποιούμε προσωπικές σχέσεις και μακροχρόνιες γνωριμίες. Στα πλαίσια αυτής της προσπάθειας καταλέγεται και η επόμενη σημαντική προσφορά του περιοδικού, που σχετίζεται με το αφιέρωμα στους διαφυλικούς (transsexuals) και οργανώνεται από τον κορυφαίο ειδικό Louis Gooren σαν προσκεκλημένο εκδότη.

Δ.Α. Αδαμόπουλος

Υπεύθυνος Σύνταξης

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

Η ΟΣΦΡΗΣΗ, Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΗ ΓΕΝΗΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Δρ ΤΙΜΟΛΕΩΝ Φ. ΤΕΡΖΗΣ

ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟΣ, ΝΑΥΤΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Η απονομή του βραβείου Nobel Ιατρικής ή Φυσιολογίας για το 2004 σε δύο Αμερικανούς ερευνητές για τη συμβολή τους στην κατανόηση της φυσιολογίας της όσφρησης, έφερε στο προσκήνιο την παραμελημένη αυτή αίσθηση και μας θύμισε τη μεγάλη σημασία της.

Ο Καθηγητής **Richard Axel** του Πανεπιστημίου Columbia της Νέας Υόρκης και η κάποτε μαθήτριά και τώρα καθηγήτριά της Νευροβιολογίας στο Πανεπιστήμιο του Harvard και ερευνήτριά στο Κέντρο Αντικαρκινικής Έρευνας Fred Hutchinson του Seattle Linda Buck, εργάστηκαν επί περισσότερο από 16 χρόνια με πειραματικές μελέτες σε ποντίκια, σε μια προσπάθεια για αποκωδικοποίηση της πολύπλοκης νευροαισθητικής λειτουργίας της όσφρησης. Με σειρά μελετών με χρήση μοριακών, γενετικών και κυτταρικών μεθόδων έδειξαν ότι η αναγνώριση των διαφόρων οσμών από το οσφρητικό επιθήλιο επιτυγχάνεται με τη σύνδεση των οσμηνόγονων μορίων σε περίπου 1000 διαφορετικούς υποδοχείς, που εκφράζονται στην κυτταρική μεμβράνη των οσφρητικών κυττάρων από ισάριθμα γονίδια του πυρήνα. Το κάθε ένα από τα περίπου 10 εκατομμύρια οσφρητικά κύτταρα έχει μόνο ένα συγκεκριμένο είδος υποδοχέα, και διατηρεί τη γενετική επιλογή αυτή σε όλη τη ζωή του. Η σύνδεση του οσμηνόγονου μορίου με τον υποδοχέα προκαλεί βιοχημικές μεταβολές στο οσφρητικό κύτταρο, με μεσολαβητές G-πρωτεΐνες και το C-AMP, οι οποίες έχουν σαν αποτέλεσμα τη διάνοιξη ενδοκυττάρων δρόμων για τη διέλευση ιόντων Καλίου, Νατρίου και Ασβεστίου και τελικά προκαλούν την εκπόλωση του κυττάρου. Η νευρική ώση μεταφέρεται σε συναπτικούς κόμβους των οσφρητικών βολβών, οι οποίοι παριστούν πολύπλοκους οσφρητικούς χάρτες. Κάθε οσμή συνδέεται με συγκεκριμένους τύπους υποδοχέων, και επομένως εκπολώνει συγκεκριμένο συνδυασμό οσφρητικών κυττάρων. Η αποτύπωση του μοναδικού για κάθε οσμή συνδυασμού εκπόλωσης στο χάρτη του οσφρητικού βολβού είναι το βασικό στοιχείο για την αναγνώρισή της από τα

ανώτερα οσφρητικά κύτταρα του εγκεφάλου. Με το μηχανισμό αυτό ο εγκεφαλος μπορεί να αναγνωρίσει και να απομνημονεύσει περίπου 10.000 διαφορετικές χημικές ουσίες, οι οποίες είτε προσλαμβάνονται ως οσμές ή γεύσεις είτε δρουν ως **φερομόνες**, προκαλώντας συγκεκριμένες εκδηλώσεις συμπεριφοράς ή φυσιολογικές επιδράσεις.

Οι φερομόνες είναι βιολογικά ενεργές ουσίες που εκκρίνονται από αποκρινείς αδένες, και, ενώ είναι άοσμες, ασκούν τις βιολογικές τους επιδράσεις μέσω του οσφρητικού συστήματος, αποτελώντας τον κύριο άξονα της χημικής επικοινωνίας των ζώων του ίδιου είδους. Οι βιολογικές τους επιδράσεις αφορούν κυρίως στο αναπαραγωγικό σύστημα, ρυθμίζοντας την ανάπτυξή του και επηρεάζοντας τη σεξουαλική συμπεριφορά και δραστηριότητα. Ο μηχανισμός αυτών των επιδράσεων των φερομονών φαίνεται ότι σχετίζεται με τις παράπλευρες νευρικές συνδέσεις που έχουν περιγραφεί μεταξύ του οσφρητικού νευροαισθητηριακού συστήματος και του ιπποκάμπου, του υποθαλάμου και του θαλάμου. Εξάλλου, κοκκία που εκκρίνουν υποθαλαμικές ορμόνες, όπως LH-RH έχουν εντοπιστεί μαζί με κοκκία νευροδιαβιβαστών μέσα στη μάζα του οσφρητικού βολβού, ενώ έχει δειχθεί ότι η επίδραση φερομονών προκαλεί αύξηση του αριθμού αυτών των κοκκίων, επηρεάζοντας και άμεσα τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες. Επί πλέον, έχει αποδεχθεί ότι οι νευρώσεις που παράγουν LH-RH έχουν την εμβρυολογική τους προέλευση μέσα στον οσφρητικό βολβό, και μεταναστεύουν στον υποθάλαμο κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Τα στοιχεία αυτά προτείνουν ένα μοντέλο ερμηνείας για τις παρατηρήσεις που έχουν δημοσιευτεί από τη δεκαετία του 1950, ότι ειδικές για το φύλο οσμές μπορούν να προκαλέσουν επιτάχυνση της σεξουαλικής ωρίμανσης, συγχρονισμό του οίστρου ή αναστολή της κύησης σε συγκεκριμένα είδη θηλαστικών, αλλά και για τις πειραματικές μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι καταστροφή του οσφρητικού επιθηλίου προκαλεί καθυστέρηση ή αναστολή της

σπερματογένεσης στα κουνέλια, επίδραση που αναστρέφεται με την εξωγενή χορήγηση γοναδοτροφινών, LH-RH ή μεθυλ-τεστοστερόνης.

Η κατανόηση του κώδικα της χημικής επικοινωνίας δια των φερομονών στα κατώτερα ζώα έδωσε τις κατευθύνσεις για τη μελέτη της στα ανώτερα θηλαστικά. Σε αυτά η πολυπλοκότητα του εγκεφάλου και η επίδραση πολλαπλών εξωγενών και μη παραγόντων στη συμπεριφορά δυσκολεύει την έρευνα και δεν επιτρέπει την υπεραπλούστευση κατ' αντιστοιχία με τα κατώτερα είδη, όμως η σχέση όσφρησης και αναπαραγωγικής λειτουργίας έχει τεκμηριωθεί με μεγάλο αριθμό κλινικών παρατηρήσεων. Έτσι έχει καταγραφεί ότι αναισθητοποίηση του οσφρητικού βλεννογόνου του άρρενος πιθήκου έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη αδιαφορία του προς τη θηλυκή, ακόμα και αν εκείνη βρίσκεται σε γόνιμη φάση, κατά την οποία εκκρίνει πλήθος φερομονών από τη γεννητική περιοχή. Η ανάλογη αδιαφορία του άρρενος πιθήκου προς τις μετεμμηνοπαυσιακές θηλυκές, οι οποίες, λόγω της οιστρογονοπενίας δεν εκκρίνουν φερομόνες, αναστρέφεται αν γίνει επάλειψή τους με υλικό από τη γεννητική περιοχή προεμμηνοπαυσιακού ζώου.

Στον άνθρωπο, είναι γνωστές οι διαφορές στην οσφρητική ικανότητα μεταξύ των δύο φύλων και η επίδραση του εμμηνορρυσιακού κύκλου και της κύησης στην οσφρητική ικανότητα της γυναίκας, ενώ έχουν περιγραφεί σαφείς επιδράσεις του ευνουχισμού και της εξωγενούς χορήγησης οιστρογόνων στην οσφρητική λειτουργία. Από τις κλινικές παρατηρήσεις αυτές και την καταγραφή κλινικών συνδρόμων όπως το σύνδρομο Kallman (ανοσμία και υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός), τα τελευταία χρόνια η έρευνα προχώρησε σε φυσιολογικές παρατηρήσεις για τη δράση φερομονών σε άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας και σήμερα βρίσκεται στο επίπεδο κλινικών μελετών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με χρήση φερομονών που σχετίζονται με τη σεξουαλική ελκυστικότητα. Το μέλλον φαίνεται ότι δείχνει πλέον προς την κατεύθυνση των κλινικών εφαρμογών, υπό την έννοια της θεραπείας υποκατάστασης με συνθετικές φερομόνες.

Έτσι, η κάποτε παραμελημένη και ίσως λιγότερο κατανοημένη αίσθηση, η όσφρηση, έρχεται στο προσκήνιο όχι μόνο του επιστημονικού, αλλά και του βιομηχανικού και εμπορικού ενδιαφέροντος. Ίσως λοιπόν να μην είναι τυχαία η πρόσφατη απονομή της ύψιστης επιστημονικής τιμής σε δύο ερευνητές της οσφρητικής φυσιολογίας.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Schiffman SS:** Taste and smell in disease. *New England Journal of medicine* 1983; 308(21): 1275-1279....
2. **Doty RL:** Olfactory communication in humans. *Chemical Senses* 1981; 6(4): 351-376.
3. **Adamopoulos DA, Kontogeorgos L, Vassilopoulos P, Kapolla N, Stathopoulos E, Nikopoulou S:** Effects of induced peripheral anosmia on gonadal maturation in prepubertal male rabbits. *International Journal of Andrology*.
4. **Axel R:** The molecular logic of smell. *Scientific American* 1995; 273:154-159.
5. **Mc Lennan A:** A scent of woman. *Climacteric* 2002; 5: 105-6.
6. **Adamopoulos DA, Koukkou E:** Pheromones in human. *Anir* 2004; 6(2): 98-105.

ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟΝ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟ ΠΡΟΣΤΑΤΗ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

P. ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ, Δ. ΜΑΝΤΑΣ, Μ ΚΥΡΙΑΖΟΓΛΟΥ, Α ΛΕΒΕΝΤΗΣ, Χ. ΚΙΤΤΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Έκφραση των προϊόντων των γονιδίων *bcl-2* και *bax* στον προστάτη άνηβων, ένηβων και νεαρών ώριμων αρουραίων, πριν και μετά από αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή στις 6 ημέρες μετά τη γέννηση. Υπολογισμός του αποπτωτικού δείκτη και εκτίμηση του ρόλου των ανδρογόνων στην ανάπτυξη του προστάτη.

Υλικό και μέθοδοι: Για την ανοσοϊστοχημική εντόπιση χρησιμοποιούνται οι αντιοροί κατά των *Bax* και *Bcl-2* (BD - PharMingen). Η ανίχνευση των αποπτωτικών επιθηλιακών κυττάρων γίνεται μετά από επώαση του ιστού με διάλυμα τελικής τρανσφεράσης, το οποίο περιέχει βιοτινυλιωμένη 16 dUTP. Υπολογίζεται ο αποπτωτικός δείκτης ως ο αριθμός των αποπτωτικών επιθηλιακών κυττάρων προς το σύνολο των μετρούμενων κυττάρων, επί τοις %.

Αποτελέσματα: Η ανοσοϊστοχημεία δείχνει ότι, οι πρωτεΐνες *Bax* και *Bcl-2* ανιχνεύονται στο κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων του αναπτυσσόμενου προστάτη σε όλο το μήκος των διακλαδιζόμενων πόρων του αδένου. Τα μεσεγγυματικά κύτταρα δεν χρωματίζονται και το περιαδενικό μυϊκό στοιχείο παρουσιάζει έντονη αντίδραση για την πρωτεΐνη *Bax*. Ο ευνουχισμός οδηγεί σε απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων και συρρίκνωση των συστήματος των πόρων. Στα παραμένοντα υποπλαστικά επιθηλιακά κύτταρα δεν ανιχνεύεται η πρωτεΐνη *Bax*. Αντίθετα, συνεχίζει να εκφράζεται το γονίδιο *bcl-2*. Το βάρος του αδένου ελαττώνεται σε ποσοστό έως και 50% σε σχέση με το φυσιολογικό της αντίστοιχης ηλικίας. Ο αποπτωτικός δείκτης παραμένει σταθερός στον

προστάτη των άθικτων πειραματοζώων, αλλά ελαττώνεται σημαντικά στα ευνουχισμένα πειραματόζωα σε σχέση με την ηλικία.

Συμπεράσματα: Η στέρηση των ανδρογόνων επάγει την αποπτωτική διεργασία στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπτυσσόμενου προστάτη και μετά την ολοκλήρωσή της η έκφραση του προ-αποπτωτικού γονιδίου *bax* μηδενίζεται. Αντίθετα η έκφραση του *bcl-2* συνεχίζεται, μετά τον ευνουχισμό, στα παραμένοντα μη ανδρογονοεξαρτώμενα κύτταρα. Στον υποπλαστικό αδένου, ανεξαρτήτως ηλικίας, ο αποπτωτικός δείκτης ελαττώνεται σε αντίθεση προς το άθικτο ζώο όπου διατηρείται σταθερός.

Λέξεις κλειδιά: Απόπτωση, Προστάτης, TUNEL, Ανδρογόνα, *Bax*, *Bcl-2*

ABSTRACT

Aim: Expression of the *bcl-2* gene family members *bax* and *bcl-2* in the prostate of prepubertal, pubertal and young adult rats, before and after bilateral testis removal at the age of 6 days after birth. Calculation of the apoptotic index and estimation of the role of androgens in prostatic development.

Material and Methods: Immunohistochemical detection of *Bax* and *Bcl-2* proteins was performed with antisera purchased from PharMingen. Localization of apoptotic epithelial cells was assessed after incubation of sections in the labeling reaction solution of Terminal Transferase and biotinylated 16dUTP. The percentage of the number

of the apoptotic cells to the total number of labeled and unlabeled cells is the apoptotic index.

Results: *Bax and Bcl-2 proteins are detected in the cytoplasm of the epithelial cells of the developing prostate, in the whole length of the branching ductal system. In the stroma mesenchymal cells are not stained but periglandular smooth muscle component stains intensely for Bax protein. Castration induces apoptosis of the epithelial cells and shrinkage of the ductal system. In the remaining hypoplastic epithelial cells Bax protein is not detected. On the contrary, bcl-2 gene's expression is sustained. Gland's weight is reduced at least 50% in the castrated animals compared to the intact littermates of the same age. Apoptotic index remains stable in the prostate of intact animals but is significantly reduced in the castrated ones, in relation to age.*

Conclusions: *Androgens deprivation induces apoptosis of the epithelial cells of the developing prostate and at the end of apoptotic process the expression of the proapoptotic gene bax is stopped. Conversely, the expression of the antiapoptotic gene bcl-2 continues, following castration-induced androgen depletion, in the remaining androgen-independent epithelial cells. The apoptotic index of the hypoplastic gland is reduced, regardless of age, compared to the intact animal where there is no significant difference.*

Key words: Apoptosis, Prostate, TUNEL, Androgens, Bax, Bcl-2

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάπτυξη, η μορφολογία και η λειτουργική δραστηριότητα του προστάτη εξαρτώνται από τα ανδρογόνα. Ο προστάτης διατηρεί την ικανότητά του να ανταποκρίνεται στα ανδρογόνα καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής. Τα ανδρογόνα είναι απαραίτητα για την έναρξη της ανάπτυξης και τη διατήρηση της συνεχούς αύξησης του αδένου, κατά την εμβρυϊκή και τη νεογνική φάση της ανάπτυξης, την έναρξη της εκκριτικής δραστηριότητας των αδενικών κυττάρων, κατά την ήβη, την αύξηση του μεγέθους και τη δημιουργία της φυσιολογικής ιστικής αρχιτεκτονικής του ώριμου αδένου (1-3). Η συγκέντρωση των ανδρογόνων είναι σχετικά υψηλή κατά το τέλος της εμβρυϊκής ζωής, ελαττώνεται την 1^η ημέρα μετά τη γέννηση, παραμένει χαμηλή μέχρι την ήβη και αυξάνει για να φθάσει στην τιμή που μετράται στο ενήλικο άτομο, λόγω της αύξησης της παραγωγής τεστοστερόνης από τους ώριμους όρχεις (4). Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός που παρατηρείται μετά τη διέγερση του προστάτη από τα ανδρογόνα εξαρτάται από την

έκφραση των ενδοκυττάρων υποδοχέων αυτών.

Στα τρωκτικά του εργαστηρίου, η ανάπτυξη του προστάτη και η μορφογένεση των πόρων είναι συνεχείς διεργασίες που αρχίζουν στο τέλος της εμβρυϊκής ζωής και συνεχίζονται μέχρι την αναπαραγωγική ηλικία. Στον άνθρωπο, αντίθετα, διακρίνονται δύο φάσεις: η μία πριν από τη γέννηση και η άλλη κατά την ήβη. Στη φάση της ανάπτυξης ο ρυθμός του κυτταρικού πολλαπλασιασμού υπερέχει του ρυθμού του κυτταρικού θανάτου ενώ στο φυσιολογικό προστάτη του ενήλικου αυτοί οι ρυθμοί είναι ίσοι. Πράγματι, στον ώριμο αδένου, αποκαθίσταται ισορροπία μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού και απόπτωσης και η αύξηση του οργάνου σταματά. Φαίνεται ότι η αναλογία επιθηλίου / στρώματος είναι ο καθοριστικός παράγοντας του ομοιοστατικού μηχανισμού, ο οποίος αναγνωρίζει τις μεταβολές του αριθμού των κυττάρων και καθορίζει την κατάσταση ισορροπίας, που χαρακτηρίζει τον ώριμο αδένου.

Στον αναπτυσσόμενο προστάτη, η απόπτωση είναι φυσιολογική διεργασία αναγκαία για την απομάκρυνση συγκεκριμένων κυτταρικών ομάδων, προκειμένου να διαμορφωθεί το δίκτυο των πόρων του αδένου, δεδομένου ότι, η απομάκρυνση των κυττάρων από ορισμένες θέσεις, επιτρέπει στους επιμηκυνόμενους πόρους να διακλαδίζονται και να αυλοποιούνται.

Ο ευνουχισμός προκαλεί σημαντική ελάττωση του μεγέθους του προστάτη, αναστολή της έκφρασης των ανδρογονοεξαρτώμενων γονιδίων, διακοπή της σύνθεσης των εκκριτικών πρωτεϊνών και σε μικρό χρονικό διάστημα οδηγεί στην εκφύλιση του αδένου (6, 7). Η στέρηση των ανδρογόνων, επάγει ταχύτατα την αποπτωτική διεργασία, ιδιαίτερα στον κοιλιακό λοβό του προστάτη στον αρουραίο. Η εκφύλιση του αδένου οφείλεται στην απόπτωση των ανδρογονοεξαρτώμενων επιθηλιακών εκκριτικών κυττάρων και χαρακτηρίζεται από εξαφάνιση των ενδιάμεσων και περιφερικών κλάδων των πόρων του κοιλιακού λοβού, συρρίκνωση των κεντρικών κλάδων και υποπλασία των πόρων του πλάγιου και ραχιαίου λοβού (8-11).

Η διεργασία της απόπτωσης αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στον προστάτη από τους Kerr και Searle, ως μηχανισμός απομάκρυνσης των ανδρογονοεξαρτώμενων κυττάρων του ώριμου αδένου, μετά από ευνουχισμό (12). Από τα γονίδια που ενεργοποιούνται στα αρχικά στάδια της απόπτωσης, τα μέλη της οικογένειας Bcl-2, μεταξύ των οποίων τα γονίδια bax και bcl-2, ρυθμίζουν την ευαισθησία των κυττάρων προς τα αποπτωτικά ερεθίσματα και έχουν ως ρόλο την επαγωγή ή την αναστολή της αποπτωτικής διεργασίας, αντίστοιχα (13, 14).

Το πρότυπο έκφρασης των γονιδίων bax και bcl-2 εξετάζεται στην παρούσα εργασία, στο φυσιολογικό προστά-

τη του αρουραίου, σε διάφορες φάσεις της ανάπτυξης και στον εκφυλισμένο, μετά τον ευνουχισμό, αδένα. Σε αντίθεση προς τις υπάρχουσες μελέτες, που ερευνούν το φαινόμενο της απόπτωσης μετά τον ευνουχισμό ώριμων αρουραίων, η ανάλυση αφορά σε ομάδες πειραματοζώων τα οποία ευνουχίστηκαν 6 ημέρες μετά τη γέννηση, δηλαδή πριν από την έκφραση του υποδοχέα των ανδρογόνων στα επιθηλιακά κύτταρα και εξετάστηκαν πριν, κατά και μετά την ήβη.

Καθορίζονται οι μεταβολές της έκφρασης των δύο γονιδίων ανάλογα με την ηλικία και τη συγκέντρωση των ανδρογόνων και συσχετίζονται με τις μεταβολές του βάρους του αδένα που προκαλούνται από τη στέρηση των ανδρογόνων. Τέλος, προσδιορίζεται ο αποπτωτικός δείκτης σε όλες τις περιπτώσεις και επιβεβαιώνεται ο αντι-αποπτωτικός ρόλος του γονιδίου bcl-2.

Υλικό και Μέθοδοι

1. Πειραματοζώα

Χρησιμοποιούνται αρουραίοι στελέχους Wistar από την αποικία πειραματοζώων του Ελληνικού Ινστιτούτου Pasteur. Τα πειραματοζώα χωρίζονται σε ομάδες αρσενικών και θηλυκών και διατηρούνται σε ειδικά πλαστικά κλουβιά σε κλιματιζόμενο χώρο του Εργαστηρίου Ιστολογίας και Εμβρυολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ο φωτισμός ρυθμίζεται σε 12 ώρες φως και 12 ώρες σκοτάδι και η θερμοκρασία σε 22°C. Τα πειραματοζώα πίνουν νερό βρύσης και τρέφονται κατά βούληση με τυποποιημένη τροφή που παρασκευάζεται και διατίθεται από την Αφοί Κεραμάρη και Σία ΟΕ.

2. Αναπαραγωγή

Για την προετοιμασία ομάδων πειραματοζώων συγκεκριμένης ηλικίας οι αρσενικοί αρουραίοι τοποθετούνται ανά ένας στο κλουβί 5-6 θηλυκών για μία νύχτα (17:00 έως 9:00). Την επομένη αποσύρεται ο αρσενικός και λαμβάνονται κολπικά επιχρίσματα από τα θηλυκά για να διαπιστωθεί, στην περίπτωση που παρατηρούνται σπερματοζώαρια, η γονιμοποίηση. Εκτιμάται ότι, η έναρξη της κύησης γίνεται την 2:00 ώρα, τη νύχτα της συνύπαρξης του αρσενικού με τα θηλυκά, επειδή τότε συμβαίνει η ωορρηξία και η γονιμοποίηση (15). Η ηλικία των άνηβων, ένηβων και νεαρών ώριμων αρουραίων υπολογίζεται από τη στιγμή της γέννησης και εκφράζεται σε ημέρες μετά τη γέννηση (ΗΜΓ).

3. Μικροχειρουργική αφαίρεση του προστάτη

Για την αφαίρεση του προστάτη αδένα εφαρμόζεται η

μέθοδος Jesik και συν16. με ορισμένες τροποποιήσεις. Διανοίγεται το κατώτερο κοιλιακό τοίχωμα με τομή σχήματος V και αποκαλύπτονται τα σπλάχνα. Τέμνονται οι συνδέσεις της περιτονίας του ορθού κοιλιακού μυός με την ουροδόχο κύστη και ανασπώνται η ουροδόχος και οι σπερματοδόχες κύστεις. Κάτω από το στερεομικροσκόπιο Zeiss Stemi SV11 διατέμνονται οι ουρητήρες κοντά στο σημείο κατάδυσής τους στην προστατική ουρήθρα. Διατέμνεται χαμηλά η ουρήθρα και απελευθερώνονται από τις συνδέσεις με τον περιβάλλοντα ιστό οι σπερματικοί πόροι και οι όρχεις. Το λαμβανόμενο παρασκεύασμα αποτελείται από την ουροδόχο κύστη, τον προστάτη, τις σπερματοδόχες κύστεις και τους πηκτικούς αδένες, τους σπερματικούς πόρους, την επιδιδυμίδα και τους όρχεις.

Αφαιρούνται οι σπερματοδόχες κύστεις, οι σπερματικοί πόροι μαζί με την επιδιδυμίδα και τους όρχεις καθώς και η ουροδόχος κύστη μέχρι τον αυχένα της και ζυγίζεται ο προστάτης κάθε πειραματοζώου.

4. Ευνουχισμός

Για την αφαίρεση των όρχεων, στην ηλικία των 6 ΗΜΓ, γίνεται μικρή αμφοτερόπλευρη τομή στη βουβωνική χώρα. Εφαρμόζεται ελαφρά πίεση στο όσχεο και οι όρχεις προβάλλουν δια μέσου της τομής και αφαιρούνται. Ακολουθεί συρραφή των τοιχωμάτων και μετά την ανάνηψη τα ζώα επανατοποθετούνται στο ίδιο κλουβί με τη μητέρα τους. Η θυσία γίνεται στην ηλικία των 7, 14, 28 και 56 ΗΜΓ. Εξετάζεται, κατά ομάδες τουλάχιστον 5 πειραματοζώων, ο προστάτης άνηβων (7, 14 ΗΜΓ), ένηβων (28 ΗΜΓ) και νεαρών ώριμων (56 ΗΜΓ) αρουραίων. Η επιλογή αυτών των ηλικιών γίνεται για να διευκολυνθεί η σύγκριση προς τους άθικτους μάρτυρες 7, 14, 28 και 56 ΗΜΓ, στους οποίους παρατηρούνται, αντίστοιχα, εντελώς χαμηλά, αυξανόμενα και αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων (17).

5. Ιστολογία

Οι ιστοί μετά την αφαίρεση και την έκπλυσή τους σε ρυθμιστικό διάλυμα PB (0,1 mol/L, pH 7,4) μονιμοποιούνται σε διάλυμα παραφορμαλδεΐδης 4% σε PB για 1,5-3 ώρες, ανάλογα με το μέγεθος, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για την ανοσοϊστοχημεία ή την in situ εντόπιση του κερματισμένου DNA. Η σκλήνωση γίνεται σε παραφίνη και οι τομές, πάχους 5μm, κόβονται σε σειρά και τοποθετούνται σε αντικειμενοφόρες πλάκες που αριθμούνται κατ'αύξοντα αριθμό. Λαμβάνεται μία στις 5 ή μία στις 10 αντικειμενοφόρες και οι τομές του ιστού χρωματίζονται με αιματοξυλίνη και ηωσίνη. Οι ενδιαμέσες τομές χρησιμοποιούνται για την ανοσοϊστοχημεία και την αντίδραση TUNEL. Η αποπαραφίνωση γίνεται σε ξυλόλη και η ενυδάτωση σε διαλύματα αιθανόλης. Η παρατήρηση γίνεται σε

φωτομικροσκόπιο Carl Zeiss, Oberkochen, Germany και οι εικόνες αποτυπώνονται σε έγχρωμο φιλμ Kodak 64T, μετατρέπονται σε ψηφιακή μορφή και επεξεργάζονται με το πρόγραμμα Adobe Photoshop.

6. Ανοσοϊστοχημεία

Οι αντικειμενοφόρες πλάκες που φέρουν τις τομές του ιστού πάχους 5 μm είναι επιστρωμένες με poly-L-lysine (poly-L-lysine, Sigma Chemical Co). Μετά την αποπαραφίνωση και ενυδάτωση των ιστικών τομών γίνεται η αποκάλυψη των επιτόπων των αντιγόνων με επεξεργασία σε διάλυμα κιτρικού οξέος 10mM, pH 6.0 και θέρμανση σε φούρνο μικροκυμάτων για 10 min. Ακολουθεί η αδρανοποίηση της ενδογενούς υπεροξειδάσης για την εξουδετέρωση της μη ειδικής χρώσης και η επώαση με 10% normal horse serum σε ρυθμιστικό διάλυμα PBS (120mMol/L NaCl, 11,5mMol/L NaH_2PO_4 , 31,3mMol/L K_2HPO_4) pH 7,4 σε υγρή ατμόσφαιρα και θερμοκρασία δωματίου. Η επώαση του ιστού με τα πρωτογενή αντισώματα για τις πρωτεΐνες Bax και Bcl-2 (rabbit polyclonal της PharMingen) γίνεται σε αραιώση 1:500 και 1:1000 αντίστοιχα, σε θερμοκρασία δωματίου για 60 min. Μετά την έκπλυση σε PBS ακολουθεί η επώαση με το βιοτινυλιωμένο δευτερογενές αντίσωμα και, εν συνεχεία, με το διάλυμα αβιδίνης/βιοτίνης/υπεροξειδάσης (ABC Elite kit, Vector Lab. Inc) σε PBS. Η αποκάλυψη των θέσεων δέσμευσης του αντισώματος γίνεται με 3,3'-διαμινοβενζιδίνη (DAB) / H_2O_2 και η αντίδραση αναδεικνύεται με χρώση των μη αντιδρώντων πυρήνων με αιματοξυλίνη.

Ως θετικοί μάρτυρες χρησιμοποιούνται τομές ιστών που αντιδρούν στα συγκεκριμένα αντισώματα ενώ στους αρνητικούς μάρτυρες παραλείπεται το στάδιο επώασης με το πρωτογενές αντίσωμα και οι τομές παραμένουν σε ρυθμιστικό διάλυμα PBS, για τον ίδιο χρόνο. Ελέγχεται, επίσης, η κατάλληλη αραιώση του πρωτογενούς αντισώματος με δοκιμασία διαφορετικών αραιώσεων και επιλογή εκείνης που δίνει το καλύτερο αποτέλεσμα χωρίς αντίδραση του υποστρώματος.

Στις μικρότερες ηλικίες είναι δυνατή η παρατήρηση ολόκληρου του αδένου σε μία τομή. Για τις μεγαλύτερες ηλικίες εξετάζονται περισσότερες τομές προκειμένου να εκτιμηθεί η ανοσοθετικότητα των επιθηλιακών κυττάρων σε όλους τους λοβούς.

7. Μέθοδος TUNEL

Η τεχνική της *in situ* εντόπισης των αποπτωτικών πυρήνων, που περιέχουν κερματισμένο DNA, γίνεται σύμφωνα με τον Gavrieli και συν (18), με ορισμένες τροποποιήσεις. Οι αντικειμενοφόρες πλάκες, μετά την αποπαραφίνωση και την ενυδάτωση των τομών, βυθίζονται σε διάλυ-

μα κιτρικού οξέος 10mM, pH 6.0 και θερμαίνονται σε φούρνο μικροκυμάτων για 10 min. Η πρωτεόλυση γίνεται σε διάλυμα πρωτεΐνάσης K (Sigma Chemical Co) 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ για 15 min στους 37°C και μετά την έκπλυση ακολουθεί η αδρανοποίηση της ενδογενούς υπεροξειδάσης και η προεπίωαση σε ρυθμιστικό διάλυμα TdT (Terminal desoxynucleotidyl Transferase buffer) αποτελούμενο από 30mM Tris HCl, 140 mM sodium cacodylate και 1mM cobaltium chloride.

Η επώαση του ιστού με το διάλυμα της τελικής τρανσφεράσης, που περιέχει βιοτινυλιωμένη 16 dUTP (Boehringer stock 1nmol/ μl) και TdT (Pharmacia stock 19,2 units / μl) διαρκεί μία ώρα και τελειώνει με μεταφορά των αντικειμενοφόρων πλακών σε διάλυμα TB (300 mM NaCl, 30 mM Na Citrate) για 15 min σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθως, οι τομές επωάζονται σε διάλυμα ABC (Avidin / Biotinylated enzyme Complex, Vector Laboratories Burlingame, Ca) σε PBS για 10 min και μετά την έκπλυση χρωματίζονται με 3,3'-διαμινοβενζιδίνη (DAB) / H_2O_2 . Η αντίδραση αναδεικνύεται με χρώση των ακέραιων πυρήνων με αιματοξυλίνη.

Στους αρνητικούς μάρτυρες παραλείπεται το στάδιο επώασης με το μείγμα τελικής τρανσφεράσης / νουκλεοτιδίου (TdT/dUTP) ενώ στους θετικούς μάρτυρες γίνεται επεξεργασία των τομών με διάλυμα DNάσης (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$), πριν από την επώαση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Ανίχνευση των πρωτεϊνών Bax και Bcl-2 στον αναπτυσσόμενο προστάτη

Η ανοσοχρώση εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα, το οποίο χρωματίζεται καφέ ενώ οι πυρήνες που δεν αντιδρούν βάφονται με την αιματοξυλίνη μπλέ. Η παρατήρηση και η μέτρηση γίνεται από δύο ανεξάρτητους ερευνητές και μετρώνται τα θετικά κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα και το σύνολο αυτών, ώστε να εκτιμηθούν οι διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των διαφόρων ηλικιών.

Εκτός από την ποσοτική εκτίμηση των ανοσοθετικών κυττάρων γίνεται και ποιοτική εκτίμηση της χρώσης αυτών, η οποία χαρακτηρίζεται ως υψηλή (+++), μέτρια (++) , ελάχιστη (±), και ανύπαρκτη (-).

Στο άθικτο ζώο ηλικίας 7 ημερών οι δύο πρωτεΐνες ανιχνεύονται στα διαφοροποιούμενα επιθηλιακά κύτταρα των συμπαγών κυτταρικών χορδών. Στις μεγαλύτερες ηλικίες, όταν αρχίζει ή εξελίσσεται η αυλοποίηση των πόρων, αντίδραση παρατηρείται στα επιθηλιακά κύτταρα του συστήματος των πόρων, σε όλους τους λοβούς. Είναι εντονότερη για τη Bax, στον κοιλιακό λοβό ενώ η Bcl-2

συγκεντρώνεται, κυρίως, στα επιθηλιακά κύτταρα του πλάγιου και ραχιαίου λοβού. Η αντίδραση για τη Bcl-2 περιορίζεται στο επιθήλιο ενώ το στρώμα δεν αντιδρά. Αντίθετα, έντονη χρώση για την πρωτεΐνη Bax, παρατηρείται στα λεία μυϊκά κύτταρα του μεσοαδενικού στρώματος ενώ οι ινοβλάστες δεν αντιδρούν.

2. Μορφολογικές αλλαγές μετά τον ευνουχισμό

Μέχρι την ηλικία των 14 ημερών δεν παρατηρούνται ιστολογικές διαφορές μεταξύ των φυσιολογικών και των ευνουχισμένων ζώων. Από τις 15 ημέρες παρατηρούνται διαφορές στο στρώμα του αδένου ενώ από την ηλικία των 28 ημερών παρατηρούνται εκφυλιστικές αλλαγές και στα επιθηλιακά κύτταρα. Στο τέλος της περιόδου στέρησης των ανδρογόνων παρατηρείται πλήρης εκφύλιση των ενδιάμεσων και περιφερικών κλάδων του κοιλιακού λοβού και σημαντικού βαθμού υποπλασία των αντίστοιχων πόρων στους πλάγιους και ραχιαίους λοβούς. Έκκριμα δεν φαίνεται στον αυλό των ατροφικών πόρων. Οι υποπλαστικοί κεντρικοί πόροι που διατηρούνται στον κοιλιακό και πλάγιο λοβό έχουν αυλό μικρής διαμέτρου και το τοίχωμα αποτελείται από δύο ως τρεις σειρές αποπλατυσμένων κυττάρων περιβαλλομένων από λεία μυϊκά κύτταρα. Ο υπόλοιπος ιστός έχει αντικατασταθεί από λιπώδη ιστό. Εκτός από τη μεγάλη ελάττωση του αριθμού στους εναπομείναντες πόρους παρατηρείται μείωση του ύψους και του όγκου των επιθηλιακών κυττάρων. Αρκετά κύτταρα έχουν χάσει τη χαρακτηριστική πόλωση και πυρήνες διακρίνονται σε διάφορα επίπεδα. Μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων που παραμένουν και των λείων μυϊκών κυττάρων που περιβάλλουν άμεσα τους πόρους, τα οποία, στο φυσιολογικό αδέν, χωρίζονται μόνον από τη βασική μεμβράνη του επιθηλίου, παρεμβάλλονται τώρα αρκετά κύτταρα, στρογγυλού σχήματος με άφθονο αφρώδες κυτταρόπλασμα. Η στέρηση των ανδρογόνων δεν φαίνεται να επηρεάζει το λείο μυϊκό στοιχείο του στρώματος, όπως αποδεικνύεται μετά τη χρώση των λείων μυϊκών κυττάρων με αντιορό κατά της ακτίνης.

3. Ανίχνευση των πρωτεϊνών Bax και Bcl-2 στον εκφυλισμένο προστάτη

Στα ατροφικά επιθηλιακά κύτταρα των πόρων του κοιλιακού λοβού, στο τέλος της περιόδου στέρησης των ανδρογόνων (56ΗΜΓ) δεν παρατηρείται αντίδραση για την πρωτεΐνη Bax. Ο μόνος κυτταρικός πληθυσμός που παρουσιάζει αντίδραση είναι τα λεία μυϊκά κύτταρα, αλλά η χρώση είναι ελαφρώς ασθενέστερη από αυτήν που παρατηρείται στο φυσιολογικό αδέν. Τα στρογγυλού σχήματος κύτταρα με το άφθονο αφρώδες κυτταρόπλασμα που παρεμβάλλονται μεταξύ των επιθηλιακών και των

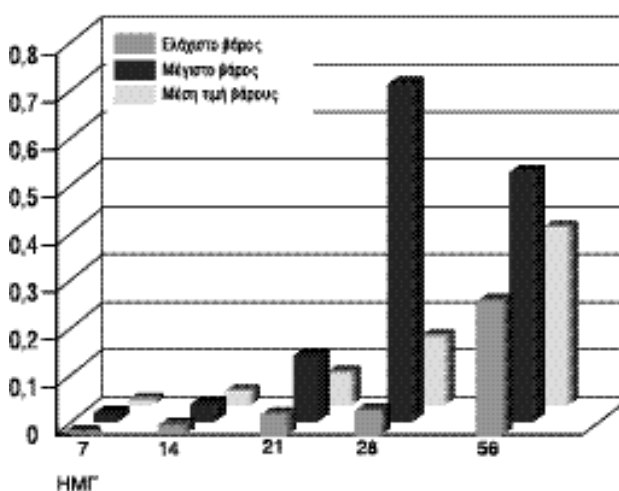
λείων μυϊκών κυττάρων είναι περισσότερα στον πλάγιο λοβό. Στους υποπλαστικούς ενδιάμεσους και περιφερικούς πόρους του πλάγιου και ραχιαίου λοβού δεν ανιχνεύεται η πρωτεΐνη Bax. Η ένταση της χρώσης για την πρωτεΐνη Bcl-2 είναι αυξημένη στα επιβιώνοντα κυτταρικά στοιχεία του επιθηλίου και του στρώματος, σε όλους τους λοβούς του αδένου.

4. Εκτίμηση του μέσου όρου του βάρους του προστάτη ανάλογα με την ηλικία και τα ανδρογόνα

Μετρήθηκε το βάρος του προστάτη από 9 ζώα για κάθε ηλικία. Στον πίνακα 1 φαίνεται η ελάχιστη, η μέγιστη και η υπολογισθείσα μέση τιμή, όπως απεικονίζονται στο σχήμα 1. Το βάρος του προστάτη κυμαίνεται από 8,28χιλ. στις 7 ημέρες έως 370,91χιλ. στις 56 ΗΜΓ. Μετά τον ευνουχισμό και ανάλογα με την ηλικία, ο μέσος όρος του βάρους του προστάτη κυμαίνεται από 11,86χιλ. στις 7 ημέρες έως 195,73χιλ. στις 56 ΗΜΓ. Η ελάχιστη, η μέγιστη και η υπολογισθείσα μέση τιμή, φαίνονται στον πίνακα 2 και απεικονίζονται στο σχήμα 2.

Ηλικία	Ελάχιστη τιμή	Μέση τιμή	Μέγιστη τιμή
7 ημέρες	2,89	8,28	13,9
14 ημέρες	17,74	25,81	32,8
21 ημέρες	41,00	65,33	136,00
28 ημέρες	48,65	141,61	707,00
56 ημέρες	280,00	370,91	522,32

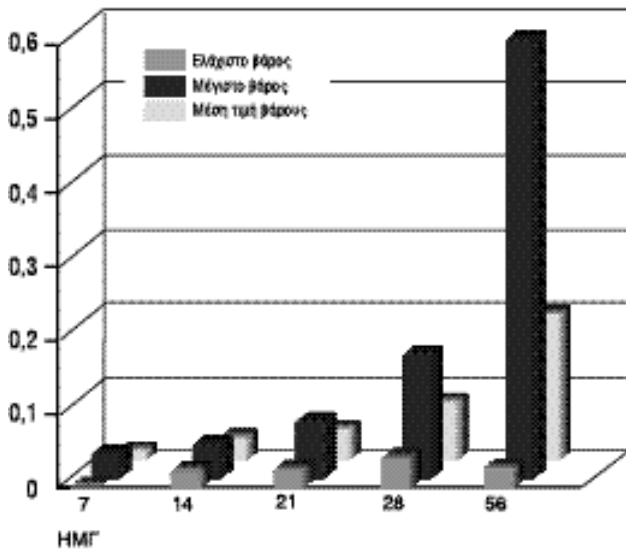
Πίνακας 1. Μεταβολή του βάρους (χιλ) του προστάτη του αρουραίου ανάλογα με την ηλικία



Σχήμα 1. Απεικόνιση της ελάχιστης, μέγιστης και μέσης τιμής του βάρους του προστάτη αδένου του αρουραίου ανάλογα με την ηλικία

Ηλικία	Ελάχιστη τιμή	Μέση τιμή	Μέγιστη τιμή
7 ημέρες	0,95	11,86	32,16
14 ημέρες	23,00	28,50	44,00
21 ημέρες	23,99	39,99	75,90
28 ημέρες	40,15	77,21	165,72
56 ημέρες	26,37	195,73	592,00

Πίνακας 2. Μεταβολή του βάρους (χιλ) του προστάτη του αρουραίου, μετά τον ευνουχισμό, ανάλογα με την ηλικία



Σχήμα 2. Απεικόνιση της ελάχιστης, μέγιστης και μέσης τιμής του βάρους του προστάτη αδένου του αρουραίου, μετά τον ευνουχισμό, ανάλογα με την ηλικία

Διαπιστώνεται ότι, στα άθικτα πειραματόζωα το βάρος του αδένου αυξάνει ανάλογα με την ηλικία. Μετά την αφαίρεση των όρχεων, η μεταβολή του βάρους του προστάτη, στις ηλικίες των 7 και 14 ημερών δεν είναι σημαντική, αλλά, στις μεγαλύτερες ηλικίες, παρατηρείται έως και 50% ελάττωση του βάρους του αδένου και η διαφορά, μεταξύ άθικτων και ευνουχισμένων πειραματόζωων, παραμένει σταθερή παρά την αύξηση της ηλικίας.

5. Ανίχνευση των αποπτωτικών πυρήνων με τη μέθοδο TUNEL.

Εξετάστηκαν τομές παραφίνης από έμβryo (28ΗΜΓ) και νεαρό ώριμο (56ΗΜΓ) προστάτη αρουραίου, πριν και μετά τον ευνουχισμό. Στις τομές-μάρτυρες που επεξεργάστηκαν με DNάση, πριν από την επώαση με το μείγμα τελικής μεταφοράς/νουκλεοτιδίου (TdT/dUTP), χρωματίστηκαν, ανεξαρτήτως ιστού, όλοι οι πυρήνες. Συνεπώς, η προσπέλαση του ενζύμου προς τη χρωματίνη είναι

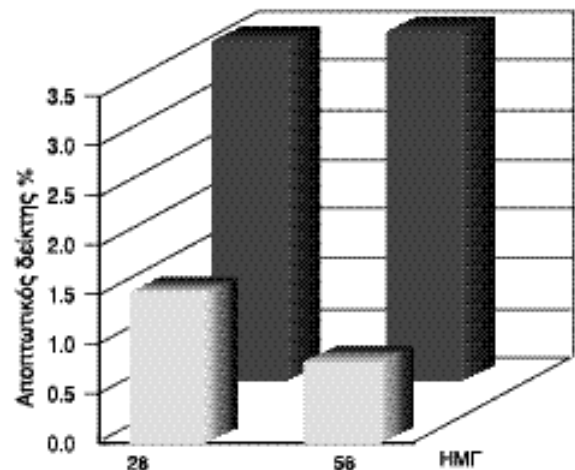
παρόμοια σε όλες τις τομές και σε οποιονδήποτε ιστό. Η έλλειψη της TdT ή της dUTP από το ρυθμιστικό διάλυμα TdT οδήγησε σε αρνητικά αποτελέσματα.

Ως αποπτωτικός δείκτης ορίζεται ο αριθμός των αποπτωτικών επιθηλιακών κυττάρων προς το σύνολο των μετρούμενων κυττάρων (επί τοις %).

Στις επεξεργασθείσες τομές από τον αναπτυσσόμενο προστάτη του φυσιολογικού αρουραίου των 28 ημερών μετρήθηκαν 2133 κυλινδρικά και βασικά επιθηλιακά κύτταρα, από τα οποία αποπτωτικά ήταν τα 61. Στις 56 ημέρες ο αριθμός των μετρηθέντων κυλινδρικών και βασικών επιθηλιακών κυττάρων ανέρχεται σε 1514 από τα οποία αποπτωτικά ήταν τα 62. Στα ευνουχισμένα ζώα των 28 ημερών μετρήθηκαν 1963 επιθηλιακά κύτταρα από τα οποία τα 24 ήταν αποπτωτικά. Στα ευνουχισμένα ζώα των 56 ημερών ο αριθμός των αποπτωτικών επιθηλιακών κυττάρων ήταν 2000 από τα οποία αποπτωτικά ήταν τα 12. Οι μετρήσεις της απόπτωσης στον προστάτη τόσο των φυσιολογικών όσο και των ευνουχισμένων αρουραίων αξιολογήθηκαν με το Mann-Whitney U test. Ο αποπτωτικός δείκτης για τις πιο πάνω ηλικίες φαίνεται στον πίνακα 3 και απεικονίζεται στο σχήμα 3. Στα φυσιολογικά ζώα το

Ηλικία	28 ημέρες	56 ημέρες
Φυσιολογικά	3,4(±0,3%)	3,5(±2,9%)
Ευνουχισμένα	1,5(±0,9%)	0,8(±1,1%)

Πίνακας 3. Αποπτωτικός δείκτης στον προστάτη των έμβryων και νεαρών ώριμων αρουραίων πριν και μετά τον ευνουχισμό



	28	56
Ευνουχισμένα	1,5	0,8
Φυσιολογικά	3,4	3,5

Σχήμα 3. Ποσοστό των αποπτωτικών κυττάρων για τις ηλικίες των 28 και 56 ημερών σε φυσιολογικά και ευνουχισμένα πειραματόζωα

ποσοστό των αποπτωτικών κυττάρων ανέρχεται σε 3,4 ($\pm 0,3\%$) και 3,5 ($\pm 2,9$) στις 28 και στις 56 ΗΜΓ αντίστοιχα, ενώ στα ευνουχισμένα ζώα, τα ποσοστά είναι 1,5 ($\pm 0,9\%$) και 0,8 ($\pm 1,1$). Συνεπώς, η απόπτωση στον προστάτη των φυσιολογικών αρουραίων μεταξύ 28ης και 56ης ημέρας δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.485$). Αντίθετα, στα ευνουχισμένα πειραματόζωα, η απόπτωση παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική ελάττωση την 56η ΗΜΓ, σε σχέση με την 28η ΗΜΓ ($p=0.041$).

Συζήτηση

1. Ο ρόλος των ανδρογόνων στην ανάπτυξη του προστάτη

Τα ανδρογόνα είναι απολύτως απαραίτητα για την ενεργοποίηση του αδιαφοροποίητου βλαστήματος και το σχηματισμό των αρχικών αδενικών καταβολών, στα εντελώς αρχικά στάδια ανάπτυξης του προστάτη, από τον ουρογεννητικό κόλπο. Ακόμη, χρειάζονται στο ενήλικο άτομο, για τη φυσιολογική δομή και λειτουργία του ώριμου αδένου (19). Από μελέτες της ανάπτυξης του προστάτη, κατά την εμβρυϊκή περίοδο, προκύπτει ότι ο ευνουχισμός ή η χορήγηση αντι-ανδρογόνων αναστέλλει τη μορφογενετική διαδικασία. Επίσης, έχει παρατηρηθεί, *in vitro*, ότι απαιτείται συνεχής διέγερση με ανδρογόνα για την έναρξη του σχηματισμού των προστατικών εκβλαστήσεων από τον ουρογεννητικό κόλπο. Αν αφαιρεθούν οι ορμόνες αυτές από το καλλιεργητικό υλικό, μειώνεται σημαντικά η ικανότητα δημιουργίας αδενικών καταβολών και, συγχρόνως, παρατηρείται ελάττωση της ικανότητας σύνδεσης των υποδοχέων των ανδρογόνων (20-23). Ο ρόλος των ανδρογόνων, κατά τα αρχικά στάδια ανάπτυξης του προστάτη, είναι η ενεργοποίηση της μορφογενετικής διαδικασίας. Το ότι τα αρχικά στάδια ανάπτυξης του προστάτη, παρουσιάζουν εξαιρετική ευαισθησία στα ανδρογόνα, φαίνεται και από πειράματα σε αρουραίους, στους οποίους χορηγούνται, κατά την περίοδο αυτή, αναστολείς του ενζύμου 5 α -αναγωγάση. Το αποτέλεσμα είναι η θηλεοποίηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, αλλά η αύξηση των αδενικών καταβολών, δεν αναστέλλεται (24). Επιπλέον, σε άνδρες με ανεπάρκεια του ενζύμου 5 α -αναγωγάση αναπτύσσεται ο προστάτης, αν και υποπλαστικός (25). Αφού το δραστικό ανδρογόνο, στην περίπτωση του προστάτη, είναι η διϋδροτεστοστερόνη (DHT), που σχηματίζεται από την τεστοστερόνη με τη δράση του ενζύμου 5 α -αναγωγάση (26), η παρατηρούμενη, έστω και υπολειπόμενη, ανάπτυξη του αδένου, υποδηλώνει ότι, κατά τα αρχικά στάδια, απαιτούνται πολύ χαμηλά επίπεδα DHT.

Μετά τη γέννηση και μέχρι την ήβη, η ανάπτυξη του συστήματος των πόρων του προστάτη, εξελίσσεται

φυσιολογικά, σε περιβάλλον χαμηλών επιπέδων ανδρογόνων. Αυτό αποδεικνύεται και με πειράματα ευνουχισμού, όπου ο προστάτης συνεχίζει να αναπτύσσεται, παρά την έλλειψη των ανδρογόνων (27, 28). Είναι άλλωστε γνωστό, ότι το 70% του τελικού αριθμού των περιφερικών τμημάτων των πόρων και των σημείων διακλάδωσης του προστάτη, στο ποντίκι, σχηματίζεται πριν από τη 15η ΗΜΓ, δηλαδή σε μια περίοδο κατά την οποία τα επίπεδα των ανδρογόνων ευρίσκονται στο κατώτερο σημείο (29).

Σχετικά με τη ρύθμιση της αύξησης του προστάτη, μετά τη γέννηση, αναφέρεται ότι, από τη 10η ημέρα της ανάπτυξης τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα των ανδρογόνων (30). Όμως, τα ανδρογόνα δεν αποτελούν το μοναδικό παράγοντα ρύθμισης της προστατικής αύξησης (31, 32). Επιπλέον, ενώ τα ανδρογόνα στον ορό αυξάνουν παράλληλα με το μέγεθος του προστάτη, μέχρι την ηλικία των 8 εβδομάδων, ελαττώνονται μετά, απότομα, ενώ ο προστάτης συνεχίζει να αναπτύσσεται μέχρι τις 25 εβδομάδες (17). Στον άνδρα, η φάση της ταχείας ανάπτυξης του προστάτη αντιστοιχεί και συμπίπτει με την παρατηρούμενη, κατά την ήβη, αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης του ορού (33). Ο ευνουχισμός πριν από την ήβη αναστέλλει, εντελώς, την ανάπτυξη του προστάτη (34).

2. Μεταβολές στην ανάπτυξη του προστάτη μετά τον ευνουχισμό

Στον αρουραίο που ευνουχίζεται κατά την ώριμη ηλικία, ο προστάτης εκφυλίζεται και το βάρος του ελαττώνεται στο 20% του αρχικού, επτά ημέρες μετά την επέμβαση. Αν και θεωρείται ότι η ατροφία προσβάλλει, αδιακρίτως και τους τρεις λοβούς, εν τούτοις, τα φαινόμενα είναι εντονότερα στον κοιλιακό λοβό. Η εκφύλιση προκαλείται από τη διακοπή της κυτταρικής επιβίωσης και την ενεργοποίηση της απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων, ενώ τα βασικά επιθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα του στρώματος, διατηρούνται, σε μεγάλο ποσοστό.

Η στέρση των ανδρογόνων πυροδοτεί μία σειρά γεγονότων, τα οποία ενεργοποιούν την αποπτωτική διεργασία των ανδρογονοεξαρτώμενων επιθηλιακών κυττάρων του κοιλιακού λοβού του προστάτη και οδηγούν στην εκφύλιση του αδένου. Η απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων αρχίζει μετά το πρώτο 24ωρο από τον ευνουχισμό και συνοδεύεται από ταχεία ελάττωση της τεστοστερόνης του ορού και βαθμιαία εξάντληση των αποθεμάτων διϋδροτεστοστερόνης του προστατικού ιστού.

Στην παρούσα εργασία, ο ευνουχισμός έγινε πριν από την έκφραση του υποδοχέα των ανδρογόνων στα επιθηλιακά κύτταρα και δεν παρατηρήθηκε ελάττωση αλλά μάλλον μικρή αύξηση του βάρους του αδένου, στην ηλικία των

7 και 14 ΗΜΓ. Σημαντική διαφορά και ελάττωση του βάρους σε ποσοστό περίπου 50% του φυσιολογικού παρατηρήθηκε στην ηλικία των 21, 28 και 56 ΗΜΓ και η διαφορά διατηρήθηκε παρά την αύξηση της ηλικίας.

Οι Donjacour και Cunha έδειξαν ότι ο ευνουχισμός κατά τη νεογνική περίοδο (24 ώρες μετά τη γέννηση) αναστέλλει, εν μέρει, τη διακλάδωση των πόρων και επιτρέπει το σχηματισμό του 20 έως και 45% των περιφερικών κλάδων του ώριμου αδένου (34). Επομένως, ένα βασικό επίπεδο ανάπτυξης του προστάτη επιτυγχάνεται χωρίς ανδρογόνα. Τις πρώτες 15 ημέρες μετά τη γέννηση, στο ποντίκι, παρατηρείται έντονη μορφογενετική δραστηριότητα στον προστάτη των φυσιολογικών αλλά και των ευνουχισμένων πειραματοζώων. Μετά, η διεργασία επιβραδύνεται στα άθικτα και σταματά, εντελώς, στα ευνουχισμένα πειραματοζώα. Μεταξύ 15 και 30 ημερών, ο συνολικός αριθμός των επιθηλιακών κυττάρων, στο φυσιολογικό προστάτη, φθάνει στο ανώτατο όριο και η διακλαδωτή μορφογένεση σταματά. Ποιό είναι το αίτιο αυτής της συγχρονισμένης συμπεριφοράς και στις δύο περιπτώσεις; Προφανώς όχι τα ανδρογόνα, δεδομένου ότι μετά τις 15 ημέρες, το επίπεδό τους αυξάνει στα άθικτα και παραμένει χαμηλό στα ευνουχισμένα πειραματοζώα. Πρόκειται, πιθανότατα, για ενδογενείς, προγραμματισμένες μεταβολές του προστατικού ιστού κατά τις οποίες η επιβράδυνση της μορφογενετικής διαδικασίας συνδυάζεται με την εμφάνιση της χαρακτηριστικής, για κάθε λοβό, ιστολογικής οργάνωσης και με την έναρξη της εκκριτικής δραστηριότητας. Ως ενδογενής μηχανισμός, έχει προταθεί η ελάττωση του λόγου στρώμα / επιθήλιο. Είναι γνωστό ότι η επιθηλιακή αύξηση και η διακλαδωτή μορφογένεση των αδενικών οργάνων, διακόπτεται όταν το στρώμα γεμίζει από επιθήλιο (35).

Στον αναπτυσσόμενο προστάτη, όπως και σε άλλους ιστούς που ακολουθείται το πρότυπο διακλαδωτής μορφογένεσης των πόρων (σιελογόνοι αδένες, πνεύμονες, πάγκρεας, μαστός) η απόσυρση ορισμένων επιθηλιακών κυττάρων, με απόπτωση, είναι απαραίτητη για τη δημιουργία νέων κλάδων και την αυλοποίηση των επιμηκυνόμενων πόρων (36). Στον ώριμο προστάτη οι ρυθμοί κυτταρικού πολλαπλασιασμού και προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου εξισορροπούνται για τη διατήρηση της ομοιόστασης και η εξωγενής χορήγηση ανδρογόνων δεν προκαλεί επιπλέον αύξηση του περιεχομένου DNA (5). Στην κατανόηση των μηχανισμών διατήρησης της ομοιόστασης συνέβαλε το σύστημα μοντέλο, που μελετά την εκφύλιση του αδένου, μετά από ευνουχισμό σε συνδυασμό με την εκ νέου αύξηση, μετά από χορήγηση ανδρογόνων. Η απάντηση του εκφυλισμένου προστάτη, στα ανδρογόνα, εξαρτάται από τη διάρκεια του ευνουχισμού. Η DHT προκαλεί νέα σύνθεση DNA στον προστάτη αρουραίων, ευνουχισμένων για 4 και 7 ημέρες αλλά δεν έχει καμμία επί-

δραση στον προστάτη των άθικτων και των ευνουχισμένων για 1 ημέρα ζώνων. Προφανώς, η αντιστροφή του λόγου επιθήλιο / στρώμα, στους ευνουχισμένους, για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αρουραίους, διευκολύνει τη σύνθεση DNA, που προκαλείται από τα ανδρογόνα (34).

3. Bax / Bcl-2

Στο φυσιολογικό προστάτη του ανθρώπου η έκφραση του γονιδίου bcl-2 περιορίζεται στα βασικά κύτταρα του αδενικού επιθηλίου, τα οποία δεν εξαρτώνται από τα ανδρογόνα (37). Αντίθετα, τα διαφοροποιημένα εκκριτικά επιθηλιακά κύτταρα δεν εκφράζουν την πρωτεΐνη και, συνεπώς, ως ανδρογονοεξαρτώμενα, αποπίπτουν μετά τη στέρηση των ανδρογόνων (38).

Στον αρουραίο, οι πρωτεΐνες Bax και Bcl-2 ανιχνεύονται εκτός από τα βασικά και στα επιθηλιακά κύτταρα όλων των λοβών του προστάτη, γεγονός που επιβεβαιώνεται με ανοσοϊστοχημικές παρατηρήσεις και με υβριδισμό *in situ* (39, 40). Η έκφραση του bax υπερτερεί στον κοιλιακό λοβό και είναι εντονότερη στα κύτταρα του στρώματος ενώ η Bcl-2 συγκεντρώνεται κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα του πλάγιου και ραχιαίου λοβού (39).

Με την ανοσοϊστοχημική ανίχνευση των πρωτεϊνών Bax και Bcl-2, που παρουσιάζεται στην παρούσα εργασία, διαπιστώθηκε ότι, κατά τη μορφογένεση του προστάτη, στις ενδογενείς προγραμματισμένες μεταβολές, συγκαταλέγεται και η έκφραση των ανωτέρω γονιδίων, για την επιβίωση ή την απόπτωση ορισμένου αριθμού κυττάρων. Είναι προφανές ότι, στον εκφυλιζόμενο, μετά τον ευνουχισμό, προστάτη αυξάνουν, κατ'αρχήν, τα επίπεδα της Bax και ενεργοποιείται η απόπτωση. Στη συνέχεια ελαττώνονται έτσι ώστε στα μη ανδρογονοεξαρτώμενα επιθηλιακά κύτταρα που διατηρούνται, μετά το πέρας της αποπτωτικής διεργασίας, η έκφραση του γονιδίου bax μηδενίζεται. Αλλά, δεν συμβαίνει το ίδιο και στα λεία μυϊκά κύτταρα που περιβάλλουν άμεσα τους συρρικνωμένους πόρους. Αν και η ένταση της χρώσης για την πρωτεΐνη Bax είναι ελαφρώς ασθενέστερη από αυτήν που παρατηρείται στα λεία μυϊκά κύτταρα του φυσιολογικού αδένου το γονίδιο συνεχίζει να εκφράζεται και μετά την ολοκλήρωση της αποπτωτικής διεργασίας και αυτό σημαίνει ότι, στα λεία μυϊκά κύτταρα του στρώματος, η προκαθορισμένη αναλογία επαγωγικών και κατασταλτικών μορίων της απόπτωσης συνεχίζει να διατηρείται σε ισορροπία, παρά την έλλειψη των ανδρογόνων. Τα ανωτέρω επιβεβαιώνονται και με ανοσοϊστοχημική εντόπιση της ακτίνης, στο λείο μυϊκό στοιχείο του στρώματος, μετά τον ευνουχισμό (41).

Η διατήρηση έστω και υποπλαστικών των πόρων του πλάγιου και του ραχιαίου λοβού υποδηλώνει την απουσία έκφρασης του γονιδίου bax στα επιθηλιακά κύτταρα αυτών. Η επαγωγή της απόπτωσης συνδυάζεται με αύξη-

ση της έκφρασης του *bax* και ελάττωση της έκφρασης του *bcl-2*. Οι Perlman και συν. αναφέρουν προσωρινή αύξηση του mRNA για την πρωτεΐνη *Bax* στον κοιλιακό λοβό του αδένου που εγγίζει την υψηλότερη τιμή 3 ημέρες μετά τον ευνουχισμό και, ακολούθως, ελαττώνεται. Αντίθετα, το mRNA για την πρωτεΐνη *Bcl-2* παραμένει συνεχώς σε υψηλά επίπεδα, στα επιβιώνοντα κύτταρα (40). Τα αποτελέσματα συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες, στις οποίες αναφέρεται ότι, σε κυτταρικές σειρές αδενοκαρκινώματος του προστάτη, έχει διαπιστωθεί ότι η πρωτεΐνη *Bcl-2* προστατεύει τα καρκινικά κύτταρα από τα αποπτωτικά ερεθίσματα και επιτρέπει την επιβίωση αυτών παρά τη στέρηση των ανδρογόνων (42).

4. In situ εντόπιση των αποπτωτικών κυττάρων με τη μέθοδο TUNEL

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται η εφαρμογή της μεθόδου TUNEL, με χρησιμοποίηση μη ραδιενεργού νουκλεοτιδίου, για την ανίχνευση των αποπτωτικών κυττάρων, σε τομές ιστών μονιμοποιημένων σε παραφορμαλδεΐδη και σκηνωμένων σε παραφίνη. Με τη μέθοδο αυτή χρωματίζονται οι πυρήνες των αποπτωτικών κυττάρων και τα αποπτωτικά σωμάτια. Η ανίχνευση της χρώσης στην περιφέρεια μόνον του πυρήνα υποδηλώνει ότι η διεργασία της απόπτωσης διανύει τα αρχικά στάδια. Αντίθετα, η ομοιογενής χρώση ολόκληρου του πυρήνα, σημαίνει ότι ο κερματισμός του DNA αφορά στο σύνολο της χρωματίνης. Όσον αφορά στο κυτταρόπλασμα των αποπτωτικών κυττάρων αναφέρεται ότι, συχνά χρωματίζεται, επίσης και το φαινόμενο ερμηνεύεται ως αποτέλεσμα διαφυγής κλασμάτων DNA έξω από τον πυρήνα. Με τη μέθοδο που εφαρμόσαμε το κυτταρόπλασμα δεν χρωματίζεται και στις περισσότερες περιπτώσεις φαίνεται να περιβάλλει, ως διαυγής αχρωμάτιστη άλως, τον TUNEL θετικό πυρήνα.

Κατά τη μορφογένεση και το σχηματισμό των ιστών, η απόπτωση είναι φυσιολογική διεργασία, αναγκαία για την απομάκρυνση συγκεκριμένων κυτταρικών ομάδων (5). Στον αναπτυσσόμενο προστάτη, είναι απαραίτητη για τη διαμόρφωση του δικτύου των πόρων, επειδή η απομάκρυνση των κυττάρων από ορισμένες θέσεις, επιτρέπει στους επιμηκνόμενους πόρους να διακλαδίζονται και να αυλοποιούνται.

Κατά τον English ο ευνουχισμός προκαλεί ένα μαζικό ανασχηματισμό του κοιλιακού λοβού του ώριμου προστάτη, που αρχίζει 12 ώρες μετά, όταν το περιεχόμενο του πυρήνα σε υποδοχείς ανδρογόνων ελαττώνεται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα (9). Η δραστηριότητα της ενδονουκλεάσης είναι αυξημένη σε εκχυλίσματα πυρήνων από κύτταρα του κοιλιακού λοβού 24 ώρες μετά τον ευνουχισμό. Συγχρόνως, παρατηρείται αύξηση του κερματιζόμενου DNA στους πυρήνες των επιθηλιακών κυττάρων. Μετά τις

24 ώρες, παρατηρείται ελάττωση του ύψους των επιθηλιακών κυττάρων, ιδίως αυτών που εντοπίζονται στα περιφερικά τμήματα, αύξηση των βασικών, πυκνοχρωματικών κυττάρων και των αποπτωτικών σωματιών. Ο αριθμός των αποπτωτικών σωματιών αγγίζει την αιχμή 2-3 ημέρες μετά τον ευνουχισμό (9). Εν συνεχεία, ελαττώνεται, λόγω της φαγοκυττάρωσης των αποπτωτικών σωματιών από τα περιπολούντα μακροφάγα. Οι υποπλαστικοί πόροι που παραμένουν μετά τον ευνουχισμό επενδύονται από μικρά κυβικά κύτταρα τα οποία, προφανώς, δεν εξαρτώνται από τα ανδρογόνα.

Από τη σύγκριση του αποπτωτικού δείκτη στον προστάτη του ένηβου και νεαρού ώριμου αρουραίου διαπιστώνεται ότι, μεταξύ των δύο ηλικιών δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στον αριθμό των αποπτωτικών κυττάρων του αδένου. Αντίθετα, ο ευνουχισμός την 6η ημέρα προκαλεί διαφορετικού βαθμού απόπτωση ανάλογα με την ηλικία. Ο αποπτωτικός δείκτης είναι μεγαλύτερος στις 28 ημέρες σε σύγκριση με τις 56 ημέρες. Η μεταξύ των δύο ηλικιών παρατηρούμενη διαφορά είναι στατιστικά σημαντική και υποδηλώνει ότι στον προστάτη των νεαρών ώριμων πειραματοζώων, που έχει παραμείνει σε χαμηλό επίπεδο ανδρογόνων για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, τα επιθηλιακά κύτταρα που επιβιώνουν προστατεύονται με τη δράση των αντι-αποπτωτικών γονιδίων και η αποπτωτική δραστηριότητα εξασθενεί.

Το γεγονός ότι στα άθικτα ζώα ο αποπτωτικός δείκτης είναι μεγαλύτερος από ότι στα ευνουχισμένα, μπορεί να εξηγηθεί από την ελάττωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού που παρατηρείται στα τελευταία και, επομένως από το μικρότερο αριθμό κυττάρων που εισέρχονται στην αποπτωτική διεργασία. Πράγματι, από μη δημοσιευμένα αποτελέσματα έχομε συμπεράνει ότι ο μιτωτικός δείκτης μειώνεται σε συνάρτηση με την ηλικία στα ευνουχισμένα ζώα. Άλλωστε, στην παρούσα εργασία αποδεικνύεται, επίσης, ότι και το βάρος του προστάτη ελαττώνεται σε ποσοστό έως και 50% μετά τον ευνουχισμό. Η ελάττωση του αποπτωτικού δείκτη στις μεγαλύτερες ηλικίες συσχετίζεται με ελαττωμένη έκφραση και του γονιδίου *bax* και αυξημένη έκφραση του *bcl-2* που επιτρέπει την επιβίωση των μη ανδρογονοεξαρτώμενων προστατικών κυττάρων.

Οι προαναφερθείσες διαφορές θα διευκολύνουν την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της κυτταρικής επιβίωσης και της απόπτωσης στον αναπτυσσόμενο προστάτη σε συνδυασμό με την εξάρτηση των κυττάρων αυτού από τα ανδρογόνα. Επιπλέον, θα επιτρέψουν τη διερεύνηση της παθολογικής αύξησης του αδένου που παρατηρείται σε ηλικιωμένα άτομα και αποδίδεται σε επαναδραστικοποίηση των μηχανισμών ανάπτυξης, είτε λόγω αυξημένης κυτταρικής επιβίωσης είτε λόγω αναστολής της απόπτωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocrin Rev* 1987, 8: 338-363
2. Αγγελοπούλου Ρ, Λεβέντης Α, Σαρλής Ν, Κίττας Χ, Κεχαγιάς Π. Μοριακή Ενδοκρινολογία και Εμβρυολογία του Προστάτη. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 1995, 12: 48-64
3. Thomson AA. Role of androgens and fibroblast growth factors in prostatic development. *Reproduction* 2001, 121: 187-195
4. Corpechot C, Baulieu EE, Robel P. Testosterone, dihydrotestosterone and androstenediols in plasma, testes and prostates of rats during development. *Acta Endocrinologica* 1981, 96: 127-135
5. Sensibar JA. Analysis of cell death and cell proliferation in embryonic stages, normal adult and aging prostates in human and animals. *Microsc Res Tech* 1995, 30: 342-350
6. Montpetit ML, Lawless KR, Tenniswood M. Androgen repressed messages in the rat ventral prostate. *Prostate* 1986, 8: 25-36
7. Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate* 1984, 5: 545-559
8. Kyprianou N, Isaacs JT. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. *Endocrinology* 1988, 122: 552-562
9. English HF, Kyprianou N, Isaacs JT. Relationship between DNA fragmentation and apoptosis in the programmed cell death in the rat ventral prostate following castration. *Prostate* 1989, 15: 233-250
10. Isaacs JT, Lundmo PJ, Berges R, Martikainen P, Kyprianou N, English HF. Androgen regulation of programmed death of normal and malignant prostatic cells. *J Androl* 1992, 13: 457-464
11. Banerjee PP, Banerjee S, Tilly KI, Tilly JL, Brown TR, Zirkin BR. Lobe-specific apoptotic cell death in rat prostate after androgen ablation by castration. *Endocrinology* 1995, 136: 4368-4376
12. Kerr JFR, Searle J. Deletion of cells by apoptosis during castration induced involution in the rat prostate. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1973, 13: 87-102
13. Korsmeyer SJ. Regulators of cell death. *TIGS* 1995, 11: 101-105
14. Hockenbery DM, Nunez G, Millman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990, 348: 334-336
15. Jost A, Picon L. Hormonal control of fetal development and metabolism. In: *Advances in Metabolic Disorders*. Academic Press 1970, 4: 123-184
16. Jesik CJ, Holland JM, Lee C. An anatomic and histologic study of the rat prostate. *Prostate* 1982, 3: 81-97
17. Matuo Y, Nishi N, Wada F. Growth factors in the prostate. *Arch Androl* 1987, 19: 193-210
18. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992, 119: 493-501
19. Jost A. Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. *Recent Prog Horm Res* 1953, 8: 379-418
20. Raynaud JP, Bonne C, Moguilewsky M, Lefebvre FA, Belanger A, Labrie F. The pure antiandrogen RU23908 (Anandron), a candidate of choice of the combined antihormonal treatment of prostatic cancer: A review. *Prostate* 1984, 5: 299-311
21. Wells LJ, Cavanaugh MW, Maxwell EL. Genital abnormalities in castrated fetal rats and their prevention by means of testosterone propionate. *Anat Rec* 1954, 118: 109-133
22. Neuman F, Elger W, Kramer M. Development of vagina in male rats by inhibiting androgen receptors with an antiandrogen during the critical phase of organogenesis. *Endocrinology* 1966, 78: 628-632
23. Takeda H, Lasnitzki I, Mizuno T. Analysis of prostatic bud induction by brief androgen treatment in the fetal rat urogenital sinus. *J Endocrinol* 1986, 110: 467-470
24. Imperato-McGinley J, Binienda Z, Arthur A, Mininberg DT, Vaughan ED, Quimby FW. The development of a male pseudohermaphroditic rat using a inhibitor of the enzyme 5α-reductase. *Endocrinology* 1985, 116: 807-812
25. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5α-reductase deficiency in man: An inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1974, 186: 1213-1215
26. Wilson JD. Sexual differentiation. *Annu Rev Physiol* 1978, 40: 279-306
27. Howard E. Effects of castration on the seminal vesicles as influenced by age, considered in relation to the degree of development of the adrenal X zone. *Amer J Anat* 1939, 65: 105-149
28. Lung B, Cunha GR. Development of the seminal vesicles and coagulating glands in neonatal mice. I. The morphogenetic effects of various hormonal conditions. *Anat Rec* 1981, 199: 73-88
29. Sugimura Y, Cunha GR, Donjacour AA. Prostatic glandular architecture: Whole mount analysis of morphogenesis and androgen dependency. In *Benign Prostatic Hyperplasia* (CH Rodgers, DS Coffey, GR Cunha, JT Grayhack, F Hinman R Horton, eds), Dept Health Education and Human Services Publ No 87-2881, 1987, vol 2: 55-72
30. Husman DA, McPhaul M, Wilson JD. Androgen receptor expression in the developing rat prostate is not altered by castration, flutamide, or suppression of the adrenal axis. *Endocrinology* 1991, 128: 1902-1906
31. Chung LWK, Ferland-Raymond G. Differences among rat sex accessory glands in their neonatal androgen dependency. *Endocrinology* 1975, 97: 145-153
32. Chung LWK, McFadden DK. Sex steroids, imprinting and prostatic growth. *Invest Urol* 1980, 17: 337-342
33. Frasier SD, Gafford F, Horton R. Plasma androgens in childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1969, 29: 1404-1408
34. Donjacour AA, Cunha GR. The effect of androgen deprivation on branching morphogenesis in the mouse prostate. *Dev Biol* 1988, 128: 1-14
35. DeKlerk DP, Lombard CJ. Stromal and epithelial growth of the prostate during puberty. *Prostate* 1986, 9: 191-198
36. Lee C, Sensibar JA, Dudek SM, Hiipakka RA, Liao S. Prostatic ductal system in rats: Regional variation in morphological and functional activities. *Biol Reprod* 1990, 43: 1079-1086
37. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, Nahm M, Korsmeyer SJ. BCL-2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88: 6961-6965
38. English HF, Santen RJ, Isaacs JT. Response of glandular versus basal rat prostatic epithelial cells to androgen withdrawal and replacement. *Prostate* 1987, 11: 229-242
39. Banerjee PP, Banerjee S, Brown TR. Bcl-2 protein expression correlates with cell survival and androgen independence in rat prostatic lobes. *Endocrinology* 2002, 143: 1825-1832
40. Periman H, Zhang X, Chen MW, Walsh K, Buttyan R. An elevated bax/bcl-2 ratio corresponds with the onset of prostate epithelial cell apoptosis. *Cell Death Differ* 1999, 6: 48-54
41. Αγγελοπούλου Ρ, Λεβέντης Α, Σαρλής Ι, Κεχαγιάς Π, Κίττας Χ. Η έκφραση του γονιδίου bax στο φυσιολογικό και τον εκφυλισμένο, μετά από ευνουχισμό, προστάτη αδένα. *Ιπποκράτης* 1997, 5: 68-77
42. Buttyan R, Shabsigh A, Periman H, Colombel M. Regulation of apoptosis in the prostate gland by androgenic steroids. *TEM* 1999, 10: 47-54

ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ: 10 ΧΡΟΝΙΑ ΕΜΠΕΙΡΙΑΣ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΧΑΤΖΗΠΑΡΑΣΙΔΟΥ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΟΣ

Όταν σε διαδοχικά δείγματα σπέρματος δεν ανιχνεύεται ούτε ένα σπερματοζωάριο τότε η κατάσταση αυτή περιγράφεται ως αζωοσπερμία. Υπάρχουν δύο κατηγορίες αζωοσπερμίας: η αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμία (Obstructive Azoospermia- OA) και η μη αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμία (Non-Obstructive Azoospermia- NOA).

Στην αποφρακτική αζωοσπερμία η διαδικασία της σπερματογένεσης λαμβάνει χώρα σε φυσιολογικά επίπεδα και η αιτία της αζωοσπερμίας αποδίδεται στην παρουσία δομικών και όχι λειτουργικών ανωμαλιών (απόφραξη, απουσία, καταστροφή επιδιδυμίδας, αγενεσία του δικτύου σωληνίσκων μεταξύ όρχεων και επιδιδυμίδας- rete testis). Αντίθετα, στη μη αποφρακτική αζωοσπερμία παρατηρούνται έντονες λειτουργικές διαταραχές της σπερματογένεσης οι οποίες μπορεί να κυμαίνονται από παντελή διακοπή της διαδικασίας σε όλη την έκταση των όρχεων (Sertoli Cell Only syndrome, απουσία κυττάρων σπερματογένεσης) μέχρι τον εντοπισμό της σε ορισμένες μόνο θέσεις μέσα στους όρχεις.

Οι άνδρες που πάσχουν από αζωοσπερμία συνήθως έχουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν το δικό τους βιολογικό απόγονο μόνο μέσα από τη διαδικασία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και ειδικότερα της μικρογονιμοποίησης των ωαρίων (ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου).

Η μέθοδος της μικρογονιμοποίησης σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας εφαρμόζεται με επιτυχία από το 1993 (Craft et al., 1993; Schoysman et al., 1993α και 1993β). Σήμερα, μετά από 10 χρόνια εφαρμογής της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης σε άνδρες με αζωοσπερμία έχει ενδιαφέρον να δούμε που βρισκόμαστε σε επίπεδο:

1. Απομόνωσης υλικού
2. Επεξεργασίας υλικού
3. Αποτελεσματικότητας μεθόδου
4. Αποτελεσματικότητας μεθόδου μετά από κατάψυξη
5. Ασφάλειας της μεθόδου

1) Απομόνωση υλικού. Από το 1993 που εφαρμόζεται η μέθοδος της μικρογονιμοποίησης σε αζωοσπερμικούς άνδρες αναπτύχθηκαν διάφορες τεχνικές συλλογής σπερματοζωαρίων από τον όρχι ή την επιδιδυμίδα (Devroey et al., 1994; Tournaye et al., 1994 and 1998; Craft et al., 1997).

Οι τεχνικές που κύρια εφαρμόζονται σήμερα είναι οι εξής:

Σε περιπτώσεις αποφρακτικής αζωοσπερμίας εφαρμόζεται η μέθοδος της διαδερμικής αναρρόφησης σπέρματος **PESA** (Percutaneous Sperm Aspiration), καθώς και η μέθοδος της αναρρόφησης σπερματικού υγρού από την επιδιδυμίδα **MESA** (Microepididimal Sperm Aspiration). Στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει επιδιδυμίδα ή αυτή είναι κατεστραμμένη εφαρμόζεται η μέθοδος αναρρόφησης ορχικού παρεγχύματος **TESA** (Testicular Sperm Aspiration).

Σε περιπτώσεις μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας όπου τα επίπεδα σπερματογένεσης είναι χαμηλά και συχνά η σπερματογένεση είναι εντοπισμένη σε ορισμένα σημεία μέσα στον όρχι, προτείνεται αρχικά ένας προσεκτικός έλεγχος του συνολικού ιζήματος του σπέρματος του συζύγου (Extended Sperm Preparation-**ESP**). Κατά τους Ron-El et al. (1997) στο 35% των περιπτώσεων συλλέγεται ικανός αριθμός σπερματοζωαρίων. Εάν παρά τον λεπτομερή έλεγχο του ιζήματος εξακολουθεί να μην υπάρχει ικανός

αριθμός σπερματοζωαρίων τότε κύρια εφαρμόζεται η μέθοδος της ανοιχτής βιοψίας όρχεως **TESE** (Testicular Sperm Extraction). Η συγκεκριμένη μέθοδος όμως, συχνά επικρίνεται λόγω της επεμβατικότητάς της, για το λόγο αυτό το 1999 ο *Schlegel* αντιπρότεινε μια λιγότερο επεμβατική μέθοδο (**micro-TESE**). Κατά τη μέθοδο αυτή, με τη χρήση μικροσκοπικής χειρουργικής, εντοπίζονται τα πιο υγιή ορχικά σωληνάκια και μόνο αυτά αφαιρούνται. Λιγότερο συχνά σε περιπτώσεις μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας εφαρμόζεται η μέθοδος **TESA**, με χαμηλή όμως αποτελεσματικότητα (Πίνακας 1).

Πίνακας 1

Αποφρακτική Αζωοσπερμία	Μη Αποφρακτική Αζωοσπερμία
PESA	ESP
MESA	TESE
TESA	microTESE
	TESA

2) Επεξεργασία υλικού: Το υλικό που συλλέγεται κατά το πρώτο στάδιο υποβάλλεται απευθείας σε διαδικασία φυγοκέντρησης όταν πρόκειται για κυτταρικό αιώρημα, ή σε διαδικασία επεξεργασίας όταν πρόκειται για υλικό βιοψίας.

Η διαδικασία της επεξεργασίας του ιστού μπορεί να γίνει με 2 τρόπους: α) με μηχανικό τρόπο κατά τον οποίο με την χρήση βελόνων το περιεχόμενο των σπερματικών σωληναρίων «αδειάζει» σε θρεπτικό υλικό ή β) με ενζυμικό τρόπο κατά τον οποίο ο ιστός επωάζεται με διάλυμα κολλαγενάσης προκειμένου να γίνει η αποδιάταξη του ιστού και να δημιουργηθεί ένα κυτταρικό αιώρημα.

3) Αποτελεσματικότητα: Μετά τη συλλογή των σπερματοζωαρίων ακολουθεί η διαδικασία της μικρογονιμοποίησης. Ποιά όμως είναι η αποτελεσματικότητα της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας;

Οι βιβλιογραφικές αναφορές στην πλειοψηφία τους συμφωνούν ότι τα ποσοστά γονιμοποίησης και εγκυμοσυνών μετά την εφαρμογή της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας είναι υψηλά. Παρά τη γενική αποδοχή της αποτελεσματικότητας της μεθόδου υπάρχουν αποκλίσεις και διαφορετικές απόψεις όσον αφορά την επίδραση της παθολογίας της αζωοσπερμίας στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου.

Συγκεκριμένα, ενώ οι βιβλιογραφικές αναφορές στο σύνολό τους συμφωνούν ότι σε περιπτώσεις αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμίας η αποτελεσματικότητα της

μεθόδου είναι υψηλή και αντίστοιχη της κλασσικής μιρογονιμοποίησης (*Hovatta et al., 1995; Nagy et al., 1995; Fahmy et al., 1997; Mansour et al., 1997; Palermo et al., 1999-Πίνακας 2*) ανεξάρτητα από την πηγή προέλευσης των σπερματοζωαρίων (ορχικά ή επιδιδυμικά) δεν ισχύει το ίδιο για τη μη αποφρακτική αζωοσπερμία.

Πίνακας 2: Γονιμοποίηση και αναπτυξιακή πορεία εμβρύων από κλασσική μικρογονιμοποίηση (ICSI ejaculated) και από μικρογονιμοποίηση σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας (ICSI surgical). (Anderson A.R., RBM online, 2002)

	Sperm source	
	ICSI ejaculated	ICSI surgical
Total oocytes (n)	5995	751
2 PN (n)	4507 (75)	550 (73)
3 PN (n)	294 (4.9)	28 (3.7)
1 PN (n)	177 (2.9)a	46 (6.1)a
Degenerate (n)	346 (5.8)	41 (5.4)
Day 2–4 cells (n)	1994 (44)	239 (43)
Day 2 arrested 1-cell	142 (3.1)	25 (4.5)
Day 3 top embryos	2441 (56)	302 (57)
Day 3 arrested ≤4 cells	532 (12)	64 (12)
Day 3 low score embr.	200 (4.5)a	46 (8.8)a
Blastocyst develop.	374/756 (49%)	47/112 (42%)
Ongoing (n)	242/454 (53)	36/59 (61)
Implantation (n)	407/1721 (24)	53/212 (25)
Pregn. loss (n)	6/242 (2.4)a	4/36 (11)a

aValues are significantly different ($P < 0.05$).

Στη μη αποφρακτική αζωοσπερμία η πλειοψηφία των αναφορών διαπιστώνουν μειωμένη γονιμοποιητική ικανότητα των σπερματοζωαρίων καθώς και μειωμένη πιθανότητα εγκυμοσυνών (*Kahraman et al., 1996; De Croo et al., 2000; Pasqualotto et al., 2002; Vernaev et al., 2003α-Πίνακας 3*).

Πίνακας 3: Γονιμοποίηση και εμβρυϊκή ανάπτυξη μετά από μικρογονιμοποίηση με επιδιδυμικά (αποφρακτική αζωοσπερμία) και με ορχικά σπερματοζωάρια (μη αποφρακτική αζωοσπερμία). (Anderson A.R., RBM online, 2002)

	Microsurgical sperm source	
	Epididymal	Testicular
Total oocytes (n)	413	338
2 PN (n)	315 (76)	235 (70)
3 PN (n)	10 (2.4)a	18 (5.3)a
1 PN (n)	21 (5)	25 (7.3)
Degenerate (n)	13 (3.1)a	28 (8.2)a
Day 2, 4 cells (n)	144 (46)	95 (40)
Day 2 arrested, (n)	10 (3.2)	15 (6.3)
Day 3, top embryos	189 (60)a	113 (51)a
Day 3 arrested	24 (7.9)a	40 (18)a
Day 3 low embryos	22 (7)	24 (11)

a Values in the same row are significantly different ($P < 0.05$).

Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί ότι η μέθοδος της μικρογονιμοποίησης σε περιπτώσεις μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας μπορεί να οδηγήσει συχνότερα σε σύγκριση με την αποφρακτική αζωοσπερμία:

- σε ωάρια με έναν προπορηνα, εξαιτίας της ατελούς αποσυμπύκνωσης του πατρικού γενετικού υλικού (Hovatta et al, 1995; Anderson et al., 2002)
- σε διακοπή της αναπτυξιακής πορείας των εμβρύων στο στάδιο των 8 κυττάρων (Anderson et al., 2002; Nicopoulos et al, 2004)
- σε χαμηλής ποιότητας έμβρυα (Anderson et al., 2002; Nicopoulos et al, 2004)
- σε μειωμένη ικανότητα των εμβρύων να φτάσουν στο στάδιο της βλαστοκύστης. (Balaban et al., 2001)
- Και σε μειωμένη πιθανότητα εγκυμοσύνης-τοκετού (31% έναντι 48% στην αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμία, (Osmanagaoglu et al, 2003)

Από πολύ νωρίς έχει γίνει λόγος για αρνητική πατρική επίδραση στην αναπτυξιακή πορεία εμβρύων που προκύπτουν από την εφαρμογή της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης (Vanderzwalmen et al, 1991; Tesarik et al., 2002). Οι περιορισμένες αναπτυξιακές δυνατότητες των εμβρύων που προκύπτουν από μικρογονιμοποίηση σε περιπτώσεις μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας αποδίδονται σε αρνητική πατρική επίδραση.

4) Κρυόψυξη/αποτελεσματικότητα: Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας της μικρογονιμοποίησης συχνά υπάρχει περίσσεια σπερματοζωαρίων ή ορχικού ιστού. Για την

περίσσεια υλικού στην πλειοψηφία των περιπτώσεων επιλέγεται η διαδικασία της κρυόψυξης και κρυσυντήρησης. Με αυτό τον τρόπο περιορίζεται η πιθανότητα μιας νέας επέμβασης στους όρχεις του συζύγου σε μια επόμενη προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ποία όμως είναι τα δεδομένα μας από την χρήση των κρυσυντηρημένων σπερματοζωαρίων;

Η πλειοψηφία των σχετικών βιβλιογραφικών αναφορών δεν διαπιστώνει διαφορά στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου είτε χρησιμοποιούνται “φρέσκα” είτε αποψυγμένα σπερματοζωάρια (Gil-Salmon et al., 1996; Friedler et al., 1997 and 1998; Windt et al., 2002). Στις μελέτες όμως όπου επιχειρείται η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μεθόδου μικρογονιμοποίησης με κρυσυντηρημένα σπερματοζωάρια αζωοσπερμικών ανδρών με βάση την πηγή προέλευσης των σπερματοζωαρίων διαπιστώνεται υψηλότερη αποτελεσματικότητα της μεθόδου με επιδιδυμικά σπερματοζωάρια σε σχέση με τα ορχικά. Συγκεκριμένα (Wood et al., 2003; Friedler et al, 1998; Tournaye et al 1999) διαπιστώνεται ότι η διαδικασία της κρυόψυξης στην περίπτωση σπερματοζωαρίων από επιδιδυμίδα δεν επηρεάζει τη γονιμοποιητική τους ικανότητα ενώ τα έμβρυα που προκύπτουν έχουν υψηλή δυνατότητα εμφύτευσης (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Έλεγχος της γονιμοποιητικής ικανότητας ‘φρέσκων’ (Fresh MESA) και κρυσυντηρημένων επιδιδυμικών σπερματοζωαρίων (Frozen MESA). Ποσοστά επιτυχίας.

	Fresh MESA	Frozen MESA
Cycles	24	21
Fertilization Rate	56%	53%
Implantation Rate	10%	14%
Clinical Pregnancy Rate	32%	37%
Delivery Rate	27%	26%

Αντίθετα, η διαδικασία της κρυσυντήρησης φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τα ορχικά σπερματοζωάρια, τόσο σε επίπεδο γονιμοποιητικής ικανότητας όσο και σε επίπεδο εμβρυϊκής ανάπτυξης (De Croo et al., 1998; Nicopoulos et al, 2004 - Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Έλεγχος της γονιμοποιητικής ικανότητας 'φρέσκων' (Fresh TESE) και κρυοσυντηρημένων ορχικών σπερματοζωαρίων (Frozen TESE). Ποσοστά επιτυχίας.

	FreshTESE	Frozen TESE
Cycles	65	35
Fertilization Rate	79% ^b	71% ^b
Pregnancy Rate	38%	26%
Implantation Rate	25% ^b	9% ^b
Live Birth Rate	19% ^b	8% ^b

^b στατιστικά σημαντική διαφορά

5) Ασφάλεια της μεθόδου: Σήμερα γνωρίζουμε ότι οποιαδήποτε αλλαγή στο ενδο-ορχικό μικρο-περιβάλλον όχι μόνο επηρεάζει τη διαδικασία της σπερματογένεσης αλλά επίσης επηρεάζει τη λεπτή ισορροπία μεταξύ των μηχανισμών που διέπουν τις μειωτικές και μιτωτικές διαιρέσεις των σπερματικών κυττάρων με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή σπερματοζωαρίων με ανευπλοειδία (Mroz et al., 1998).

Σε μια σειρά μελετών επιβεβαιώνεται ότι άνδρες με αζωοσπερμία έχουν αυξημένη πιθανότητα να παράγουν σπερματοζωάρια με ανευπλοειδία ενώ ανάμεσα στους δύο τύπους αζωοσπερμίας η μη αποφρακτική αζωοσπερμία χαρακτηρίζεται από υψηλότερη συχνότητα ανευπλοειδίας σε σχέση με την αποφρακτική αζωοσπερμία (Πίνακας 6-Calogero et al, 2003; Rodrigo et al, 2004).

Πίνακας 6

Authors	Controls (%)	N	Obstructive azoospermia (%)	N	Non-obstructive azoospermia (%)	n
Bernardini et al., 2000	1.47	10	4.84 ^a	6	19.27 ^a	3
Levron et al., 2001	1.60	6	8.20 ^a	10	19.60 ^a	9
Palermo et al., 2002	1.50	14	1.80	8	11.40 ^a	5

a Significantly higher than normozoospermic subjects (controls).

Σε ανευπλοειδίες οφείλονται πολλές παθολογικές ή και μη συμβατές με τη ζωή καταστάσεις στον άνθρωπο όπως: υπογονιμότητα, αποβολές, ενδομήτριος θάνατος, συγγενείς δυσμορφίες, διανοητική καθυστέρηση, καθώς και ανωμαλίες συμπεριφοράς. Με τις εξελίξεις που έχουν σημειωθεί στο χώρο της ανδρικής υπογονιμότητας είναι πιθανό οι συγκεκριμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες να περάσουν στους απογόνους τους.

Η ασφάλεια της εφαρμογής της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης σε άνδρες με αζωοσπερμία υπήρξε το αντικείμενο μελέτης μελετών οι οποίες καταλήγουν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα (Bonduelle et al, 1996 and 2002; Ludwig, 2002; Vernaeve et al, 2003β). Κατά τον Ludwig (2002) η εφαρμογή της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης οδηγεί σε στατιστικά σημαντική αύξηση της πιθανότητας γέννησης παιδιών με συγγενείς ανωμαλίες (8,6% έναντι 6.9% σε δείγμα παιδιών που έχουν προκύψει από αυτόματη σύλληψη), ανεξάρτητα από την πηγή προέλευσης των σπερματοζωαρίων (σπερματικού δείγματος, επιδιδυμίδας ή όρχεως). Αντίθετα οι Bonduelle et al (1996) και Vernaeve et al (2003β) δεν διαπιστώνουν αυξημένη πιθανότητα συγγενών δυσπλασιών στα παιδιά που προκύπτουν από την εφαρμογή της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας.

Σήμερα τα δεδομένα που υπάρχουν για τη μικρογονιμοποίηση σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας και τα οποία αφορούν έναν περιορισμένο αριθμό των περιπτώσεων που έχουν αντιμετωπιστεί παγκοσμίως, είναι ενθαρρυντικά ως προς την συνέχιση της εφαρμογής της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης και στους δυο τύπους αζωοσπερμίας. Τέλος, η ακριβής διάγνωση της αιτιολογίας της αζωοσπερμίας θεωρείται εξαιρετικά σημαντική μια και αυτή θα επιτρέψει την ακριβέστερη αξιολόγηση της πιθανότητας παρουσίας ώριμων σπερματοζωαρίων στους όρχεις ή στην επιδιδυμίδα, τη σωστότερη επιλογή της μεθόδου συλλογής υλικού και τον ακριβέστερο προσδιορισμό των πιθανοτήτων επιτυχίας στο ζευγάρι που αντιμετωπίζει πρόβλημα αζωοσπερμίας και πρόκειται να υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση με την μέθοδο της μικρογονιμοποίησης.

Βιβλιογραφία

1. Anderson AR, Wiemer KE, Weikert ML, Kyslinger ML. (2002) Fertilization, embryonic development and pregnancy losses with intracytoplasmic sperm injection for surgically-retrieved spermatozoa. *Reproductive BioMedicine Online*, 5,142-147
2. Balaban B, Urman B, Isiklar A, Alatas C, Mercan R, Aksoy S and Nuhoglu A (2001) Blastocyst transfer following intracytoplasmic injection of ejaculated, epididymal or testicular spermatozoa. *Human Reproduction*, 16,125-129.
3. Bernardini L, Gianaroli L, Fortini D, et al (2000) Frequency of hyper-, hypoploidy and diploidy in ejaculated, epididymal and testicular germ cells of infertile patients. *Human Reproduction*, 15, 2165-2172.
4. Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, et al. (1996) Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), with ejaculated epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. *Human Reproduction*, (Suppl. 4), 11, 131-155.

5. **Bonduelle M, Van Assche E, Joris H et al (2002)** Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Human Reproduction*, 17, 2600-2614
6. **Calogero AE, Burrello N, De Palma A et al (2003)** Sperm aneuploidy in infertile men. *Reproductive BioMedicine Online*, 6, 310-317.
7. **Craft I, Bennett V, and Nicholson N, (1993)** Fertilizing ability of testicular spermatozoa. (Letter) *Lancet*, 342, 864.
8. **Craft I, Tsigiotis M, Courtauld E, and Farrer-Brown G, (1997)** Testicular needle aspiration as an alternative to biopsy for the assessment of spermatogenesis. *Human Reproduction*, 12, 1483-1487.
9. **DeCroo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P and Dhont M (1998)** Fertilisation, pregnancy, and embryo implantation rates after ICSI with fresh or frozen-thawed testicular sperm. *Human Reproduction*, 13, 1893-1897
10. **DeCroo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P and Dhont M (2000)** Fertilisation, pregnancy, and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*, 15, 1381-1388.
11. **Devroey P, Liu J, Nagy P. et al. (1994)** Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility Sterility*, 62, 639-641.
12. **Devroey P, Nagy P, Tournaye et al. (1996)** Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*, 11, 1015-1018.
13. **Fahmy I, Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Kamal A, Tawab NA, Ramzy AM and Amin Y (1997)** Intracytoplasmic sperm injection using surgically retrieved epididymal and testicular spermatozoa in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Int J Androl* 20, 37-44.
14. **Friedler S, Raziell A, Soffer Y, Strassburger D, Komarovskiy D and Ron-El R (1997)** Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermatozoa in patients with non-obstructive azoospermia-a comparative study. *Fertility Sterility*, 68, 892-897.
15. **Friedler S, Raziell A, Soffer Y, Strassburger D, Komarovskiy D and Ron-El R (1998)** The outcome of intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved epididymal spermatozoa from patients with obstructive azoospermia-a comparative study. *Human Reproduction*, 13, 1872-1877.
16. **Gil-Salom M, Romero J, Minguez Y, Rubio C, De los Santos MJ, Remohi J and Pellicer A (1996)** Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. *Human Reproduction*, 11, 1309-1313.
17. **Hovatta O, Moilanen J, von Smitten K and Reima I (1995)** Testicular needle biopsy, open biopsy, epididymal aspiration and intracytoplasmic sperm injection in obstructive azoospermia. *Human Reproduction*, 10, 2595-2599.
18. **Kahraman S, Özgür S, Alatas C. et al. (1996)** High implantation and pregnancy rates with testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*, 11, 673-676.
19. **Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, et al (2001)** Sperm chromosome abnormalities in men with severe male factor infertility who are undergoing in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Fertility Sterility*, 76, 479-484.
20. **Ludwig M. (2002)** Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reproductive BioMedicine Online*, 2, 171-178.
21. **Mansour RT, Kamal A, Fahmy I, Tawab N, Serour GI and Aboulghar MA (1997)** Intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*, 12, 1974-1979.
22. **Mroz K, Hassold JH, Hunt PA (1998)** Meiotic aneuploidy in the XXY mouse: evidence that a compromised testicular environment increases the incidence of meiotic errors. *Human Reproduction*, 14, 1151-1156.
23. **Nagy Z, Silber S, Liu J, Devroey P, Cecile J and Van Steirteghem A. (1995)** Using ejaculated, fresh, and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa gives rise to comparable results after intracytoplasmic sperm injection. *Fertility Sterility*, 63, 808-815.
24. **Nicopoulos JDM, Gilling-Smith C, Almeida PA et al. (2004)** The results of 154 ICSI cycles using surgical retrieved sperm from azoospermic men. *Human Reproduction*, 19, 579-585.
25. **Osmanagaoglu, K., Vernaev, V., Kolibianakis, E., et al. (2003)** Cumulative delivery rates after ICSI treatment cycles with freshly retrieved testicular sperm: a 7-year follow-up study. *Human Reproduction* 18, 1836-1840.
26. **Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ et al. (1999)** Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Human Reproduction*, 14, 741-748.
27. **Palermo GD, Colombero LT, Hariprashad JJ, Schlegel PN and Rosenwaks Z (2002)** Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI. *Human Reproduction*, 17, 570-575.
28. **Pasqualotto FF, Rossi-Ferragut LM, Rocha CC, Iconelli A and Borges E (2002)** Outcome of in vitro fertilisation and intracytoplasmic injection of epididymal and testicular sperm obtained from patients with obstructive and non-obstructive azoospermia. *J Urol* 167, 1753-1756.
29. **Rodrigo L, Rubio C, Mateu E et al (2004)** Analysis of chromosomal abnormalities in testicular and epididymal spermatozoa from azoospermic ICSI patients by fluorescence in-situ hybridization. *Human Reproduction*, 19, 118-123.
30. **Ron-El R, Strassburger D, Friedler S, et al. (1997)** Extended sperm preparation: an alternative to testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*, 12, 1222-1226.
31. **Schoysman, R., Vanderzwalmen, P., Nijs, M. et al. (1993a)** Successful fertilization by testicular spermatozoa in an in-vitro fertilization programme (letter). *Human Reproduction*, 8, 1339-1340.
32. **Schoysman, R., Vanderzwalmen, P., Nijs, M. et al. (1993b)** Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa. *Lancet*, 342, 1237.
33. **Schlegel PN. (1999)** Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Human Reproduction*, 14, 131-135
34. **Tesarik J, Mendoza C, and Greco E(2002)** Paternal effects acting during the first cell cycle of human preimplantation development after ICSI. *Human Reproduction*, 17, 184-189.

35. **Tournaye H., Devroey P., Liu, J. et al. (1994)** 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. *Fertility Sterility*, 61, 1045-1050
36. **Tournaye H, Clasen K, Aytoz A, Nagy Z, Van Steirteghem A and Devroey P (1998)** Fine needle aspiration versus open biopsy for testicular sperm recovery: a controlled study in azoospermic patients with normal spermatogenesis. *Human Reproduction* 13,901-904.
37. **Tournaye H., Merdad, T., Silber, S., Joris H., et al. (1999)** No differences in outcome after intracytoplasmic sperm injection with fresh or with frozen-thawed epididymal spermatozoa. *Human Reproduction*, 14, 90-95.
38. **Vernaev V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, et al. (2003α)** Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertility Sterility*, 79, 529-533.
39. **Vernaev V, Bonduelle M, Tournaye H, et al. (2003β)** Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*, 18, 2093-2097.
40. **Windt ML, Coetzee K, Kruger TF, Menkweld R and Van der Merwe JP (2002)** Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in men with azoospermia. *J Assist Reprod Genet* 19,53-59.
41. **Wood S, Sephton V, Searle T, Thomas K, Schnauffer K, Troup S, Kingsland CR and Lewis-Jones I (2003)** Effect on clinical outcome of the interval between collection of epididymal and testicular spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection in obstructive azoospermia. *J Androl* 24, 67-72.
42. **Vanderzwalmen P, Bertin-Segal G, Debauche C et al. (1991)** Sperm morphology and IVF pregnancy rate: comparison between Percoll gradient centrifugation and swim-up procedures. *Human Reproduction*, 6, 581-588.

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΤΥΧΗ ΤΩΝ ΠΑΤΡΙΚΩΝ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΜΙΚΡΟΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ;

ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΧΑΤΖΗΠΑΡΑΣΙΔΟΥ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΟΣ

Στα θηλαστικά και ειδικότερα στον άνθρωπο το μιτοχονδριακό γενετικό υλικό (mtDNA) μεταφέρεται από γενιά σε γενιά αποκλειστικά από τη μητέρα στο παιδί (μονογονεϊκός τρόπος κληρονομής), σε αντίθεση με το πυρηνικό DNA (nDNA) το οποίο είναι προϊόν ένωσης του πατρικού και μητρικού γενετικού υλικού.

Ποιά είναι όμως ο ρόλος των πατρικών μιτοχονδρίων; Ήδη από το 1965 (Szollosi 1965; Hiraoka and Hiraio 1988) επιστήμονες προσπάθησαν να διαλευκάνουν τον ρόλο των πατρικών μιτοχονδρίων κατά την διάρκεια της γονιμοποίησης. Από τις μελέτες που έγιναν σε γονιμοποιημένα ωάρια ζώων φάνηκε ότι στα πλαίσια της γονιμοποίησης πατρικά μιτοχόνδρια εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου τα οποία στη συνέχεια σταδιακά αποδομούνται και πολύ γρήγορα παύουν να ανιχνεύονται. Άρα από νωρίς έγινε σαφές ότι η φύση έχει αναπτύξει συγκεκριμένους μηχανισμούς οι οποίοι διασφαλίζουν τη μητρική κληρονομικότητα των μιτοχονδρίων και κατά συνέπεια του mtDNA.

Η επικρατέστερη σήμερα άποψη για τον τρόπο με τον οποίο τα πατρικά μιτοχόνδρια απομακρύνονται μέσα στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου σχετίζεται με την πρωτεΐνη Ubiquitin (Sutovsky 1999). Πρόκειται για πρωτεΐνη μικρού μοριακού βάρους, γενικότερα γνωστή για το ρόλο της στην αποδιάταξη κυτταρικών δομών μέσα στο κυτταρόπλασμα. Ειδικότερα, κατά τη διαδικασία της σπερματογένεσης παρατηρούνται δύο σημαντικά γεγονότα σε σχέση με τα πατρικά μιτοχόνδρια: α) μείωση του mtDNA 8-10 φορές σε κάθε σπερματικό κύτταρο μειώνοντας έτσι τον αριθμό των πατρικών μιτοχονδρίων που αναμένεται να εμπλακούν στη διαδικασία της γονιμοποίησης και β) τα μιτοχόνδρια που τελικά δεν απομακρύνονται “σημαίνονται” με την

πρωτεΐνη Ubiquitin η οποία αποτελεί στόχο των πρωτεοσωμάτων και λυσοσωμάτων του ωαρίου. Σαν αποτέλεσμα το ώριμο σπερματοζώαριο έχει στη διάθεσή του μικρό αριθμό σημασμένων με ubiquitin μιτοχονδρίων, τα οποία περιελίσσονται γύρω από τον αυχένα του. Τα πατρικά μιτοχόνδρια που τελικά μπαίνουν στο κυτταρόπλασμα εντοπίζονται από τα πρωτεοσώματα και λυσοσώματα του ωαρίου μέσω της πρωτεΐνης ubiquitin, και επιλεκτικά απομακρύνονται. Η διαδικασία ολοκληρώνεται στις πρώτες 2-4 κυτταρικές διαιρέσεις (Sutovsky 2000).

Η έναρξη της εφαρμογή της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης (ICSI) στα πλαίσια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στον άνθρωπο το 1992 ξεσήκωσε σειρά αντιδράσεων. Μια από αυτές αφορούσαν την πιθανότητα διατάραξης του μοντέλου κληρονομικότητας των μιτοχονδρίων, μια και στα πλαίσια της εφαρμογής της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης ένα ολόκληρο σπερματοζώαριο με το σύνολο των μιτοχονδρίων του ενύεται στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου της μητέρας. Προκειμένου να διαλευκανθεί εάν αναιρείται το μοντέλο της μητρικής κληρονομικότητας των μιτοχονδρίων στα παιδιά που προκύπτουν από τη μέθοδο της μικρογονιμοποίησης έγιναν μελέτες στις οποίες εξετάστηκαν δείγματα περιφερικού αίματος, πλακούντα, ομφάλιου λώρου, και κυττάρων στοματικής κοιλότητας (Danan 1999; Marchington 2002). Όλες οι μελέτες κατέληξαν στο κοινό συμπέρασμα ότι κανένα ίχνος πατρικού mtDNA δεν ανιχνεύτηκε σε κάποιο από τα δείγματα που εξετάστηκαν, παρόλο που χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι υψηλής ανάλυσης (PCR/ δυνατότητα ανίχνευσης <0,001% πατρικού mtDNA). Οι μελέτες αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή της μεθόδου της μικρογονιμοποίησης δεν άρει το φυσιολογικό τρόπο κληρονομής των μιτοχονδρίων.

Επομένως τα *in vivo* αλλά και *in vitro* έμβρυα που προκύπτουν από μικρογονιμοποίηση φαίνεται ότι απομακρύνουν αποτελεσματικά τα πατρικά μιτοχόνδρια στο διάστημα των πρώτων κυτταρικών διαιρέσεων και ότι σε αυτό το επίπεδο δεν πρέπει να ενοχοποιείται η διαδικασία της μικρογονιμοποίησης.

Βιβλιογραφία

- **Danan, C., et al., (1999)** Evaluation of parental mitochondrial inheritance in neonates born after intracytoplasmic sperm injection. *Am.J.Hum.Genet.* 65:463-473
- **Hiraoka J, Hirao Y (1988)** Fate of sperm tail components after incorporation into the hamster egg. *Gamete Res* 19:369-380
- **Szollosi D(1965)** The fate of sperm midpiece mitochondria in the rat egg. *J.Exp.Zool.* 159:367-377
- **Sutovsky, P., et al., (1999)** Ubiquitin tag for sperm mitochondria. *Nature*:402:371
- **Sutovsky P, et al. (2000)** Ubiquitinated sperm mitochondria, selective proteolysis, and the regulation of mitochondrial inheritance in mammalian embryos. *Biol. Reprod.*:63:582-590
- **Marchington, D.R., (2002)** No evidence for paternal mtDNA transmission to offspring or extra-embryonic tissues after ICSI. *Mol.Hum.Reprod.*:8;1046-1049.

REPORT ON THE ANDROLOGY TRAINING COURSE 1.10.2002 - 30.11.2002

DR. ROBERT B. BUSINGYE

I was a recipient of the an award from the Hellenic society of andrology during the above mentioned period. Once again, I apologize for the delay in submitting this report.

I am very grateful to the society for the award. It was a great opportunity for me to interact with academic colleagues in the field of Andrology and other related disciplines. It served to widen my knowledge and expose me to new ideas and helped me to acquire some skills.

The hospitality

During the two months period of my stay, the hospitality was wonderful. Members of the society went out of their way to ensure that my stay was comfortable, and any minor discomfort was corrected immediately. This was the same during the one week stay in Thessaloniki. I am also grateful for the many official social evenings that were held for me. I am also very grateful to the different members who personally hosted me in various ways including of their homes.

The Andrology training programme

The strengths:

There was wide exposure to the various areas. This included andrology clinics both in hospital settings and private practice settings. The areas of investigation in Clinical Andrology were also covered including the demonstrations in ultrasound especially in Penile blood flow in Erectile dysfunction and testicular/scrotal ultra sonography. The role of the laboratory in clinical andrology was well covered, and I spent a lot of time on hands-on experience in techniques in semen analysis and semen preparation techniques and semen freezing and thawing. The fact that this was both in the public and private sector was an added advantage. The hands –on training in an endocrine laboratory especially in Radio immuno assays and other techniques served to widen by knowledge especially since in our own laboratory, only enzyme immuno assays are available. The demonstrations in

histopathology also helped to improve my understanding of the pathology in Andrology. The pre course up-to-date reading materials that were prepared and posted to me was a well thought out training idea. In this regard, I was also pleased with the up to date libraries and unlimited photocopying facilities that helped me to access current literature in the field. In fact, my excess luggage on the homeward journey arose from this.

The weakness

I am glad to say that there were hardly any. One problem was that I felt that the patients attending the clinical andrology clinics were few, thus limiting on the amount of clinical exposure. However this may be because I come from an area where numbers of patients in most disciplines are always over whelming.

Other areas of training

I was very interested in assisted Reproductive techniques even before I came for the course. I was very glad that I had the opportunity to observe the various techniques of ultra sound guided oocyte retrieval, IVF, ICSI, embryo transfer, and TESE in the different ART units, in the private and public sectors.

This was important to me since ART has not been available in Uganda and it is only this year that the first attempts have been made there in the private sector.

Another one of great interest to me was diagnostic and operative laparoscopy. It was a privilege for me to attend surgical sessions and assist in some of the operations in this field.

The sessions I had in reproductive immunology and recurrent pregnancy wastage were enlightening. Similarly the sessions in prenatal diagnosis of congenital abnormalities by ultra sonography and laboratory diagnosis were useful.

One of the biggest strengths of the programme was its flexibility which allowed me also to observe conduct of normal labour and caesarean section the obviously would not have been part of clinical andrology training.

The Andrology Conference

I was privileged to be present during the Biennial conference of the Hellenic Andrology society. It was a great opportunity for me to interact with the many members of the society and international participants and guest speakers. I am grateful for the opportunity that was available to me to present a humble paper on Reproductive Medicine/Andrology in Uganda at this meeting.

The Tourist

It was a great opportunity for me to know the Greek people, their culture, their hospitality and their great history. I visited numerous archeological sites both in Athens and Thessaloniki and I was simply awe struck.

The Enduring legacy

Back in Kampala, I head the infertility clinic and departmental laboratories of the department of Obstetrics and Gynaecology. I also teach Reproductive Endocrinology and infertility to both undergraduate and postgraduate students. My training under the auspices of the Hellenic andrology society has made me do these activities in a better way.

Appreciation

I am to the members of the Hellenic society of Andrology and all other people who made my stay in Greece such a memorable experience.

Α Λ Λ Η Λ Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α**ΓΡΑΜΜΑ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΕΚΔΟΤΗ****Είναι σκόπιμος ο προσδιορισμός των επιπέδων της ανασταλτίνης-B για την αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς ολιγοασθενοσπερμίας;**

Κύριε Διευθυντά,

Στο πρόσφατο τεύχος του «ΑΝΗΡ» με το αφιέρωμα-Διερεύνηση Υπογονιμότητας: Έλεγχος Ανδρικού Παράγοντα- (τόμος 6, τεύχος 1, 2004), δημοσιεύθηκε η ανασκόπηση της καθ. κ. **Μ. Αναπλιώτου με θέμα "Ενδοκρινικός Εργαστηριακός Έλεγχος"**. Σε αυτή, η συγγραφέας εκφράζει τις επιφυλάξεις της για τη χρησιμότητα της εκτίμησης της ανασταλτίνης-B παραλείποντάς την από τον σχετικό διαγνωστικό αλγόριθμο. Εν τούτοις, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις από τη διεθνή βιβλιογραφία, που δεν αναφέρεται στην ανασκόπηση της κ. Αναπλιώτου, αλλά και δικές μας παρατηρήσεις που υποστηρίζουν την αντίθετη ακριβώς άποψη (1,2). Ακόμα υποστηρίζεται ότι η σχέση της ανασταλτίνης προς την FSH ίσως να αποτελεί προγνωστικό δείκτη, καλύτερο από κάθε μια από τις ανωτέρω παραμέτρους ξεχωριστά (2). Μάλιστα, η σχέση αυτή διαφοροποιεί τα άτομα με ολιγοασθενοζωοσπερμία σε υπο-ομάδες διαφορετικής ανταπόκρισης (ευνοϊκής ή όχι) στην εξωγενή χορήγηση FSH (3), ή στη συνδυασμένη αγωγή με κιτρική ταμοξιφαίνη και ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη, όπου είχε και προγνωστική αξία (4). Επιπλέον, η συγκέντρωση της ανασταλτίνης-B φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με τον όγκο των όρχων ασθενών με ολιγοασθενοζωοσπερμία τόσο πριν όσο και μετά το πέρας θεραπευτικής αγωγής (4). Εκ των ως άνω, επιδεικνύεται η σημασία της μέτρησης της ανασταλτίνης-B στη διαγνωστική προσέγγιση της ολιγοασθενοσπερμίας αλλά και η αξία της σαν προγνωστικό δείκτη σε συνδυασμό με την FSH.

Βιβλιογραφία:

1. **Foresta C, Bettella A, Rossaro M et al.**, Inhibin B plasma concentrations in oligozoospermic subjects before and after therapy with follicle stimulating hormone. *Human Reproduction* 14; 906-912, 1999.
2. **Von Erkardestein S, Simoni M, Bergmann S et al.**, Serum inhibin B in combination with serum follicle stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrin Metabol* 84; 2496-2501, 1999.
3. **Adamopoulos DA, Kapola N, Nicopoulou S et al.**, Assessment of Sertoli cell functional reserve and its relationship to sperm parameters. *Int J Andrology* 26:215-225, 2003.
4. **Μπίλλα Ε, Παππά Α, Νικοπούλου Σ. και συν.** Πρόγνωση στην ανταπόκριση της θεραπείας με κιτρική ταμοξιφαίνη και ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη με κριτήριο την ανασταλτίνη-B ορού, *ΑΝΗΡ* 6(3), 2004.

Με εκτίμηση

Ε. Κούκκου

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Νοσοκομείο «Ελενα Βενιζέλου», ΑΘΗΝΑ.

ΔΙΟΡΘΩΣΗ

Στην ανασκόπηση της καθ. κ. Μ. Αλεβιζάκη, που δημοσιεύθηκε στο τεύχος του «ΑΝΗΡ» με το αφιέρωμα – Διερεύνηση υπογονιμότητας: έλεγχος ανδρικού παράγοντα – (τόμος 6, τεύχος 1, 2004), με τίτλο «Μοριακός και κυτταρογενετικός έλεγχος» υπήρξε κάποια λανθασμένη διατύπωση, την οποία η συγγραφέας επιθυμεί να τροποποιήσει:

Στην σελίδα 46, στήλη 2, γραμμή 21 του τεύχους 1, τόμος 6, 2004, εγράφη εκ παραδρομής «Σπάνια μπορεί τα άτομα με σύνδρομο Kallman να παρουσιασθούν μόνο με υπογονιμότητα, οπότε και μπορούν α θεραπευθούν μόνο με στεροειδή του φύλου και να αποκατασταθεί η γονιμότητα (10). Το ορθό είναι: «**Σπάνια μπορεί τα άτομα με σύνδρομο Kallman να παρουσιασθούν μόνο για υπογονιμότητα, οπότε και μπορούν να θεραπευθούν με ορμονική υποκατάσταση με γοναδοτροφίνες ή GnRH κατά ώσεις και να αποκατασταθεί επαρκής σπερματογένεση και γονιμότητα (10).**»

ΒΙΒΛΙΟΚΡΙΤΙΚΗ

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ**

Μ.Λ. ΜΠΑΤΡΙΝΟΣ

Η Ενδοκρινολογία είναι ο κλάδος της ιατρικής που εμφανίζει ιλιγγιώδη ρυθμό εξέλιξης γεγονός που οδήγησε σε κατατμήση σε μεγάλες υποειδικότητες και ανθυποειδικότητες. Οι ειδικότητες αυτές, όπως η ενδοκρινολογία της αναπαραγωγής με τις υποειδικότητες της ανδρολογίας και της γυναικολογικής ενδοκρινολογίας, η νευροενδοκρινολογία, η παιδική ενδοκρινολογία, η θυρεοειδολογία και άλλες, έχουν πλέον πλήρως ανεξαρτητοποιηθεί με διεθνείς και εθνικές εταιρείες, συνέδρια και περιοδικά και ενδοκρινολόγους που τις υπηρετούν κατά μέγιστο χρόνο ή κατ' αποκλειστικότητα.

Ο ενδοκρινολόγος, όμως οποιασδήποτε ειδικότητας και σε οποιοδήποτε βαθμό και αν την υπηρετεί, είναι υποχρεωμένος να ενημερώνεται για το σύνολο των εξελίξεων στον κλάδο. Η προσπάθεια αυτή έχει τεράστιο ενδιαφέρον αλλά συγχρόνως αποτελεί αιτία εξουθενωτικού άγχους λόγω αδυναμίας ενημέρωσης σε όλους τους τομείς και ευθύνης έναντι των ασθενών για τυχόν ελλείψεις.

Σε αντιστάθμισμα, όμως, αυτού του βασανιστικού αγώνα για ενημέρωση που απαιτεί σε μεγαλύτερο βαθμό από άλλες ειδικότητες η ενδοκρινολογία, η πρόοδος στην ειδικότητά μας προσφέρει σε όσους την υπηρετούν ένα μέγα προνόμιο: τη δυνατότητα θεραπείας στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων, σε αντίθεση με τις άλλες ειδικότητες στις οποίες η διάγνωση πολύ συχνά ισοδυναμεί με μελλοντική θανατική καταδίκη. Ο ενδοκρινολόγος έχει την χαρά να μπορεί να θεραπεύει τα ενδοκρινικά νοσήματα και να απολαμβάνει την ευγνωμοσύνη των ασθενών του.

Την αισιόδοξη και σχετικά ήρεμη αυτή ατμόσφαιρα της άσκησης της ενδοκρινολογίας μπορεί να ταράξουν σπάνιες καταστάσεις που απαιτούν γνώση, εγρήγορση και άμεση επέμβαση του ενδοκρινολόγου. Η πρωτοβουλία συνεπώς του Δημήτρη Αδαμόπουλου να περιγράψει, σε συνεργασία

με εκλεκτούς συνεργάτες, σε ένα μικρό βιβλίο αυτές τις καταστάσεις αποτελεί πραγματική προσφορά. Το βιβλίο είναι πράγματι βοήθημα, όπως αποκαλείται στον πρόλογο, όχι μόνο για τον ενδοκρινολόγο που θα βρει αναλυτικά αλλά συγχρόνως διδακτικά τις καταστάσεις επείγουσας ιατρικής στην ενδοκρινολογία αλλά και για τον γενικό ιατρό, ο οποίος έχει μικρή έως ανύπαρκτη θεωρητική και πρακτική πείρα στις σπάνιες αυτές περιπτώσεις. Η συστηματική δομή του κειμένου και η παράθεση πινάκων και αλγορίθμων που συνοψίζουν τα δεδομένα και καθοδηγούν τη διαγνωστική σκέψη κάνουν το βιβλίο αυτό εύχρηστο και χρήσιμο σε όλους.

**ΜΗΝΥΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΕΔΡΟΥ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ**

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Είναι για μένα ιδιαίτερη τιμή και χαρά που θα σας καλωσορίσω στη Θεσσαλονίκη στο 6ο Πανελλήνιο Ανδρολογικό Συνέδριο στις 5-6 Νοεμβρίου 2004. Η Οργανωτική Επιτροπή σε συνεργασία πάντοτε με το Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας κατέβαλε κάθε δυνατή προσπάθεια για την εξασφάλιση ενός υψηλού επιστημονικού επιπέδου με επιλεγμένους ομιλητές Έλληνες και ξένους που έχουν ασχοληθεί ιδιαίτερα με τα επιμέρους θέματα που θα αναπτυχθούν σε αυτό το διήμερο.

Ως κεντρικό θέμα του φετινού μας Συνεδρίου επελέγη η «Ανδρική Υπογονιμότητα». Είναι αυτονόητο ότι στο θέμα αυτό συγκλίνουν τα γνωστικά αντικείμενα διαφόρων κλινικών ειδικοτήτων όπως η Ενδοκρινολογία, η Μαιευτική – Γυναικολογία, η Ουρολογία, αλλά και εργαστηριακών ειδικοτήτων όπως η Βιοπαθολογία, η Εμβρυολογία, η Γενετική.

Εύχομαι και ελπίζω ότι η παρουσία και η ενεργός συμμετοχή όλων σας θα δώσει τη δυνατότητα για ανταλλαγή απόψεων και προτάσεων που θα εμπλουτίσουν αναμφίβολα τις γνώσεις μας σ' ένα πάντοτε επίκαιρο επιστημονικό και κοινωνικό θέμα με πολλές όψεις.

Θέλω να ελπίζω ότι η Θεσσαλονίκη έχει να προσφέρει πολλά στον επισκέπτη, όπως τους αρχαιολογικούς και τους βυζαντινούς της θησαυρούς και πάνω απ' όλα τη ζεστή της ανθρώπινη ατμόσφαιρα.

Ο Πρόεδρος του Διοικητικού Συμβουλίου

Ιωάννης Παπαδήμας

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

**ΜΗΝΥΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΤΟΥ
6^{ου} ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ**

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Είναι μεγάλη χαρά και τιμή για εμένα να σας καλωσορίσω στο 6^ο Πανελλήνιο Ανδρολογικό Συνέδριο της Ελληνικής Ανδρολογικής Εταιρείας.

Οι ραγδαίες τελευταίες εξελίξεις στη βασική έρευνα στην Ανδρολογία έχουν μεταφρασθεί σε νέες μορφές θεραπευτικής αντιμετώπισης τόσο στον τομέα της Υπογονιμότητας – Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής όσο και στο χώρο της Σεξουαλικής Υγείας και Αντρικής Αντισύλληψης. Θεωρώντας ότι η ανταλλαγή γνώσεων και συμπερασμάτων κλινικών εμπειριών θα μας φέρει πιο κοντά στα προβλήματα γονιμότητας και σεξουαλικής επικοινωνίας του ζευγαριού, πιστεύω ότι θα είναι σημαντική για όλους εμάς η συμμετοχή στο Συνέδριο μας.

Φαίνεται λοιπόν ότι στη Θεσσαλονίκη το Νοέμβριο του 2004, δεν θα αναμειχθεί μόνο η ιστορία της Βορείου Ελλάδας με το γαλάζιο χρώμα του Θερμαϊκού αλλά θα πραγματοποιηθεί μια όμορφη και χρήσιμη για όλους μας ανανέωση των γνώσεων μας.

Ο Πρόεδρος του Συνεδρίου

Νικόλαος Σοφικίτης

Καθηγητής Ουρολογίας Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ FNA ΟΡΧΕΩΝ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ THINPREP ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Ε. Αθανασίου¹, Π. Σεβαστιάδου¹, Α. Παπανικολάου², Γ. Γκριμπίζης², Θ. Μίκος², Δ.Γ. Γουλής², Ι. Μπόντης², Ι. Παπαδήμας²

¹ Κυτταρολογικό Εργαστήριο ΓΝ "Παπαγεωργίου",

² Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή: Η τεχνική ThinPrep αποτελεί μία μέθοδο υγρής φάσης για την παρασκευή γυναικολογικών (π.χ. Pap tests) και μη γυναικολογικών επιχρισμάτων (π.χ. βιοψίες με λεπτή βελόνη - FNAs) η οποία εφαρμόζεται από τους κυτταρολόγους για τη βελτίωση των διαγνώσεών τους. Αν και πρόσφατες δημοσιεύσεις τονίζουν το ρόλο της FNA όρχεων στη διαγνωστική εκτίμηση της ανδρικής υπογονιμότητας δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία καμία αναφορά σχετικά με τη χρησιμοποίηση της μεθόδου ThinPrep για την παρασκευή επιχρισμάτων από FNA όρχεων.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Διενεργήθηκαν σε 15 αζωοσπερμικούς άνδρες FNA όρχεων από δύο θέσεις ανά όρχι και δύο αναρροφήματα ανά θέση. Το πρώτο αναρρόφημα χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή ενός συμβατικού επιχρίσματος (Conventional Smear - CS), ενώ το δεύτερο για την παρασκευή ενός ThinPrep επιχρίσματος (ThinPrep - TP) σύμφωνα με τις οδηγίες τις κατασκευάστριας εταιρείας (Cytocorp, MA, USA). Η κλασική χρώση κατά Παπανικολάου εφαρμόστηκε και στα δύο είδη επιχρισμάτων. Μία κυτταρολόγος και ένας παθολογοανατόμος εξέτασαν συνολικά 120 CS και TP επιχρίσματα ως προς την επάρκειά τους, περιέγραψαν τη γενική εμφάνιση και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων, ταξινόμησαν τα επιχρίσματα στις διαγνωστικές κατηγορίες και τελικά συνέκριναν τα ευρήματά τους.

Αποτελέσματα: 1) Δεν υπήρχαν διαφορές ως προς την επάρκεια μεταξύ των CS και TP επιχρισμάτων. 2) Τα κύτταρα των αναρροφημάτων (σπερματοκύτταρα, σπερματίδες, σπερματοζωάρια και κύτταρα Sertoli) αναγνωρίστηκαν και στα δύο είδη επιχρισμάτων. 3) Στα TP επιχρίσματα η ταυτοποίηση και η περιγραφή της μορφολογίας όλων των ειδών των κυττάρων και ιδιαίτερα των σπερματοζωαρίων διευκολύνθηκε από την άριστη καθήλωση, την ελάττωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την λεπτή κυτταρική επίστρωση. 4) Δεν υπήρχαν διαφορές ως προς την ταξινόμηση σε διαγνωστικές κατηγορίες μεταξύ των CS και TP αναρροφημάτων από την ίδια θέση.

Συμπεράσματα: Η τεχνική ThinPrep μπορεί να αποτελέσει μια αξιόπιστη μέθοδο για την παρασκευή επιχρισμάτων από FNA όρχεων η οποία συμβάλλει αποτελεσματικά στην αιτιολογική διάγνωση της ανδρικής υπογονιμότητας.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ ΣΕ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΠΟΛΙΝΩΣΗΣ ΤΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ ΜΕ ΥΠΟΒΟΥΒΩΝΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ: ΕΝΑ ΒΗΜΑ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Σ. Ανδρεαδάκης, Α. Γκέκας, Χ. Κωνσταντινίδης, Α. Παπατσώρης, Η. Παλαιοδήμος, Ν. Καλογερόπουλος

Ανδρολογικό Τμήμα Ουρολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

Σκοπός: Παρουσιάζοντας τα αποτελέσματά μας σε μια σειρά υπογόνιμων ανδρών με κλινικά εμφανή κίρσοκλήλη, που αντιμετωπίστηκαν στο τμήμα μας με την υποβουβωνική μικροχειρουργική διόρθωσή της με στόχο την επίτευξη εγκυμοσύνης μέσω της βελτίωσης των παραμέτρων του σπέρματος, υποστηρίζουμε την ένδειξη για πρωτογενή αντιμετώπιση των υπογόνιμων ζευγών με τη συγκεκριμένη ένδειξη και με τη συγκεκριμένη τεχνική, πριν προβούν σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

Υλικό και Μέθοδοι: Από τον 6/2000 έως τον 6/2003, 42 υπογόνιμοι άνδρες με ολιγοασθενοσπερμία και κλινικά εμφανή διαφόρου βαθμού (AP) κίρσοκλήλη αντιμετωπίστηκαν στο τμήμα μας με την τεχνική της μικροχειρουργικής απολίνωσης των έσω σπερματικών φλεβών με υποβουβωνική προσπέλαση και απελευθέρωση του όρχεος. Η μικροχειρουργική επέμβαση γινόταν με τη χρήση χειρουργικού μικροσκοπίου. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν από ένα έως και δύο χρόνια μετά την επέμβαση. Προεγχειρητικά διενεργήθηκαν 3 διαδοχικά σπερμοδιαγράμματα (με μεσοδιάστημα 2 μηνών) και πλήρης ορμονικός έλεγχος των ασθενών για τον αποκλεισμό ενδοκρινολογικής αιτιολογίας ολιγοασθενοσπερμίας, καθώς και έλεγχος με U/S και triplex οσχέου, ενώ μετεγχειρητικά αξιολογήθηκαν τα σπερμοδιαγράμματα έξι μήνες και ένα έτος μετά την επέμβαση, ενώ ταυτόχρονα γινόταν υπερηχογραφική εκτίμηση του μεγέθους του όρχεος και καταγράφονταν οι περιπτώσεις επιτυχανομένων κυήσεων. Να σημειώσουμε ότι δεν περιλαμβάνονται στη σειρά μας ασθενείς με υποκλινική κίρσοκλήλη.

Αποτελέσματα: Οι παράμετροι του σπέρματος βελτιώθηκαν σημαντικά στους περισσότερους ασθενείς, με τις τιμές στους έξι μήνες να μη διαφέρουν σημαντικά από αυτές στον επανέλεγχο ένα έτος μετά την επέμβαση. Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση και ο αριθμός βελτιώθηκε σε 71,43% των ασθενών, η κινητικότητα βελτιώθηκε πλησιάζοντας τις φυσιολογικές τιμές σε 66,17%, ενώ η φυσιολογική μορφολογία βελτιώθηκε σε 54,32%. Εγκυμοσύνη επετεύχθη σε 15 περιπτώσεις (35,71%) στον πρώτο χρόνο και σε 7 ακόμη περιπτώσεις (16,66 %) κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους παρακολούθησης. Σε όλες τις περιπτώσεις που επετεύχθη εγκυμοσύνη, υπήρχε

σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος των ασθενών. Κατά την μετεγχειρητική παρακολούθηση, δεν παρατηρήσαμε καμία υποτροπή, παρουσιάστηκε μία υδροκήλη, ενώ δεν παρατηρήθηκε ατροφία όρχεος σε κανέναν ασθενή.

Συμπεράσματα: Η υποβουβωνική μικροχειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική τεχνική για την αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας που σχετίζεται με κλινικά εμφανή κισσοκήλη. Οδηγεί σε μεγάλο ποσοστό σε βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος και αυξάνει την πιθανότητα επίτευξης μη υποβοηθούμενης γονιμοποίησης. Πιστεύουμε ότι αποτελεί την ενδεδειγμένη αρχική προσπάθεια αντιμετώπισης σε υπογόνιμα ζεύγη, όπου ο άνδρας ελέγχεται με κλινικά εμφανή κισσοκήλη και ολιγοασθενοσπερμία.

Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΤΩΝ ΜΥΚΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ (UU, MH) ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

Ι.Π. Βασιλόπουλος, Δ. Φαναριώτης, Γ. Βουρλή, Ε. Τοπούλου, Μ. Φίλιππα, Κ. Κωσταράς, Δ. Στεφανίδης

ΙΑΣΩ Μαιευτικό και Γυναικολογικό Διαγνωστικό, Θεραπευτικό και Ερευνητικό Κέντρο, Κεντρικά εργαστήρια

Εισαγωγή: Τα μυκοπλάσματα του γεννητικού συστήματος - *U. Ureaplasma (Uu)*, *M. Hominis (Mh)* - αν και ανευρίσκονται στο ουροποιογεννητικό σύστημα υγιών ανδρών, θεωρούνται σεξουαλικά μεταδιδόμενα και υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να γίνουν παθογόνα. Από πολλούς ερευνητές, η λοίμωξη από μυκοπλάσματα έχει συσχετισθεί με διαταραχές της ποιότητας του σπέρματος, ενώ από άλλους, ο ρόλος τους στο αναπαραγωγικό σύστημα του άνδρα αμφισβητείται. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης υπήρξε η αναζήτηση της συχνότητας των μυκοπλάσμάτων *Uu* και *Mh* σε δείγματα σπέρματος και η διαπίστωση τυχόν διαφορών στις παραμέτρους του σπέρματος μεταξύ θετικών και αρνητικών δειγμάτων.

Υλικό και Μέθοδοι: Εξετάστηκαν 431 δείγματα σπέρματος ανδρών μέσης ηλικίας $35,0 \pm 5,7$ ετών κατά τους πρώτους 5 μήνες του 2004. Η ανάλυση έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της WHO (1999) και περιελάμβανε όγκο, pH, αριθμό, εκατοστιαία κινητικότητα, μορφολογία, αριθμό λευκοκυττάρων, καθώς και καλλιέργεια για άλλα βακτήρια. Η ανίχνευση μυκοπλάσμάτων έγινε με *Mycfast evolution 2* (International Microbio, France) και η καλλιέργεια σε άγαρ A7. Για την σύγκριση των ποσοστών στα θετικά και στα αρνητικά δείγματα χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 , ενώ για την σύγκριση των μέσων τιμών στις δύο ομάδες χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία *t* για ανεξάρτητα δείγματα.

Αποτελέσματα: Από 431 δείγματα σπέρματος που εξετάστηκαν, τα 104 (24,1%) βρέθηκαν θετικά για μυκόπλασμα (*U. urealyticum* ή *M. hominis* ή και τα δύο).

Συγκεκριμένα, σε 99 από τα 431 δείγματα (23%) βρέθηκε *U. Urealyticum*, σε 2 από τα 431 (0,5%) δείγματα βρέθηκε *M. Hominis*, ενώ σε 3 (0,7%) δείγματα βρέθηκαν και τα δύο. Σε 20 (19,2%) από τα 104 θετικά σε μυκόπλασμα δείγματα και σε 56 (17,1%) από τα 327 αρνητικά σε μυκόπλασμα δείγματα βρέθηκαν και άλλα συνοδά βακτήρια. Η διαφορά των δύο ομάδων (θετικά και αρνητικά σε μυκόπλασμα δείγματα) ως προς το ποσοστό συνοδών βακτηρίων δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0,624$). Οι μέσες τιμές φρουκτόζης, κιτρικού οξέος, α-γλυκοσιδάσης και ακροσίνης δεν βρέθηκαν να διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά στα θετικά και στα αρνητικά σε μυκόπλασμα δείγματα. Συγκεκριμένα, η μέση τιμή φρουκτόζης στα θετικά σε μυκόπλασμα δείγματα ήταν $56,6 \pm 28,9$ ενώ στα αρνητικά σε μυκόπλασμα δείγματα ήταν $56,3 \pm 30,3$ ($p=0,920$), η μέση τιμή κιτρικού οξέος στα θετικά σε μυκόπλασμα δείγματα ήταν $15,1 \pm 2,5$ ενώ στα αρνητικά σε μυκόπλασμα δείγματα ήταν $15,5 \pm 2,3$ ($p=0,107$), η μέση τιμή α-γλυκοσιδάσης στα θετικά σε μυκόπλασμα δείγματα ήταν $21,3 \pm 4,8$ ενώ στα αρνητικά σε μυκόπλασμα δείγματα ήταν $21,5 \pm 7,3$ ($p=0,815$). Τέλος, η μέση τιμή ακροσίνης στα θετικά σε μυκόπλασμα δείγματα ήταν $13,1 \pm 6,5$ ενώ στα αρνητικά σε μυκόπλασμα δείγματα ήταν $12,3 \pm 5,6$ ($p=0,247$). Η κινητικότητα του σπέρματος ήταν καλή στο 20,2% των θετικών δειγμάτων και στο 23,5% των αρνητικών δειγμάτων ($p=0,522$). Ο ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων/ml ήταν καλός στο 60,2% των θετικών και στο 57,7% των αρνητικών δειγμάτων ($p=0,681$). Ο όγκος σπέρματος ήταν καλός στο 63,5% των θετικών και στο 59,6% των αρνητικών δειγμάτων ($p=0,487$). Τέλος, η μορφολογία του σπέρματος ήταν καλή στο 71,9% των θετικών σε μυκόπλασμα δειγμάτων και στο 74,4% των αρνητικών δειγμάτων ($p=0,639$).

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης μας υποστηρίζουν την άποψη ότι η παρουσία των μυκοπλάσμάτων *Uu* και *Mh* δεν συνδέεται άμεσα με την ποιότητα του σπέρματος. Πιθανώς, σε περιπτώσεις υψηλού αποικισμού να αποτελεί μια σπάνια αιτία ανδρικής υπογονιμότητας.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΗΣ ΕΜΒΡΥΪΚΗΣ ΟΡΧΙΚΗΣ ΥΠΟΣΤΡΟΦΗΣ (VANISHING TESTES SYNDROME): ΕΝΑ ΣΠΑΝΙΟ ΑΙΤΙΟ ΥΠΕΡΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΚΟΥ ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΥ**Χ. Γιαννούλη, Π. Αυτζόγλου, Δ.Γ. Γουλής, Αικ. Παυλίτου, Ι. Μπόντης, Ι. Παπαδήμας***Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη*

Στη Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής παραπέμφθηκε ένα αγόρι 15 ετών για απουσία ψηλαφητών όρχεων στο όσχεο και καθυστέρηση της ήβης. Σε ηλικία δύο ετών υποβλήθηκε σε χειρουργική διερεύνηση του αριστερού βουβωνικού πόρου με απώτερο σκοπό την διενέργεια ορχεοπηξίας χωρίς αποτέλεσμα.

Κατά την κλινική εξέταση το αγόρι ήταν φαινοτυπικά φυσιολογικό αλλά όχι αρρενοποιημένο (στάδιο II κατά Tanner), παχύσαρκο και με μικρό πέος. Οι όρχεις ήταν αφηλάφητοι αμφοτερόπλευρα. Ορμονικός έλεγχος: LH (20 U/l), FSH (84 U/l), τεστοστερόνη (17 ng/dl (εύρος: 286 – 1510 ng/dl)), δοκιμασία GnRH (FSH: 84, 105 και 110 U/l, LH: 20, 80 και 71 U/l), δοκιμασία hCG (T 31 ng/dl μετά από χορήγηση 5000 IU για τρεις ημέρες). Οι λειτουργικές εφειδρείες των κυττάρων Sertoli εκτιμήθηκαν με τη δοκιμασία Sertoli (μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ανασταλτίνης-β στις 0, 24 και 48 h μετά εφ' άπαξ χορήγησης 300 IU rFSH). Ο καρύτυπος ήταν φυσιολογικός 46 XY. Για τον εντοπισμό των όρχεων διενεργήθηκαν τόσο υπερηχογράφημα, όσο και μαγνητική τομογραφία της κοιλίας και του οσχέου. Και οι δύο απεικονιστικές μέθοδοι απέτυχαν να αναγνωρίσουν όρχεις παρά μόνο μικρές μάζες διαμέτρου 8 mm στα έσω στόμια των βουβωνικών πόρων αμφοτερόπλευρα.

Το αγόρι υποβλήθηκε σε χειρουργική διερεύνηση αρχικά του δεξιού και κατόπιν του αριστερού βουβωνικού πόρου, χωρίς να γίνει πουθενά δυνατή η εντόπιση ορχικού ιστού. Τα αγγεία και οι σπερματικοί πόροι απέλγησαν αμφοτερόπλευρα σε μικρά μορφώματα («nubbins») στα έσω στόμια των βουβωνικών πόρων. Τα μορφώματα αυτά αφαιρέθηκαν και η ιστολογική εξέτάσή τους έδειξε καθολική ίνωση χωρίς υπολείμματα ορχικού παρά μόνο επιδιδυμικού ιστού. Η διάγνωση του συνδρόμου της εμβρυϊκής ορχικής υποστρόφης (vanishing testes syndrome) αμφοτερόπλευρα τέθηκε με βάση την απουσία ορχικού ιστού και την αρνητική απάντηση στις δοκιμασίες hCG και Sertoli.

Από θεραπευτική άποψη, στο αγόρι χορηγήθηκε ενανθική τεστοστερόνη 250 mg IM κάθε τέσσερις εβδομάδες. Στο όσχεο τοποθετήθηκαν ορχικές προσθέσεις αμφοτερόπλευρα.

Συμπεράσματα: Η διαγνωστική προσέγγιση των αφηλάφητων όρχεων απαιτεί ορμονικούς προσδιορισμούς και ακριβείς απεικονιστικές τεχνικές. Οι δυναμικές δοκιμασίες Sertoli και hCG δίνουν αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με την παρουσία και τη λειτουργικότητα των όρχεων.

ΣΗΡΑΓΓΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΓΙΑ ΕΥΘΕΙΑΣΜΟ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ ΣΕ ΝΟΣΟ PEYRONIE: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΕΤΕΡΟΛΟΓΩΝ ΕΝΘΕΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΟΜΟΛΟΓΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ**Α. Γκέκας¹, Σ. Ανδρεαδάκης¹ Α. Παπατοώρης¹, Χ. Κωνσταντινίδης¹, Η. Παλαιοδήμος¹, S. Peronic², Ν. Καλογερόπουλος¹***¹ Ανδρολογικό Τμήμα Ουρολογικής Κλινικής, Π.Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας», ² Παιδοχειρουργική Κλινική, Πανεπιστήμιο Βελγικού Βελγίου*

Σκοπός: μέσα από τη σχετικά περιορισμένη εμπειρία μας στη χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου Peyronie, προσπαθούμε να συγκρίνουμε την αποτελεσματικότητα της αντικατάστασης της ινώδους πλάκας με ετερόλογα ενθέματα ή με μόσχευμα από τον ίδιο τον ασθενή (δερματικά ή από σαφηνή φλέβα).

Υλικό και μέθοδος: Μεταξύ 1998 και 2003 18 ασθενείς ηλικίας 32-66 ετών (μέσος όρος 44 ετών), υποβλήθηκαν στο τμήμα μας σε χειρουργική επέμβαση για νόσο Peyronie. Όλοι οι ασθενείς είχαν σταθεροποιημένη νόσο για τουλάχιστον έξι μήνες, και κάμψη πέους 30o-75o, που καθιστούσε την κολπική διείσδυση δύσκολη έως αδύνατη. Επίσης όλοι είχαν προεγχειρητικά καλή στυτική λειτουργία, όπως αυτή ελέγχθηκε με το ερωτηματολόγιο IIEF, με Echo Doppler και NPT RigiScan. Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε διατομή ή εκτομή της ινώδους πλάκας, και στη συνέχεια το έλλειμμα συμπληρώθηκε σε έναν ασθενή με τοποθέτηση ενθέματος Pelvicol, σε άλλους τρεις με ένθεμα Gore-tex, ενώ σε πέντε ασθενείς χρησιμοποιήθηκε αυτόλογο δερματικό μόσχευμα και στους υπόλοιπους εννέα τοποθετήθηκε μόσχευμα σαφηνούς φλέβας, ληφθέν από τους ίδιους με υψηλή ή χαμηλή σαφηνεκτομή. Μετεγχειρητικά όλοι οι ασθενείς μπήκαν σε αγωγή με ενδοσφαιραγωγείς ενέσεις PGE1 και χρήση συσκευής κενού.

Αποτελέσματα: Δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές μετεγχειρητικές επιπλοκές σε κανέναν ασθενή, εκτός από τη δημιουργία αιματώματος σε έναν ασθενή, που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Μετά από παρακολούθηση ενός έως δύο ετών, τέλειος ευθειασμός του πέους επετεύχθη σε 13 ασθενείς, ενώ παρέμεινε υπολειπόμενη κάμψη έως και 20o στους υπόλοιπους ασθενείς. Βράχυνση του πέους κατά 1-2 εκατοστά παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς. Ελαφρά στυτική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς (μειωμένες νυκτερινές στύσεις στον έλεγχο με NPT-RigiScan). Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι τα καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με μόσχευμα σαφηνούς.

Συμπέρασμα: Σύμφωνα με τη δική μας εμπειρία, η σήραγγοπλαστική με μόσχευμα σαφηνούς φλέβας, φαίνεται να έχει τα πιο ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα σε σχέση με τη χρήση άλλων υλικών, σε ασθενείς με εκσεσημασμένη κάμψη πέους, συνεπεία της νόσου Peyronie.

COMPARISON BETWEEN TOTAL ANTIOXIDANT STATUS (TAS), REACTIVE OXYGEN SPECIES (ROS) AND DNA INTEGRITY OF IVF AND ICSI PATIENTS AND THEIR PREDICTIVE VALUE IN THE IVF / ICSI OUTCOME

M.E. Hammadeh, T. Zeginiadou, P. Rosenbaum, W. Schmidt

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Saarland, Homburg / Saar, Germany

Objective: The purposes of this study were (i) to determine and compare the ejaculate parameters of subfertile patients undergoing either IVF or ICSI treatment (ii) to find out the correlation between TAS and ROS concentration in seminal plasma, DNA integrity of spermatozoa and the IVF / ICSI outcome (iii) to determine the predictive value that TAS and ROS concentration in seminal plasma might have in the IVF / ICSI outcome.

Material and Methods: 26 semen samples from subfertile patients undergoing IVF and 22 from patients undergoing ICSI were investigated. Spermogram were done according to WHO criteria (1999). Six smears were made from each semen sample for evaluation of DNA integrity after staining with Chromomycin CMA3 and Acridine orange. Seminal plasma was collected from each ejaculate after centrifugation at 3000g for 10 minutes and the concentration of TAS was determined using a commercial available kit (Randox Laboratory). The ROS activity was determined with the chemiluminescence method on a 1250 Luminometer (LKB Wallace).

Results: The mean spermatozoa concentration, motility and vitality of IVF patients were (73.9 ± 34.9 mill/ml; $42.9 \pm 18.6\%$, $48.9 \pm 23.8\%$) and the corresponding values of ICSI patients were (45.5 ± 41.4 mill/ml, $p=0.013$, $19.6 \pm 11.5\%$, $p=0.0001$ and $30.3 \pm 25.1\%$ $p=0.012$ respectively). A significant difference between the two groups could be observed with respect to the mean percentage of Acridine orange ($98.0 \pm 2.7\%$ green vs. $94.4 \pm 7.5\%$ green $p=0.041$) and Chromomycin CMA3 value ($79.9 \pm 11.6\%$ normal vs. $60.6 \pm 21.6\%$ normal, $p=0.0001$). However, the total anti-oxidant status and reactive oxygen species activity were similar in patients undergoing IVF or ICSI therapy (1.4 ± 0.3 , 94.7 ± 102.8 vs. 1.5 ± 0.2 , 54.8 ± 39.8). Moreover, no correlations could be found between TAS and ROS concentration in seminal plasma, DNA integrity of spermatozoa and fertilization or pregnancy rate either in the IVF or ICSI patient group. In addition, no significant difference was found between the oocytes retrieved, fertilized, fertilization rate and pregnancy rate between the IVF and ICSI groups (10.7 ± 7.2 , 5.5 ± 6.6 , 67.3% and 42.3% vs. 9.1 ± 4.1 , 5.4 ± 3.6 , 67.9% and 36.4%).

Conclusion: In spite of the significantly better semen

parameters and DNA integrity in IVF patients in comparison to those undergoing ICSI therapy, the IVF and ICSI outcome as well as TAS and ROS concentrations were similar in both groups. Therefore, the measurement of TAS and ROS activity in seminal plasma of IVF / ICSI patients could not be used as a prognostic factor for the IVF or ICSI outcome.

ASSESSMENT OF IN-VITRO INDUCED SPERM CHROMATIN DECONDENSATION AND SEMEN PARAMETERS AS A PREDICTIVE FACTOR FOR THE SUCCESS OF IN-VITRO-FERTILIZATION

M.E. Hammadeh, T. Zeginiadou, P. Rosenbaum, W. Schmidt

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Saarland, Homburg / Saar, Germany

Introduction: Nuclear chromatin decondensation of spermatozoa and subsequent male pronucleus formation is essential for fertilization and normal embryonic development. Sperm chromatin decondensation occurs after sperm penetration (IVF) or injection of the oocyte (ICSI) when disulphide bonds of the protamine of the sperm nucleus are reduced, presumably by glutathione, followed by replacement of protamine by embryonic histones. The purpose of this study was to determine the in-vitro induced nuclear chromatin decondensation (NCD) of human spermatozoa and its value in combination with routine semen analysis parameters to predict the outcome of in-vitro fertilization (IVF).

Materials and Methods: 52 couples undergoing an IVF therapy were included in this study. Each ejaculate was divided into two aliquots. The first aliquot was incubated for 120 minutes either with LIS and dithiothreitol (DTT) (G.1) or with heparin and sodium dodecyl sulphate SDS (G.2) to induce chromatin decondensation, whereas the second aliquot was processed for routine IVF. Twenty five smears were made from each sample, five from the native semen sample and five smears from each time interval (directly after adding the decondensing agents and at the following time points: 30, 60, 120 minutes). NCD was evaluated by morphometrical detection of the surface area of the sperms after Papanicolaou staining using a semiautomatic image analysis system (IBAS).

Results: The mean area of the sperm heads in the native sample in the G.1 was 9.45 ± 1.33 μm^2 and 9.02 ± 1.15 μm^2 in the G.2. This area increased after incubation for 30, 60 and 120 min to 10.92 ± 1.48 ; 12.26 ± 2.16 ; 13.54 ± 3.14 ; 15.35 ± 7.78 μm^2 in the first group (G.1) and to 10.29 ± 1.15 ; 11.23 ± 1.85 ; 11.46 ± 1.97 ; 11.27 ± 2.82 in the second group

respectively. In both groups, the sperm heads showed a significant enlargement after 30, 60, 120 min incubation in comparison to the original size. However, no correlation was found between NCD after sperm incubation with LIS+DTT (G.1) or with heparin+SDS (G.2) at various periods of time and the fertilization rate. Furthermore, no correlation could be found between sperm count and motility before semen selection and fertilization rate.

Conclusion: NCD in vitro after incubation with LIS + DTT or heparin + SDS could not be recommended as a predictive parameter for IVF outcome.

MALE ERECTILE DYSFUNCTION AS SEEN IN DAR ES SALAAM CITY

Kapona Y.

Department of Obstetrics and Gynecology University of Dar Es Salaam, Tanzania

This prospective descriptive study was done among male patients attending the Reproductive health clinic at the Muhimbili National Hospital Dar Es Salaam from January 2001 to December 2003.

Methods: All male patients who reported at this clinic due to erectile problem were included in the study. A standard questionnaire was used to collect the information.

Results: The study covered about 203 males. The age ranged between 24 to 57 years. The majority 70% were above the age of forty. Nearly 60% had organic problem, while the rest had inorganic problem.

Of those who had organic problems diabetes mellitus was the commonest problem noted. It contributed to about 79% of all organic erectile dysfunction. Other conditions included hypertension, hyperlipidaemia and alcoholism.

85% had visited traditional healers before visiting the hospital.

Conclusion: Male erectile dysfunction is a major problem in Dar Es Salaam city. The majority of patients are not aware of the availability of modern treatment of male Erectile Dysfunction (MED).

ΥΠΟΓΟΝΑΔΙΣΜΟΣ ΣΕ ΑΝΔΡΑ ΜΕ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΚΑΡΟΤΙΝΟΕΙΔΩΝ

Βενάκη Ε., Κούκκου Ε., Μπίλλα Ε, Νικοπούλου Σ., Αδαμόπουλος Δ.Α.

¹Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Νοσοκομείο «Ελενα Βενιζέλου», Αθήνα.

Εισαγωγή: Η υπερβολική κατανάλωση κυροτινοειδών έχει συνδεθεί με υποθαλαμο-υποφυσιακή έκπτωση και διατα-

ραχές του κύκλου σε περιορισμένο αριθμό νεαρών γυναικών (1,2). Αποκατάσταση της διατητικής παρεκτροπής οδήγησε σε επαναφορά της αναπαραγωγικής δραστηριότητας στις γυναίκες αυτές. Ανάλογες παρατηρήσεις για την επίπτωση της υπερβολικής κατανάλωσης καροτινοειδών στην γοναδική λειτουργία του άρρενος δεν έχουν δημοσιευθεί και η παρουσιαζόμενη περίπτωση πιθανόν αποτελεί την πρώτη του είδους σε νεαρό άνδρα.

Ιστορικό: Άνδρας 20 ετών, αθλητής πυγμαχίας, προσήλθε για εξέταση αιτιώμενος έκπτωση της σεξουαλικής επιθυμίας, στυτική δυσλειτουργία, αδυναμία εκπερμάτισης και ελάττωση της μυϊκής ισχύος κατά τους τελευταίους 4 μήνες. Ο ασθενής αρνείτο σθεναρά την οποιαδήποτε χρήση αναβολικών ουσιών, ανέφερε όμως μεγάλη κατανάλωση πρωτεϊνικών τροφών και λαχανικών, ιδιαίτερα καρότων, και μειωμένη πρόσληψη λίπους.

Αντικειμενική εξέταση: Άτομο φυσιολογικής σωματικής ανάπτυξης, με καλή ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου, απουσία γυναικομαστίας, φυσιολογική τριχοφυΐα και όσχεο καλά σχηματισμένο με μέγεθος όρχεων 10 κυβ. εκ έκαστος. Η λοιπή κλινική κατά συστήματα εξέταση ήταν φυσιολογική, πλην της έντονης κίτρινης χροιάς του δέρματος και κυρίως των παλαμών, και της έντονης ιχθυώδους απόπνοιας του ασθενούς.

Μεθοδολογία: Ο ασθενής υπεβλήθη σε εκτίμηση της υποθαλαμο-υποφυσιακής λειτουργίας με δυναμικό έλεγχο (δοκιμασίες ταμοξιφαίνης, υπογλυκαιμίας, Gn-RH και hCG) εν σειρά, με μέτρηση καροτινοειδών στο πλάσμα, έλεγχο για χρήση αναβολικών και MRI της υποθαλαμο-υποφυσιακής περιοχής.

Αποτελέσματα: Ο ορμονικός έλεγχος ήταν ενδεικτικός υποθαλαμικού υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού με χαμηλά βασικά επίπεδα γοναδοτροπινών και τεστοστερόνης: FSH: 1.3 ng/ml, testosterone 0,33 ng/ml, ενώ ο δυναμικός έλεγχος έδειξε απουσία απάντησης στην δοκιμασία διέγερσης του υποθαλάμου με ταμοξιφαίνη, μηδενική απάντηση των γοναδοτροπινών στην γοναδοεκλυτίνη και μικρή απάντηση της τεστοστερόνης στην δοκιμασία διέγερσης με hCG. Ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας ήταν φυσιολογικός και ο έλεγχος για χρήση αναβολικών αρνητικός, ενώ τα επίπεδα των καροτινοειδών αίματος βρέθηκαν στα ανώτερα φυσιολογικά όρια.

Λόγω των αρνητικών ευρημάτων και απουσία άλλης αιτίας συσχετίστηκε η υπερκατανάλωση καρότων με την εμφάνιση του υπογοναδισμού και συστήθηκε τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών, η οποία είχε σαν αποτέλεσμα την μερική και σταδιακή, αν και σε μεγάλο διάστημα, αποκατάσταση της ανδρογονόεκκρισης. Ενάμιση περίπου έτος μετά από την αρχική εκτίμηση, μετά από δραστική μεταβολή της διατροφής του (διακοπή καροτινοειδών,

λήψη κρέατος και ζωϊκού λίπους) και απουσία οιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής, ο ασθενής παρουσίασε αποκατάσταση του υπογοναδισμού με επάνοδο των βασικών τιμών τεστοστερόνης σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα (180ng/ml), και επάνοδο της χροιάς του δέρματος.

Σχόλιο: Η ανωτέρω περίπτωση αποτελεί την η πρώτη αναφορά στην βιβλιογραφία διαταραχής της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες σε άνδρα από υπερκατανάλωση καροτινοειδών. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της διαταραχής είναι αδιευκρίνητος. Πιθανότατα εντοπίζεται σε περιφερικό επίπεδο και συγκεκριμένα σε διαταραχή της στεροειδογένεσης (3), ή στο επίπεδο του υποθαλάμου-υπόφυσης ή σε συνδυασμό των ανωτέρω, όπως φαίνεται ότι είναι η περίπτωση στις γυναίκες (4).

Βιβλιογραφία:

1. Couzinet B, Young J, Brailly S et al, Functional hypothalamic amenorrhoea: a partial and reversible gonadotropin deficiency of nutritional origin. Clin Endocrinol 50; 229-35, 1999.
2. Kemmann E, Pasquale S, Skaf R. Amenorrhoea associated with carotinemia. JAMA 249 (7); 926-29, 1983.
3. Keenan DL, Djarmarajian AM, Zacur HA. Dietary carrot in diminished ovarian progesterone secretion, whereas a metabolite, retinoic acid, stimulates progesterone secretion in the in vitro perfused rabbit ovary. Fertil Steril 68(2); 358-63, 1979.
4. Frumar AM, Meldrum DR, Judd, HL. Hypercarotinaemia in hypothalamic amenorrhoea. Fertil Steril 32 261-64, 1979.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΞΟΡΥΞΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Θ. Μίκος, Κ. Πανταζής, Δ.Γ. Γουλή, Ν. Μαγκλαβέρας, Ι. Μπόντης, Ι. Παπαδήμας

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή: Οι τεχνικές εξόρυξης δεδομένων (data mining techniques) αποτελούν ένα σχετικά νέο πεδίο της Πληροφορικής. Στο παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση μεγάλου όγκου ιατρικών εργαστηριακών δεδομένων. Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας απέτυχε να αναδείξει έστω και μία εφαρμογή εξόρυξης δεδομένων στο πεδίο της Ανδρολογίας. Αυτή η μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν εργαλεία εξόρυξης δεδομένων στη διάγνωση της αζωοσπερμίας ποικίλης αιτιολογίας.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Μια ομάδα ασθενών με αζωοσπερμία (n=147) διερευνήθηκε μέσω ιστορικού, κλινικής εξέτασης, σπερμιοδιαγραμμάτων και βασικών ορμονικών επιπέδων. Σύμφωνα με αυτές τις παραμέτρους οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες: α) αποφρακτική αζωοσπερμία (n=63), β) μη αποφρακτική αζωοσπερμία (n=71), γ) υπεργοναδοτροφικός υπογοναδισμός (n=2) και δ) υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός

(n=11). Το λογισμικό DB2 / Intelligent Miner for Data®, έκδοση 6.1, χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων. Από το λογισμικό ζητήθηκε να σχηματίσει τέσσερις διακριτές κατηγορίες ώστε να διευκολυνθεί η σύγκριση με τις κλινικές διαγνώσεις.

Αποτελέσματα: Οι τέσσερις κατηγορίες που δημιουργήθηκαν από το λογισμικό ήταν: α) ευγοναδικοί άνδρες με φυσιολογικό μέγεθος όρχεων και φυσιολογικά βασικά επίπεδα FSH (αποφρακτική αζωοσπερμία, n=87), β) ευγοναδικοί άνδρες με μέτρια ελαττωμένο όγκο όρχεων (μέση τιμή 14 cm³) και αυξημένα επίπεδα FSH (μετρίου βαθμού ορχική βλάβη, n=20), γ) ευγοναδικοί άνδρες με ιδιαίτερα ελαττωμένο όγκο όρχεων (μέση τιμή 7 cm³) και πολύ αυξημένα επίπεδα FSH (σοβαρή ορχική βλάβη, n=29) και δ) υπογοναδικοί άνδρες (n=12). Το λογισμικό αναγνώρισε με επιτυχία την ομάδα των ανδρών με υπογοναδισμό (συμφωνία 92%) σε αντίθεση με την ομάδα των ευγοναδικών ανδρών όπου δεν υπήρξε ευρεία συμφωνία μεταξύ της κλινικής διάγνωσης και της διάγνωσης του ηλεκτρονικού υπολογιστή (συμφωνία 71%).

Συμπεράσματα: Με τις σημερινές δυνατότητες του λογισμικού δεν μπορεί να επιτευχθεί απόλυτη ταύτιση μεταξύ της κλινικής διάγνωσης και της διάγνωσης του ηλεκτρονικού υπολογιστή. Σε κάθε περίπτωση, η εξόρυξη δεδομένων παραμένει μια πολύ ενδιαφέρουσα εφαρμογή για τη διαχείριση της ιατρικής πληροφορίας. Πιστεύεται ότι η ανάπτυξη νέων εργαλείων και η ορθή χρήση τους σε μεγάλες βάσεις δεδομένων θα συνεισφέρει αποφασιστικά τόσο σε εκπαιδευτικές, όσο και σε κλινικές εφαρμογές στο πεδίο της Ανδρολογίας.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΚΙΤΡΙΚΗ ΤΑΜΟΞΙΦΑΙΝΗ ΚΑΙ ΕΝΔΕΚΑΝΟΪΚΗ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΜΕ ΚΡΙΤΗΡΙΟ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΝΗ-Β ΟΡΟΥ

Μπίλλα Ε., Παππά Α., Νικοπούλου Σ., Κούκκου Ε., Βενάκη Ε., Αδαμόπουλος Δ.Α.

Ανδρολογικό Ιατρείο, Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Νοσοκομείο «Ελενα Βενιζέλου», Αθήνα

Σκοπός: Η αξιολόγηση της βασικής συγκέντρωσης ανασταλτίνης-Β (ανα-Β) στην επιτυχή ή μη ανταπόκριση ανδρών με ιδιοπαθή ολιγοζωοσπερμία (ΙΟ) στην χορήγηση συνδυασμού κιτρικής ταμοξιφαίνης (ΚΤ) και ενδεκανοϊκής τεστοστερόνης (ΕΤ). Κριτήριο για επιτυχή αποτελεσματικότητα θεωρήθηκε ο υπερδιπλασιασμός του ολικού λειτουργικού κλάσματος (ΟΛΚ) (>100%) στο τέλος της τρίμηνης αγωγής.

Ασθενείς και μέθοδοι: Στην μελέτη περιελήφθησαν 50 άνδρες ηλικίας 26-45 ετών οι οποίοι κατανεμήθηκαν διαδοχικά σε ομάδα ενεργού αγωγής (ΚΤ 20 mg + ΕΤ 120

mg ημερησίως, n:25) ή εικονικού φαρμάκου (ΕΦ, n:25). Το πρωτόκολλο περιελάβε αρχική εκτίμηση και τελική αξιολόγηση μετά τρίμηνο αγωγής. Οι παράμετροι ελέγχου περιέλαβαν τον όγκο των όρχεων, μετρήσεις FSH, LH, ανα-B και τεστοστερόνης (T) καθώς και αξιολόγηση του σπέρματος με εκτίμηση των όγκου, ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων, κινητικότητα, μορφολογία (κλασική-Kruger) και υπολογισμό του ΟΛΚ (όγκος-cc x αριθμός/ml x % καλώς κινητών x % φυσιολογικών μορφών:104). Οι μετρήσεις έγιναν με καθιερωμένες τεχνικές και το σπερμοδιάγραμμα από τον ίδιο παρατηρητή (κριτήρια της WHO, 1999).

Αποτελέσματα: 1. Η βασική συγκέντρωση υπήρξε ανάλογη στις δύο ομάδες για την ανα-B (KT+ET: 72.4±51.3 /ml – ΕΦ: 78.9±55.4), FSH (6.8±3.3 ng/ml – 8.6±5.0), LH (4.8±2.8 ng/ml – 5.3±2.1) και T (4.6±1.3 ng/ml – 4.8±1.4). Κατά την αρχική εκτίμηση οι παράμετροι ελέγχου δεν διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων αγωγής.

2. Από τις παραμέτρους σπέρματος κατά το τέλος της αγωγής σημαντική υπήρξε η υπεροχή της μέσης τιμής της ομάδας KT+ET έναντι του ΕΦ στον όγκο σπέρματος (4.2±1.5cc – 3.3±1.2, P<0.05), στο ΟΛΚ (7.02±6.17x10⁶ – 5.51±4.62x10⁶, P<0.05) καθώς και της τιμής Δ (τελική – αρχική) για την κινητικότητα (11.3±12.7% – 2.6±1.3, P<0.001) μορφολογία (10.5±11.5% – 1.4±13.0, P<0.001) και το ΟΛΚ (4.95±5.98x10⁶ – 2.78±3.20, P<0.05). Σημαντική υπήρξε και η τελική αύξηση του όγκου όρχεων στην ομάδα KT+ET (40.6±9.2cc – 32.3±7.8, P<0.001) καθώς και της τιμής Δ (7.5±5.3cc – 1.5±0.9, P<0.001).

3. Με εφαρμογή λογιστικής, πολυπαραγοντικής, ανάλυσης παλινδρόμησης διαπιστώθηκε σημαντική σχέση της ανα-B (P<0.049) με τον υπερδιπλασιασμό του ΟΛΚ (odds ratio: 0.973, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0.947 – 0.998), αλλά όχι και της FSH. Στην ανάλυση αυτή δεν διαπιστώθηκε σημαντικότητα στην σχέση ανα-B:FSH προς τον διπλασιασμό ΟΛΚ. Ομοίως μετά ανάλυση με το μοντέλο ROC (receiver operating characteristic) ο υπερδιπλασιασμός του σπέρματος δεν μπορούσε να προβλεφθεί από τις βασικές τιμές της FSH ή της ανα-B παρά μόνο από τη σχέση ανα-B:FSH (P<0.04).

4. Μετά μονόδρομη ανάλυση μεταβλητότητας (one way-ANOVA) διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ βασικής FSH και ΟΛΚ προ (P<0.001) ή στο τέλος της αγωγής (P<0.02) και της ανα-B και του όγκου όρχεων προ (P<0.036) ή μετά τη θεραπεία (P<0.05). Τέλος, ανάλυση με βάση τη σχέση ανα-B:FSH έδειξε σημαντική συσχέτιση προς την υπο-ομάδα διπλασιασμού σπέρματος προ (P<0.001) ή μετά την αγωγή (P<0.02).

Συμπεράσματα: Εκ των ως άνω προκύπτει ότι η προγνωστική αξία της βασικής συγκέντρωσης ανα-B για τη θεραπευτική έκβαση της αγωγής με KT+ET δεν επιδεικνύε-

ται ομοιόμορφα από τα χρησιμοποιηθέντα μοντέλα ανάλυσης στο περιορισμένο, αριθμητικά, δείγμα ασθενών. Όμως, προβλεπτή αξία επέδειξε η σχέση ανα-B:FSH στα μοντέλα ανάλυσης 3 και 4. Ασφαλώς απαιτείται αύξηση του πληθυσμού παρατηρήσεων.

ΝΕΥΡΩΝΙΚΑ ΔΙΚΤΥΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Κ. Πανταζής, Α. Χατζηγεωργίου, Θ. Μίκος, Κ. Χατζηγεωργίου, Δ.Γ. Γουλής, Ι. Μπόντης, Ι. Παπαδήμας

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΓΠΘ, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή: Σημαντικές μελέτες ερευνήσαν τη χρήση των Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων (Artificial Neural Networks - ANN) στην Ιατρική. Αν και ο αρχικός ενθουσιασμός αντικαταστάθηκε από σκεπτικισμό, οι σύγχρονες εξελίξεις αυξάνουν τις προσδοκίες στο πεδίο της λήψης αποφάσεων (decision-making). Καθώς δεν υπάρχουν δημοσιευμένες εφαρμογές ANN στο χώρο της Ανδρολογίας η μελέτη αυτή παρουσιάζει την πρώτη υλοποίηση των ANN στη διάγνωση της αζωοσπερμίας ποικίλης αιτιολογίας.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Μια ομάδα ασθενών με αζωοσπερμία (n=147) διερευνήθηκε μέσω ιστορικού, κλινικής εξέτασης, σπερμοδιαγραμμάτων και βασικών ορμονικών επιπέδων. Σύμφωνα με αυτές τις παραμέτρους διενεργήθηκαν δύο ταξινομήσεις: 1) μία με δύο κατηγορίες – α) αποφρακτική αζωοσπερμία (n=63) και β) μη αποφρακτική αζωοσπερμία (n=84) και 2) μία με τέσσερις κατηγορίες – α) αποφρακτική αζωοσπερμία (n=63), β) μη αποφρακτική αζωοσπερμία (n=71), γ) υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός (n=2) και δ) υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός (n=11). Κατασκευάστηκε ένα ANN με οκτώ κόμβους στη στιβάδα εισόδου (input values): πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής υπογονιμότητα, ιστορικό ανδρολογικής πάθησης, κλινική παρουσία κισσοκήλης, όγκος των όρχεων, όγκος του σπέρματος, FSH, LH, και ολική τεστοστερόνη. Το ANN (Multilayer Perceptron) είχε δύο κρυφές στιβάδες και εκπαιδεύθηκε με τον αλγόριθμο «static backpropagation». Εκτός από τους οκτώ κόμβους της στιβάδας εισόδου, η πρώτη κρυμμένη στιβάδα αποτελούνταν από πέντε κόμβους, η δεύτερη κρυμμένη στιβάδα από τέσσερις κόμβους και η στιβάδα εξόδου (output layer) από έναν κόμβο, δίνοντας συνολικά 64 συνδέσεις.

Αποτελέσματα: Το ANN χρησιμοποίησε 124 περιστατικά για να εκπαιδευθεί (training set) με αποτέλεσμα τα υπόλοιπα 23 περιστατικά να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμησή του (evaluation set). Ορθή διάγνωση επιτεύχθηκε

στο 90% των περιστατικών σύμφωνα με την ταξινόμηση των δύο κατηγοριών και στο 60% των περιστατικών σύμφωνα με την ταξινόμηση των τεσσάρων κατηγοριών.

Συμπέρασμα: Με τις σημερινές δυνατότητες του λογισμικού δεν μπορεί να επιτευχθεί απόλυτη ταύτιση μεταξύ της κλινικής διάγνωσης και της διάγνωσης του ηλεκτρονικού υπολογιστή. Σε κάθε περίπτωση, τα ANN παραμένουν μια πολύ ενδιαφέρουσα εφαρμογή για τη διαχείριση της ιατρικής πληροφορίας. Πιστεύεται ότι η ανάπτυξη νέων εργαλείων και η ορθή χρήση τους σε μεγάλες βάσεις δεδομένων θα συνεισφέρει αποφασιστικά τόσο σε εκπαιδευτικές, όσο και σε κλινικές εφαρμογές στο πεδίο της Ανδρολογίας.

ΟΡΧΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ ΜΕ ΛΕΠΤΗ ΒΕΛΟΝΗ ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ ΜΕ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΜΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ Η ΒΑΡΕΙΑ ΟΛΙΓΟ-ΤΕΡΑΤΟ-ΑΣΘΕΝΟΣΠΕΡΜΙΑ

Α. Παπανικολάου, Γ. Γκριμπίζης, Δ.Γ. Γουλής, Θ. Μίκος, Β.Κ. Ταρλατζής, Ι. Μπόντης, Ι. Παπαδήμας

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή: Η ιδιοπαθής μη αποφρακτική αζωοσπερμία (Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia - INOA) αποτελεί μια ιδιαίτερη ομάδα υπογόνιμων ανδρών που χαρακτηρίζονται από ελαττωμένο όγκο όρχεων, υψηλά επίπεδα FSH, αζωοσπερμία ή βαρεία oligo-τερατο-ασθενosπερμία (OTA) και μη ανεύρεση αιτιολογικού παράγοντα. Η βιοψία των όρχεων με λεπτή βελόνη (Fine Needle Aspiration - FNA) μπορεί να συμβάλει αποφασιστικά στη διάγνωση και τη θεραπεία των ανδρών με INOA.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Κατά τη διάρκεια του περασμένου έτους (Ιανουάριος έως Δεκέμβριος 2003) 27 άνδρες με INOA υποβλήθηκαν σε FNA των όρχεων. Από αυτούς οι 19 (70%) είχαν αποκλειστικά INOA, ενώ οι 8 (30%) είχαν επιπρόσθετα και μερική ανεπάρκεια ανδρογόνων (PADAM). Οι διαγνώσεις των σπερμοδιαγραμάτων ήταν αζωοσπερμία (n=21, 78%) και βαρεία OTA (n=6, 22%).

Αποτελέσματα: Οι κυτταρολογικές διαγνώσεις των 27 ανδρών ήταν: σύνδρομο μόνο κυττάρων Sertoli (Sertoli cell-only Syndrome - SCOS) (n=9, 33%), βαρεία υποσπερματογένεση (n=13, 38%), διακοπή της ωρίμανσης (n=3, 11%) και ανεπαρκές υλικό (n=2, 7%). Ειδικότερα, όλοι οι άνδρες με INOA και βαρεία OTA (n=6) είχαν κυτταρολογική διάγνωση βαρείας υποσπερματογένεσης (n=6, 100%). Από την άλλη μεριά, οι άνδρες με INOA και αζωοσπερμία (n=21) είχαν κυτταρολογικές διαγνώσεις SCOS (n=9, 43%), βαρείας υποσπερματογένεσης (n=7, 33%), διακοπής της ωρίμανσης (n=3, 14%) και ανεπαρκούς υλικού (n=2, 10%).

Συμπεράσματα: Σε άνδρες με INOA και αζωοσπερμία σπερματοζωάρια μπορούν να βρεθούν στο 33% των περιπτώσεων με μία FNA των όρχεων. Αυτά τα σπερματοζωάρια

μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για ενδοαρική έγχυση (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection - ICSI).

ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΑΣΩΝ (MMPS) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

Σ. Παπαχαρίτου¹, Χ. Πεσιντζάκη², Ε. Παπακωνσταντίνου², Δ. Κούβελας², Γ. Καρακιουλάκης², Δ. Χατζηχρήστου¹

¹ Κέντρο Σεξουαλικής και Αναπαραγωγικής Υγείας Α.Π.Θ.,

² Εργαστήριο Φαρμακολογίας Α.Π.Θ.

Σκοπός: Οι μεταλλοπρωτεάσες MMP-2 και 9 έχουν ανιχνευθεί στο σπερματικό υγρό και σχετίζονται με την ρύθμιση της λειτουργίας των σπερματοζωαρίων. Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνηθεί η παρουσία των MMPs σε ασθενείς με κίρσοκήλη, οι οποίοι αποτελούν το 19-41% των υπογόνιμων ανδρών.

Υλικά και Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 64 άνδρες (9 με κίρσοκήλη) των οποίων το σπέρμα μελετήθηκε μακροσκοπικά και μικροσκοπικά (WHO, 1999) ενώ η μελέτη των μεταλλοπρωτεασών σε καθένα, έγινε στο σπερματικό υγρό τους, μετά την απομάκρυνση των σπερματοζωαρίων, με τη χρήση ζυμογραφίας ζελατίνης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τόσο ως προς την ύπαρξη ή όχι στο σπερματικό τους υγρό των MMP-2 και 9, όσο και ως προς τις μικροσκοπικές παραμέτρους του (φυσιολογικά vs. παθολογικά δείγματα). Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το τεστ ανεξαρτησίας δειγμάτων χ².

Αποτελέσματα: Οι ζυμογραφίες απέδειξαν την παρουσία MMP-2 και proMMP-9, σε 30 και 50 άτομα αντίστοιχα. Η στατιστική ανάλυση έδειξε πως δεν υπάρχει σημαντική σχέση ανάμεσα στην ύπαρξη ή απουσία της MMP-2 και την παρουσία κίρσοκήλης (χ²= 0.771, df=1, p>0.05). Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα που αφορούν την πιθανή σχέση της proMMP-9 με την ύπαρξη ή όχι κίρσοκήλης (χ²= 0.805, df=1, p>0.05).

Για την μελέτη της σχέσης των μεταλλοπρωτεασών και της κίρσοκήλης σε κάθε μια από τις δύο ομάδες δειγμάτων (21 φυσιολογικά και 43 παθολογικά) έγινε διαστρωματωμένη ανάλυση χ² (4 2x2 τεστ), η οποία δεν έδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (p>0.05).

Συμπέρασμα: Είναι γνωστό πως κάποιοι άνδρες με κίρσοκήλη είναι γόνιμοι και το σπέρμα τους δεν εμφανίζει επηρεασμένες παραμέτρους ενώ σε άλλους ακόμα και μετά την χειρουργική αποκατάστασή της, παρατηρούνται χαμηλές τιμές.

Οι MMP-2 και MMP-9 συμμετέχουν στις διαδικασίες ωρίμανσης του προστάτη και των σπερματοδόχων κύστεων και του επανασχηματισμού του προστάτη μετά από ευνουχισμό. Έτσι η παρουσία των MMPs στο σπερματικό υγρό φαίνεται να υποδεικνύει την καλή λειτουργία των

περιφερικών γεννητικών αδένων. Όμως η κισσοκήλη μπορεί να προκαλέσει μερική ατροφία των περιφερικών επικουρικών αδένων του γεννητικού συστήματος επηρεάζοντας την συγκέντρωση των MMPs στο σπερματικό υγρό. Ωστόσο η παρουσία της κισσοκήλης, είτε συνοδεύεται με μεταβολές στις παραμέτρους του σπέρματος είτε δεν τις επηρεάζει, δεν φαίνεται να σχετίζεται με την απουσία της MMP-2 και της pro MMP-9. Περαιτέρω έρευνες θα ήταν σκόπιμο να δείξουν αν οι πολύτιμες και κατά την διάρκεια της σπερματογένεσης παραγόμενες MMPs, συνοδεύουν τα σπερματοζωάρια κατά την εκσπερμάτιση, έχοντας λειτουργικό ρόλο.

ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ

I. Σωλήνης

Ουρολογικό Τμήμα ΕΣΥ, Π.Γ.Ν.Αλεξανδρούπολης

Σκοπός: Το σύνδρομο άπνοιας κατά τον ύπνο συχνά συνδέεται με την ανικανότητα ή/ και στυτική δυσλειτουργία. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει εάν η παρουσία στυτικής δυσλειτουργίας προϋποθέτει τη συνύπαρξη συνδρόμου άπνοιας και γενικά διαταραχών κατά τον ύπνο.

Υλικό και Μέθοδοι: Στην έρευνα συμπεριλήφθησαν 285 ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία που προσήλθαν για εξέταση ή επανεξέταση στα τακτικά ουρολογικά ιατρεία. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 55 χρόνια (25-62) και μέσο δείκτη σωματικής μάζας 27,3 (16,8-52,5). Ελήφθη ιστορικό από όλους τους ασθενείς. Στη συνέχεια εξετάστηκαν κλινικά και απάντησαν σε ένα ερωτηματολόγιο.

Αποτελέσματα: Από τους 285 ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία οι 217 (76%) ήταν οργανικής αιτιολογίας, 23 (8,2%) ήταν ψυχογενούς αιτιολογίας και οι υπόλοιποι 45 (15,8%) μικτής αιτιολογίας. Από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου που απαντήθηκε από τους ανωτέρω ασθενείς διαπιστώθηκε ότι 101 (35,4%) ανέφεραν μόνιμο ροχαλητό, 40 (14%) ημερήσια υπνηλία και κόπωση και 76 (26,8%) ανέφεραν άπνοια κατά τον ύπνο. Επίσης, από την ανάλυση των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική σχέση μεταξύ στυτικής δυσλειτουργίας οργανικής ή μικτής αιτιολογίας και διαταραχών κατά τον ύπνο.

Συμπεράσματα: Οι ουρολογικοί ασθενείς που παρουσιάζουν στυτική δυσλειτουργία αναφέρουν σε σημαντικό ποσοστό και διαταραχές ύπνου. Δεν έχει αποδειχθεί όμως ότι αυτές οι διαταραχές ύπνου συνδέονται αποκλειστικά με τη στυτική δυσλειτουργία.

ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

I. Σωλήνης

Ουρολογικό Τμήμα ΕΣΥ, Π.Γ.Ν.Αλεξανδρούπολης

Σκοπός: Η παρουσία στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II είναι συχνή. Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι να διερευνηθεί αν οι παραπάνω ασθενείς πάσχουν και από λανθάνουσα στεφανιαία νόσο.

Υλικό και Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 85 ασθενείς ηλικίας 32-64 ετών (ΜΕ 58), που προσήλθαν στα τακτικά Ουρολογικά Ιατρεία για διερεύνηση στυτικής δυσλειτουργίας. Όλοι ανέφεραν στο ιστορικό τους σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και βρισκόνταν υπό αγωγή και τακτική ιατρική παρακολούθηση. Το καρδιολογικό ιστορικό όλων των ασθενών ήταν ελεύθερο. Στη συνέχεια έγινε κλινική εξέταση και ελήφθη αιματολογικός, βιοχημικός και ορμονολογικός έλεγχος.

Αποτελέσματα: Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογικές τιμές ορμονών. Προ της χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής ζητήθηκε από τους ασθενείς να υποβληθούν σε καρδιολογική εξέταση. Η καρδιολογική εξέταση περιελάμβανε κλινική εξέταση, ΗΚΓ, υπερηχογράφημα καρδιάς και τεστ κόπωσης. Τα αποτελέσματα του καρδιολογικού ελέγχου έδειξαν ότι 29 ασθενείς (33,8%) έπασχαν από λανθάνουσα στεφανιαία νόσο. Από αυτούς 25 (29,4%) έλαβαν φαρμακευτική αγωγή και 4 (4,4%) υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης.

Συμπέρασμα: Από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι στατιστικά σημαντικό ποσοστό των ασθενών με στυτική δυσλειτουργία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II πάσχουν από λανθάνουσα στεφανιαία νόσο που χρήζει θεραπευτικής αντιμετώπισης. Το ενδεχόμενο αυτό θα πρέπει να είναι στη σκέψη τόσο του Ουρολόγου όσο και του Διαβητολόγου ώστε να παραπέμπουν για καρδιολογικό έλεγχο όλους αυτούς τους ασθενείς.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΟΣΟΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΤΗΣ ΤΕΛΟΜΕΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΔΡΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΛΙΝΕΦΕΛΤΕΡ ΧΩΡΙΣ ΜΩΣΑΪΚΙΣΜΟ ΚΑΙ ΜΕ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΑ ΣΤΟΝ ΟΡΧΙΚΟ ΙΣΤΟ

Α. Συλάκος¹, Δ. Μπαλτογιάννης¹, Κ. Τσουκανέλης¹, Ν. Κανακάς¹, Ε. Γραμμενιάτης¹, Δ. Γιαννάκης¹, Ι. Miyagawa², Ν. Σοφικίτης^{1,2}

¹ Ουρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ² Ουρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Τόττορι Ιαπωνίας

Σκοπός: Να αξιολογήσουμε τον ρόλο της ποσοτικής ανάλυσης υψηλής ευαισθησίας της τελομεράσης (SQTA) στην διερεύνηση ανδρών με σύνδρομο Klinefelter χωρίς μωσαϊκισμό.

Υλικό και Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε διαγνωστική βιοψία όρχεως σε 36 άνδρες με σύνδρομο Klinefelter. Σε έναν αριθμό δειγμάτων έγινε χρώση και στα υπόλοιπα έγινε μέτρηση της ποσοτικής ανάλυσης υψηλής ευαισθησίας της τελομεράσης. Μετά από διάστημα 3-18 μηνών πραγματοποιήθηκε θεραπευτική βιοψία όρχεως στους ίδιους άνδρες και ελήφθησαν δείγματα για την ανεύρεση σπερματοζωαρίων.

Αποτελέσματα: Σε 7 άνδρες με τιμές τελομεράσης ίσες με 0,00 Units δεν βρέθηκαν σπερματογόνια κύτταρα στο υλικό της θεραπευτικής βιοψίας του όρχεως. Σε 11 άνδρες οι τιμές της τελομεράσης ήταν 8,11-38,42 Units και βρέθηκαν πιο ώριμες μορφές γεννητικών κυττάρων όπως σπερματογόνια και πρωτογενή σπερματοκύτταρα. Στους υπόλοιπους 18 άνδρες βρέθηκαν ακόμη πιο ώριμες μορφές γεννητικών κυττάρων όπως σπερματοζωάρια. Οι τιμές της τελομεράσης σε αυτούς τους άνδρες κυμαινόταν από 25,76-92,68 Units.

Συμπεράσματα: Έχοντας ως κατώτερες τιμές τελομεράσης τις 39,00 Units, η ακρίβεια αυτής στην διερεύνηση ανδρών θετικών για σπερματοζωάρια ήταν μεγαλύτερη της τάξης του 90%. Φαίνεται λοιπόν ότι η ποσοτική ανάλυση υψηλής ευαισθησίας της τελομεράσης έχει σημαντικό ρόλο για την διερεύνηση ανδρών με σύνδρομο Klinefelter χωρίς μωσαϊκισμό οι οποίοι έχουν σπερματοζωάρια στον ορχικό ιστό.

6^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΝΔΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

Πρόεδρος Συνεδρίου

N. Σοφικίτης

Οργανωτική Επιτροπή

I. Παπαδήμας (πρόεδρος)

Π. Αλεξανδρίδης
Ε. Βενάκη
Γ. Γκριμπίζης
Θ. Δαρδαβέσης
Σ. Ιωαννίδης
Γ. Κλώνος
Κ. Μαυρομάτης
Κ. Πανταζής
Π. Πολυχρόνου

Θ. Αργυρίου
Χ. Γιαννούλη
Δ.Γ. Γουλής
Θ. Ζεγκινιάδου
Α. Καρανίκας
Ε. Κούκκου
Μ. Μπουρούνης
Α. Παπανικολάου
Κ. Χατζημουρατίδης

Επιστημονική Επιτροπή

I.N. Μπόντης (πρόεδρος)

Δ.Α. Αδαμόπουλος
Χ. Ασβέστης
Γ. Βλάσης
Α. Δεσύπρης
Χ. Καζλαρής
Α. Καλογερόπουλος
Λ. Κοντογιώργος
Γ. Κρεατσάς
Δ. Λουτράδης
Ι. Μεσσήνης
Σ. Μηλίγκος
Μ. Μπατρίνος
Σ.Χ. Νικοπούλου
Ε. Παρασκευαΐδης
Δ. Σοφράς
Β.Κ. Ταρλατζής
Δ. Χατζηχρήστου

Μ. Αλεβιζάκη
Α. Βαγενάκης
Ι. Γεωργίου
Ε. Διαμάντη – Κανδαράκη
Γ. Καλλιπολίτης
Β. Κατσίκας
Γ. Κουκούλης
Α. Κωστακόπουλος
Μ. Μαμόπουλος
Ι. Μιχόπουλος
Α. Μιχαλάκη – Αμπραχαμιάν
Γ. Μπαρμπαλιάς
Δ. Πανίδης
Δ. Ροδόπουλος
Ε. Σταθόπουλος
Ι. Τζαφέττας

Γενικές Πληροφορίες**Τόπος και Ημερομηνία**

Αμφιθέατρο Γ.Ν. «Παπαγεωργίου» - Παρασκευή 5 και Σάββατο 6 Νοεμβρίου 2004

Γλώσσα Συνεδρίου

Ελληνική – για τις στοργγυλές τράπεζες και τις επιστημονικές ανακοινώσεις

Αγγλική – για τις διαλέξεις των ξένων ομιλητών

Δικαίωμα Συμμετοχής

Ειδικευμένοι	100 ευρώ
Ειδικευόμενοι	50 ευρώ
Νοσηλευτές, Φοιτητές, Σπουδαστές	δωρεάν

Στο δικαίωμα συμμετοχής περιλαμβάνονται – Η παρακολούθηση των εργασιών του συνεδρίου – Το υλικό του συνεδρίου (τσάντα, το πρόγραμμα με τις περιλήψεις) – Το πιστοποιητικό συμμετοχής – Η δεξίωση γνωριμίας – Καφές στα διαλείμματα

Εργασίες

Η παρουσίαση των αναρτημένων ανακοινώσεων θα γίνει την παρασκευή 5 Νοεμβρίου και ώρα 15:00 έως 17:00 σε ειδική επιτροπή. Παρακαλούνται οι συγγραφείς να παρευρίσκονται στο χώρο και στο χρόνο που έχει ορισθεί για την παρουσίαση

Πιστοποιητικό συμμετοχής

Η παρακολούθηση του συνεδρίου θα βεβαιωθεί με το Πιστοποιητικό Συμμετοχής.

Κοινωνικές εκδηλώσεις

Τελετή έναρξης	Παρασκευή 5 Νοεμβρίου 2004, ώρα 20:15
Δεξίωση υποδοχής	Παρασκευή 5 Νοεμβρίου 2004, ώρα 22:00

Έκθεση φαρμακευτικών προϊόντων και ιατρικών ειδών

Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου θα λειτουργήσει εμπορική έκθεση φαρμακευτικών προϊόντων και ιατρικών ειδών σε χώρο που θα βρίσκεται σε άμεση επικοινωνία με τις αίθουσες του Συνεδρίου.

Γραμματεία

A. Γούλα. Τ. Θ. 50147 • 540 13 Θεσσαλονίκη,
Τηλ/fax 23 10 341981 • e-mail:goulaspr@otenet.gr

Χορηγοί

Η Οργανωτική Επιτροπή του 6ου Πανελληνίου Ανδρολογικού Συνεδρίου ευχαριστεί θερμά για τη συμβολή τους στην άρτια διεξαγωγή του Συνεδρίου τις εταιρείες:

- Βιοϊατρική
 - Ιασώ
- Π. Ζαφειρόπουλος Α.Ε.
- Schering Ελλάς Α.Ε.
 - Organon
- Sanofi - Aventis
- Serono Hellas Α.Ε.

Παρασκευή, 5 Νοεμβρίου 2004

08:30		Έναρξη εγγραφών	
09.00	11.00	Στρογγυλή τράπεζα 1 Ανδρική υπογονιμότητα – 1: Αιτιολογία και διαγνωστική προσέγγιση	
		Προεδρείο: Ι. Παπαδήμας, Δ. Ραδόπουλος	
		1 Θ. Δαρδαβέσης	Επιδημιολογία της ανδρικής υπογονιμότητας
		2 Ε. Κούκκου	Η προσέγγιση του ενδοκρινολόγου
		3 Π. Περισμένης	Η προσέγγιση του ουρολόγου
		4 Ε. Σταθόπουλος	Η προσέγγιση του παθολογοανατόμου
11.00	11.30	Διάλειμμα – καφές	
11.30	12.30	Ομιλία 1	
		Πρόεδρος: Δ.Α. Αδαμόπουλος	
		<i>J. Torppari:</i>	Trends in male reproductive health in Nordic Countries
12.30	13.30	Ομιλία 2	
		Πρόεδρος: Ν. Σοφικίτης	
		<i>G.M. Colpi:</i>	Microsurgical TESE in non-obstructive azoospermia
13.30	15.00	Μεσημβρινή διακοπή	
15.00	17.00	Συζήτηση εκθεμάτων	
17.00	19.00	Στρογγυλή τράπεζα 2 Ανδρική υπογονιμότητα – 2: Θεραπευτική προσέγγιση	
		Προεδρείο : Δ.Α. Αδαμόπουλος , Σ. Μηλίγκος	
		1 Δ.Γ. Γουλής	Η προσέγγιση του ενδοκρινολόγου
		2 Α. Καρανίκας	Η προσέγγιση του ουρολόγου
		3 Σ.Χ. Νικοπούλου	Φαρμακευτική θεραπεία της ιδιοπαθούς δυσπερμίας
		4 Κ. Μαυρομάτης	Σπερματέγχυση
19.00	20.00	Ομιλία 3	
		Πρόεδρος: Β.Κ. Ταρλατζής	
		<i>H. Yavetz:</i>	TESE – ICSI: Our approach and results
20.00	20.15	Διάλειμμα – καφές	
20.15		Τελετή έναρξης	
22.00		Δεξίωση	

Σάββατο, 6 Νοεμβρίου 2004

08:30		Έναρξη εγγραφών	
09:30	11:30	Στρογγυλή τράπεζα 3 Ανδρική υπογονιμότητα – 3: Εξωσωματική γονιμοποίηση	
		Προεδρείο: Ι.Ν. Μπόντης, Δ. Λουτράδης	
		1 <i>A. Αργυρίου</i>	Επεξεργασία και κρυσσυντήρηση ορχικού ιστού για μικρογονιμοποίηση
		2 <i>M. Τσιριγώτης</i>	Η εφαρμογή των μεθόδων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην αντιμετώπιση της αποφρακτικής αζωοσπερμίας
		3 <i>Γ. Γκριμπιζίης</i>	Η εφαρμογή των μεθόδων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην αντιμετώπιση της μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας
		4 <i>B.K. Ταρλατζής</i>	Η υγεία των παιδιών που έχουν γεννηθεί με μεθόδους εξωσωματικής γονιμοποίησης και μικρογονιμοποίησης
11:30	12:00	Διάλειμμα – καφέ	
12:00	13:00	Ομιλία 4	
		Πρόεδρος: Γ. Κουκούλης	
		<i>J. Toppari:</i>	Apoptosis in spermatogenesis
13:30	14:00	Διάλεξη υποτρόφου ΕΑΕ	
14:00	17:30	Μεσημβρινή διακοπή	
14:00	15:00	Τακτική Γενική Συνέλευση της ΕΑΕ	
17:30	19:30	Στρογγυλή τράπεζα 4 Στυτική δυσλειτουργία	
		Προεδρείο: Ν. Σοφικίτης, Μ. Μπουρούνης	
		1 <i>Δ. Χατζηχρήστου</i>	Επιδημιολογία και παθολογική φυσιολογία
		2 <i>N. Βαϊδάκης</i>	Ψυχογενής στυτική δυσλειτουργία
		3 <i>Χ. Ασβέστης</i>	Φαρμακευτική θεραπεία
		4 <i>Δ. Καντζάβελος</i>	Χειρουργικής θεραπεία
19:30	19:45	Διάλειμμα – καφέ	
19:45	20:45	Ομιλία 5	
		Πρόεδρος: Μ. Αλεβιζάκη	
		<i>C. Crausz:</i>	Clinical significance of Y chromosome deletions and genetic Counseling
20:45	21:00	Συμπεράσματα	Ι. Παπαδήμας, Ν. Σοφικίτης