



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΔΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ
ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ
ΤΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΚΑΙ
ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΙΣ ΟΠΤΙΚΕΣ ΤΟΥ
ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

ΦΑΝΗ ΓΚΡΟΖΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2012



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΔΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΩΝ
ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ
ΤΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΚΑΙ
ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΙΣ ΟΠΤΙΚΕΣ ΤΟΥ
ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

ΦΑΝΗ ΓΚΡΟΖΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2012

*«Η εγκριση της διδακτορικης διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα»*

N. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2

Ευχαριστίες

Η εργασία που παρουσιάζεται πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο διδακτορικής διατριβής υπό την επίβλεψη του κ. Μηνά Πασχόπουλου, Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων. Μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής αποτελέσαν ο κ. Ευάγγελος Παρασκευαΐδης, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων και ο κ. Ιορδάνης Ναυρόζογλου, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων.

Ο κ. Πασχόπουλος ήταν ο άνθρωπος, ο οποίος με το όραμά του και τη νεωτεριστική του αντίληψη περί της ενδοσκόπησης στη Γυναικολογία και ιδιαίτερα περί της υστεροσκόπησης, αποτέλεσε το έναυσμα για την ενασχόλησή μου με το αντικείμενο αυτό. Είναι αυτός, ο οποίος με έχει εισαγάγει στην επιστημονικότητα της κλινικής ιατρικής. Οι διορθώσεις- παρατηρήσεις κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής αυτής διατριβής αποτέλεσαν σημαντικό παράγοντα στην εξέλιξη και ολοκλήρωσή της.

Οφείλω ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Κωνσταντίνο Μπάλα, Αναπληρωτή Καθηγητή στο τμήμα Μηχανολόγων και Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών, του Πολυτεχνείου Κρήτης. Ο κ. Μπάλας προσέφερε εξολοκλήρου τον τεχνικό εξοπλισμό για την πραγματοποίηση της διδακτορικής αυτής διατριβής, χωρίς τον οποίο θα ήταν αδύνατη η εκπόνησή της. Ο ρόλος του ήταν κέραιος στην οριοθέτηση της επιστημονικής βάσης της δουλειάς αυτής, αλλά και των δυνατοτήτων της. Κατά τη συγγραφή της, ήταν αυτός που με βοήθησε στην αποτύπωση των τεχνικών όρων, χωρίς τους οποίους η εργασία θα ήταν ελλιπής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον κ. Παρασκευαΐδη και τον κ. Ναυρόζογλου, οι οποίοι κατά τη διάρκεια όλων των χρόνων ενασχόλησής μου με την εργασία ήταν παρόντες, έτοιμοι να προσφέρουν την απαιτούμενη βοήθεια στην εξέλιξή της. Επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στο Διευθυντή της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, κ. Θεόδωρο Στέφο, ο οποίος με χαρά παραχώρησε την άδεια πραγματοποίησης της εργασίας στο χώρο της Γυναικολογικής Κλινικής και με στήριξε ηθικά σε όλη τη διάρκειά της.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ χρωστάω στους γονείς μου, Γιώργο και Κατερίνα, και στον αδερφό μου, Γρηγόρη, για την υποστήριξη που μου παρείχαν όλο αυτό το διάστημα. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον άνθρωπο που είναι δίπλα μου και με στηρίζει σε όλες τις στιγμές, τόσο ηθικά, αλλά και πρακτικά, τον Αναστάσιο Κούτλα. Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω τους

φίλους μου που με στηρίζουν και ιδιαίτερα την Ελένη Κωνσταντινίδου, η οποία επιμελήθηκε φιλολογικά το κείμενο της διδακτορικής αυτής διατριβής.

Γκρόζου Φανή

Υποψήφια Διδάκτορας Ιατρικής Σχολής

Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Πρόλογος

Η ιατρική είναι μία επιστήμη, η οποία στηρίζεται σε αντικειμενικές αξιώσεις, αν και κάποια από τα εργαλεία της είναι αποτέλεσμα της υποκειμενικής παρατήρησης. Κάποιοι μελετητές θεωρούν ότι η αντικειμενικότητα αυτή στην ιατρική είναι δυνατό να εκφραστεί με την εφαρμογή της στατιστικής στην κλινική πράξη. Παράλληλα, υπάρχουν άλλοι που υποστηρίζουν ότι ο τρόπος αυτός πραγμάτωσης της ιατρικής ανήκει πλέον στο παρελθόν και προωθούν την ατομικότητα. Ακόμη και ο τρόπος εφαρμογής της αντικειμενικής γνώσης, φέρει στοιχεία υποκειμενικότητας

Υποκειμενικότητα ορίζεται η ίδια άποψη ή οπτική στην αντιμετώπιση μίας έννοιας και μπορεί να είναι επίσης περιγραφή πράγματος, ιδέας, προσώπου και οτιδήποτε μπορεί να διαπραγματευτεί στην καθημερινότητα. Αυτή η οπτική σπάνια είναι αντικειμενική και για να συμβεί αυτό πρέπει να τηρούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Αντικειμενικότητα ορίζεται η αδιαμφισβήτητη θέση ενός ατόμου ή συνόλου ατόμων, η οποία πληρεί όρους που καθιστούν την περιγραφή ή την ανάλυσή της, σαν μια γενικά αποδεκτή θέση. Αν βρεθεί έστω και ένας που θα καταφέρει να αποδείξει με σαφέστατο προσδιορισμό ότι η θέση αυτή δε φέρει σταθερότητα, τότε μπορεί να συνεχίσει να αποτελεί αντικειμενικότητα, αλλά θα έχει κλονιστεί η βάση της υπό πραγμάτευση άποψης.

Η αντικειμενικότητα ορίζεται από λόγο ορθό και αδιαμφισβήτητο, με επιχειρήματα που να στέκουν και να τεκμηριώνουν. Οι φιλόσοφοι της αρχαίας Ελλάδας αναζητούσαν το σαφή προσδιορισμό, ενώ οι σοφιστές έπειθαν με την χρήση του θόλου του νου, μέσα από ένα σύμπλεγμα λόγου. Η πιο συνήθης τακτική πειθούς ήταν ο φαύλος κύκλος στον οποίο εισήγαγαν τον συνομιλητή με ταχύτητα για να μην προλαβαίνει να κατανοήσει την πλεκτάνη που όριζε αυτούς ως γνώστες και τους άλλους ως άσχετους επί του αντικειμένου διαπραγμάτευσης. Οι σοφιστές έχουν στόχο να αναδείξουν την εσωτερική ικανοποίηση του εγώ μέσα από την πειθώ που αναπτύσσουν. Κατά την αρχαιότητα οι φιλόσοφοι με οδηγό την ταπεινότητα με την οποία αποδέχονταν ότι έχουν μεγάλη άγνοια, έφταναν σε γνώσεις τις οποίες συνεχώς εμπλούτιζαν. Οι σοφιστές συχνά σταματούσαν την αναζήτηση της γνώσης αφού με την χρήση της ευφυΐας τους έπειθαν, σε αντίθεση με τους φιλοσόφους, οι οποίοι αναζητούσαν τη μία και μοναδική αλήθεια για κάθε έννοια.

Η αλήθεια είναι πάντα μία. Αν υπάρχουν διαφορετικές αλήθειες που δεν συμπληρώνουν η μία την άλλη τότε μπορεί η μία από τις δύο να είναι η πραγματική ή ακόμη και να είναι και οι δύο θεωρίες που ακούγονται, ψευδής. Η αλήθεια δεν μπορεί ποτέ να αναιρεθεί αν και μπορεί

να συμπληρώνεται. Για να φτάσει κάποιος στην αλήθεια απλά πρέπει να εντοπίζει το ψέμα και να το αφαιρεί χειρουργικά και με λεπτότητα, χωρίς να επηρεάσει άλλα στοιχεία.

Υποκειμενικότητα λοιπόν ορίζεται ως η ατομική οπτική στο υπό διαπραγμάτευση θέμα. Αποτελεί στοιχείο που εμπεριέχει το εγώ και όχι το εμείς αλλά αυτό δεν αποτελεί στοιχείο που ορίζει ότι η υποκειμενικότητα αυτή δεν μπορεί να είναι αντικειμενικότητα. Για να γίνει αντικειμενικότητα θα πρέπει να γίνει γενικά αποδεκτή. Ακόμη και αν γίνει γενικά αποδεκτή αυτό δεν ορίζει την αντικειμενικότητα, αλλά μία κατάσταση αντικειμενικότητας η οποία μόνο με την τεκμηρίωση θα επέλθει τελικά. Υπάρχουν πολλές υποκειμενικότητες οι οποίες ποτέ δεν μπορούν να γίνουν αντικειμενικότητες και αυτό γιατί εμπεριέχουν το στοιχείο των ατομικών αισθήσεων που ο κάθε ένας από εμάς έχει διαφορετικά ανεπτυγμένο. Βεβαιότατα μπορεί οι υποκειμενικότητες αυτές να είναι συντριπτικά αποδεκτές αλλά και πάλι δεν ορίζεται αντικειμενικότητα και αυτό γιατί δεν υπάρχει το στοιχείο εκείνο που ορίζει το ακατάρριπτο της μεταβολής αυτής της κατάστασης, αφού συχνά η αντίληψη μέσω μιας αίσθησης από αποδεκτή γίνεται μη αποδεκτή.

Για να φτάσει κάποιος στην αντικειμενικότητα πρέπει να υπάρχει τεκμηρίωση του αληθούς του υπό περιγραφή αντικειμένου και αυτή η τεκμηρίωση να μην αναιρεθεί ποτέ και από κανένα. Αν αναιρεθεί έστω και από έναν, τότε είναι εκ των πραγμάτων μία υποκειμενικότητα η οποία μένει ως αντικειμενικότητα μέχρι να διορθωθεί ακόμη και το παραμικρό λάθος. Αν έχει σαθρές ρίζες τότε είναι καλύτερα να οδεύσει στον οχετό και εκεί που είναι η θέση της θεωρίας ή περιγραφής του υλικού ή της έννοιας που διαπραγματεύτηκε. Η ουδέτερη παρατήρηση του φαινομένου και ο βιωματικός χαρακτήρας της έρευνας ο οποίος συνήθως γίνεται δια του στοχασμού, είναι αυτό που δίδασκε ο μεγάλος φιλόσοφος της αρχαιότητας, ο Επίκουρος. Για να οριστεί η αδρανής βίωση της παρατήρησης του φαινομένου πρέπει το άτομο να έχει φροντίσει και να έχει αποβάλλει κάθε τι εγωιστικό. Αν κυριαρχεί ο εγωισμός τότε είναι επόμενο η ανάλυση να οδηγήσει σε μια εγωιστική υποκειμενικότητα και ποτέ στην ζητούμενη αντικειμενικότητα. Αν ο εγωισμός ορίζει δόλο τότε το αποτέλεσμα είναι πονηρών σκοπών και έχει εξέλθει του δρόμου της αρετής, αφού έχει εισέλθει το στοιχείο της ιδιοτέλειας όπως συμβαίνει και στους σύγχρονους σοφιστές που νομίζουν ότι η σοφιστεία είναι και σοφία. Είναι μεν ευφυΐα, αλλά ποτέ σοφία. Η σοφία είναι αυτή που ορίζεται από το στοιχείο της αντικειμενικότητας. Συχνά για να οριστεί η αντικειμενικότητα χρειάζεται ο προσδιορισμός ενός σταθερού συστήματος αναφοράς. Το σύστημα αναφοράς ορίζει μία σταθερή η οποία είναι η ίδια για όλους τους παρατηρητές και έτσι ορίζεται μία αντικειμενικότητα επί του φαινομένου που μελετάται.

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	1
2. Ιστορία της υστεροσκόπησης.....	5
3. Ορμονική επίδραση στο ενδομήτριο.....	19
4. Αγγειογένεση.....	29
5. Μέθοδοι για τη διάγνωση και μελέτη της ενδομήτριας παθολογίας.....	37
6. Εξοπλισμός Υστεροσκόπησης.....	47
7. Τεχνική υστεροσκόπησης.....	65
8. Ενδείξεις-Αντενδείξεις-Επιπλοκές Υστεροσκόπησης.....	73
Ενδείξεις υστεροσκόπησης.....	73
Αντενδείξεις υστεροσκόπησης.....	82
Επιπλοκές υστεροσκόπησης.....	83
9. Αρχές της διάχυσης του φωτός στην ύλη-φασματοσκοπία.....	91
10. Διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης.....	109
11. Υστεροσκόπηση: Δυνατότητες και όρια.....	129
12. Εισαγωγή.....	139
13. Υλικό και μέθοδος.....	141
Σύστημα φασματοσκοπικής υστεροσκόπησης.....	141
Ερευνητικό πρωτόκολλο.....	143
Δημογραφικά στοιχεία γυναικών.....	145
14. Αποτελέσματα.....	147
Ταυτοποίηση του καταμήνιου κύκλου με υπερφασματική υστεροσκόπηση.....	147
Εφαρμογή της υπερφασματικής υστεροσκόπησης σε περιπτώσεις ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας (AUB).....	157
i. Πολύποδες.....	157
ii. Υποβλεννογόνιο ινομύωμα.....	164
iii. Ενδομητρίτιδα.....	166
iv. Υπερπλασία.....	169
v. Αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου.....	173
15. Συμπεράσματα.....	183

Περιεχόμενα Πινάκων

Πίνακας 2.1 Σημαντικοί σταθμοί στην εξέλιξη της υστεροσκόπησης.	13
Πίνακας 10.1 Το σύνολο των εργασιών που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη.	112
Πίνακας 10.2 Ευαισθησία για τον καρκίνο του ενδομητρίου.	113
Πίνακας 10.3 Ειδικότητα για τον καρκίνο του ενδομητρίου.....	114
Πίνακας 10.4 Ευαισθησία για την υπερπλασία του ενδομητρίου.	116
Πίνακας 10.5 Ειδικότητα για την υπερπλασία του ενδομητρίου.	117
Πίνακας 10.6 Ευαισθησία για τους πολύποδες του ενδομητρίου.....	119
Πίνακας 10.7 Ειδικότητα για τους πολύποδες του ενδομητρίου.....	120
Πίνακας 10.8 Ευαισθησία για τα υποβλεννογόνια ινομύωματα.	121
Πίνακας 10.9 Ειδικότητα για τα υποβλενογόνια ινομύωματα.....	122
Πίνακας 14.1 Μελέτη του φυσιολογικού ενδομητρίου.	157
Πίνακας 14.2 Αποτελέσματα περιπτώσεων AUB.	174

Περιεχόμενα Εικόνων

Εικόνα 2.1 Υστεροσκόπιο του Bozzini	6
Εικόνα 2.2 Υστεροσκόπιο Pantaleoni	8
Εικόνα 2.3 Εικόνες από το βιβλίο του Clado	9
Εικόνα 9.1 Απορρόφηση του φωτός σε διάφορα μήκη κύματος	92
Εικόνα 9.2 Υπερφασματική και πολυφασματική απεικόνιση.....	96
Εικόνα 9.3 (α) Τυπική διάταξη ενός συστήματος συνεστιακής απεικόνισης (LS) οπτική πηγή, (BS) beam splitting element, (L) εστιακός φακός, (SMP) δείγμα, (PHD) φωτοανιχνευτής. (β) Ενδοσκοπική πτυχή της γαστρικής εντερικής μεταπλασίας.....	101
Εικόνα 9.4 Γραφική αναπαράσταση ενός φασματικού κύβου	102
Εικόνα 9.5 Χρωματική απεικόνιση	104
Εικόνα 13.1 Σύστημα φασματοσκοπική υστεροσκόπησης	141
Εικόνα 13.2 Γεωμετρική αναπαράσταση 3 εικονοστοιχείων	143
Εικόνα 14.1 Φυσιολογικό ενδομήτριο στις φάσεις του κύκλου.....	152
Εικόνα 14.2 Πρώιμη παραγωγική φάση.....	153
Εικόνα 14.3 Πρώιμη παραγωγική φάση.....	153
Εικόνα 14.4 Πρώιμη παραγωγική φάση.....	154
Εικόνα 14.5 Όψιμη παραγωγική φάση.....	154
Εικόνα 14.6 Όψιμη παραγωγική φάση.....	154
Εικόνα 14.7 Όψιμη παραγωγική φάση.....	155
Εικόνα 14.8 Ωορρηξία.....	155
Εικόνα 14.9 Ωορρηξία.....	155
Εικόνα 14.10 Πρώιμη εκκριτική φάση.....	156

Εικόνα 14.11 Όψιμη εκκριτική φάση.....	156
Εικόνα 14.12 Λειτουργικός πολύποδας οπίσθιου τοιχώματος.....	161
Εικόνα 14.13 Λειτουργικός πολύποδας ευρείας βάσης.....	162
Εικόνα 14.14 Λειτουργικός πολύποδας πυθμένα της μήτρας	162
Εικόνα 14.15 Μη λειτουργικός πολύποδας αριστερού πλάγιου τοιχώματος	162
Εικόνα 14.16 Μη λειτουργικός μισχωτός πολύποδας δεξιού πλάγιου τοιχώματος	163
Εικόνα 14.17 Μη λειτουργικός πολύποδας ευρείας βάσης οπίσθιου τοιχώματος	163
Εικόνα 14.18 Μη λειτουργικός πολύποδας πρόσθιου τοιχώματος ευρείας βάσης	163
Εικόνα 14.19 Μη λειτουργικός πολύποδας πρόσθιου τοιχώματος	164
Εικόνα 14.20 Υποβλεννογόνιο ινομόωμα	166
Εικόνα 14.21 Ενδομητρίτιδα.....	168
Εικόνα 14.22 Ενδομητρίτιδα.....	168
Εικόνα 14.23 Ενδομητρίτιδα.....	168
Εικόνα 14.24 Ενδομητρίτιδα.....	169
Εικόνα 14.25 Ενδομητρίτιδα.....	172
Εικόνα 14.26 Σύνθετη άτυπη υπερπλασία	172
Εικόνα 14.27 Σύνθετη άτυπη υπερπλασία	172
Εικόνα 14.28 Αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου	174

1. Εισαγωγή

Κατά καιρούς έχουν αναπτυχθεί πολλοί και διαφορετικοί τρόποι μελέτης της ενδομητρικής κοιλότητας. Η υστεροσκόπηση είναι μία μέθοδος η οποία επιτρέπει τη μελέτη του εσωτερικού της μήτρας υπό άμεση όραση με τη βοήθεια ειδικού εξοπλισμού. Κατά την υστεροσκοπική εξέταση η ενδομητρική κοιλότητα διατείνεται με τη χρήση ειδικών μέσων διάτασης υγρών ή αερίων. Στη συνέχεια επισκοπείται η κοιλότητα της μήτρας με τη βοήθεια ειδικής κάμερας, η οποία είναι κατάλληλα εφαρμοσμένη στο υστεροσκόπιο.

Η πρώτη προσπάθεια δημιουργίας ενός υστεροσκοπίου όμοιου με αυτό που γνωρίζουμε σήμερα έγινε από τον Philip Bozzini (1773-1809). Η εξωτερική περιγραφή και η μορφή του εργαλείου δημοσιεύτηκε το 1807. Η ιατρική Ακαδημία της Βιέννης θεώρησε την ανακάλυψη του Bozzini «παιχνίδι» και ανέστειλε όλες τις έρευνές του. Θύμα του επιστημονικού ανταγωνισμού και κάποιων οπισθοδρομικών απόψεων της εποχής ο Bozzini πέθανε σε ηλικία 35 ετών από τυφοειδή πυρετό. Η υστεροσκόπηση, λοιπόν, ήταν ιδιαίτερα νεωτεριστική για την εποχή εκείνη, όπως και για αρκετά ακόμη χρόνια. Αργότερα ακολούθησαν κι άλλοι ερευνητές οι οποίοι προσπάθησαν να βελτιώσουν τον εξοπλισμό της υστεροσκοπικής εξέτασης και να προσφέρουν στις ασθενείς τους υστεροσκοπική διάγνωση και θεραπεία. Σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της υστεροσκόπησης διαδραμάτισε και ένας Έλληνας της διασποράς, ο Clado, ο οποίος ζούσε και δραστηριοποιούνταν επαγγελματικά στη Γαλλία, είχε όμως ελληνική καταγωγή. Η μεγαλύτερη πρόοδος σχετικά με την υστεροσκόπηση πραγματοποιήθηκε την προηγούμενη δεκαετία. Έτσι, έχει καθιερωθεί η υστεροσκόπηση πλέον σαν μία διαγνωστική μέθοδος πρώτης «γραμμής».

Η υστεροσκόπηση απαιτεί ειδικό εξοπλισμό. Σήμερα, είναι δυνατή η διαγνωστική υστεροσκόπηση σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου, χωρίς τη χρήση αναλγητικών ή ακόμη και αναισθητικών φαρμάκων και χωρίς να είναι απαραίτητη η διάταση του ενδοτραχηλικού καναλιού. Για την πραγματοποίηση της μεθόδου απαιτείται ο υστεροσκοπικός πύργος, ο οποίος αποτελείται από ένα σύστημα καταγραφής της εικόνας και ένα σύστημα παροχής των μέσων διάτασης. Το σύστημα καταγραφής της εικόνας διακρίνεται σε τρία τμήματα, την οθόνη, την κάμερα και την πηγή φωτισμού. Τα συστήματα παροχής των μέσων διάτασης είναι διαφορετικά για το CO₂ και διαφορετικά για τα υγρά μέσα διάτασης.

Η επιτυχία ή μη της υστεροσκοπικής εξέτασης εξαρτάται από την καλή γνώση του εξοπλισμού, αλλά και από τη γνώση και εφαρμογή των διαφόρων τεχνικών της

υστεροσκοπησης. Υπάρχει η κλασική υστεροσκοπηση και η ατραυματική μέθοδος (Vaginoscopic approach). Η κλασική υστεροσκοπική τεχνική απαιτεί την εφαρμογή του μητροσκοπίου του Sims και συχνά μονοδοντωτής λαβίδας για σύλληψη και έλξη του εξωτραχήλου. Με την ατραυματική τεχνική (Vaginoscopic Approach) η εισαγωγή του υστεροσκοπίου επιχειρείται χωρίς τη χρήση μητροσκοπίου και λαβίδας. Με αυτό τον τρόπο διατείνονται τα κολπικά τοιχώματα και είναι δυνατή η επισκόπηση του κολπικού επιθηλίου, διακρίνεται το έξω τραχηλικό στόμιο και μειώνεται το άγχος και ο πόνος των ασθενών. Υπάρχουν κι άλλες τεχνικές υστεροσκοπησης, όπως είναι η υστεροσκοπηση εξ επαφής και η μικροκολποϋστεροσκοπηση, οι οποίες δεν έχουν βρει ευρεία αποδοχή.

Η κύρια ένδειξη της υστεροσκοπησης είναι η διερεύνηση των αιτιών της ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας και της υπογονιμότητας. Η υστεροσκοπηση δίνει τη δυνατότητα άμεσης επισκόπησης της ενδομητρικής κοιλότητας και της λήψης βιοψιών υπό άμεση όραση. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατό να διαπιστωθεί η παρουσία κάποιας παθολογίας της ενδομητρικής κοιλότητας, όπως οι ενδομητρικοί πολύποδες, τα υποβλεννογόνια ινομύωματα, η υπερπλασία του ενδομητρίου, ο καρκίνος, ενώ εξ αποκλεισμού όταν δεν ανευρίσκονται κάποια από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι τα αίτια της ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας είναι ορμονικά. Παράλληλα, με την υστεροσκοπηση αναγνωρίζονται οι ανωμαλίες διάπλασης της μήτρας.

Ενώ οι ενδείξεις της υστεροσκοπησης με τη διαρκώς αναπτυσσόμενη τεχνολογία διευρύνονται οι αντενδείξεις εφαρμογής της μεθόδου παραμένουν ίδιες. Οι απόλυτες αντενδείξεις είναι λίγες. Πρώτα από όλα απόλυτη αντένδειξη της υστεροσκοπησης αποτελεί η κύηση και η πυελική φλεγμονώδης νόσος. Η διαγνωστική υστεροσκοπηση είναι αδύνατο να πραγματοποιηθεί παράλληλα με σοβαρή ενδομητρική αιμορραγία, αφού το αίμα απορροφά το φως και δεν είναι δυνατή η μελέτη της ενδομητρικής κοιλότητας. Σχετικές αντενδείξεις της υστεροσκοπησης αποτελούν το αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου, η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στη μήτρα, η σοβαρή στένωση του τραχηλικού καναλιού και γνωστή ευαισθησία της ασθενούς στο μέσο διάτασης.

Παρόλα αυτά, η υστεροσκοπηση μπορεί να συνοδευτεί με επιπλοκές, κάποιες επικίνδυνες και κάποιες όχι για τη ζωή της ασθενούς. Οι επιπλοκές σχετίζονται με τις ικανότητες του υστεροσκοπίου και την ορθή ή μη χρήση του εξοπλισμού ή με τα μέσα διάτασης της ενδομήτριας κοιλότητας. Οι τελευταίες είναι πιο επικίνδυνες και επιβάλλεται να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται άμεσα.

Υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία πολλές μελέτες που αναφέρονται στη διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης σε σχέση με την ενδομήτρια παθολογία. Οι μελέτες αυτές έχουν μεγάλη ετερογένεια και είναι δύσκολο να αναλυθούν στο σύνολό τους. Παρόλα αυτά, γίνεται σαφές ότι η ακρίβεια της υστεροσκόπησης ανέρχεται περίπου στο 90%, όσον αφορά την αναγνώριση καλά περιγεγραμμένων αλλοιώσεων του ενδομητρίου. Όταν συνδυάζεται με τη λήψη οπτικών βιοψιών η ακρίβειά της ανέρχεται στο 98%. Η υστεροσκόπηση δεν αποτελεί όμως απόλυτη διαγνωστική μέθοδο, αφού σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο υστεροσκόπος, η εκπαίδευση και η ικανότητά του, αλλά και η επίδραση του φωτός στους διάφορους ιστούς και τα αγγεία. Πρόκειται εξαρχής για μία υποκειμενική μέθοδο, η οποία όπως κάθε κλινική μακροσκοπική μέθοδος έχει τα όριά της. Έτσι, είναι δύσκολο να αξιολογηθούν περιπτώσεις αδενομύωσης, το βάθος διήθησης του αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου ή το πραγματικό μέγεθος ενός υποβλεννογόνιου ινομυώματος. Επίσης, δίνεται η δυνατότητα αναγνώρισης των άγνωστης κλινικής σημασίας υστεροσκοπικών αλλοιώσεων, οι οποίες είναι αναγκαίο να ταυτοποιηθούν και να αξιολογηθούν. Για τους λόγους αυτούς, έχουν γίνει μία σειρά από προσπάθειες στηριζόμενες κυρίως στις ιδιότητες του φωτός και την επίδρασή τους στην ύλη.

Αναγνωρίζοντας την αναγκαιότητα επίλυσης των ορίων της υστεροσκόπησης, της μείωσης της υποκειμενικότητας της μεθόδου και της ανάπτυξης μίας αντικειμενικότερης, έχει γίνει μία καινοτόμος μελέτη πάνω στις φασματοσκοπικές ιδιότητες του ενδομητρικού ιστού, η οποία κεφαλαιοποιεί τα εντυπωσιακά επιτεύγματα της οπτο-ηλεκτρονικής τεχνολογίας και της βιοφωτονικής. Η νέα αυτή μέθοδος στηρίζεται στη μελέτη της αντίδρασης του ενδομητρίου σε διάφορα μήκη κύματος του φωτός, με απώτερο σκοπό να αναγνωριστούν οι δομικές μεταβολές του ιστού και να εκφραστούν αυτόματα με τη βοήθεια ενός ψευδοχρωματικού χάρτη. Ο τελευταίος μπορεί να υπερτίθεται της έγχρωμης συμβατικής υστεροσκοπικής εικόνας του ιστού οριοθετώντας έτσι τη βλάβη. Τα χρώματα-κώδικες του χάρτη αποτελούν οδηγό για τον εντοπισμό υποκλινικών αλλοιώσεων, την *in vivo* διαβάθμισή τους και τη λήψη καθοδηγούμενων βιοψιών. Με την προαναφερόμενη μεθοδολογία επιτυγχάνεται η ταχύτατη απεικόνιση σε μια σειρά από φασματικές περιοχές του ορατού και του μη ορατού μέρους του φάσματος, η μέτρηση των φασματικών χαρακτηριστικών του ιστού σε κάθε εικονοστοιχείο και η συλλογή άνω των 2 εκατομμυρίων φασμάτων, κάθε ένα από τα οποία μεταφέρει πληροφορίες για τη μικρο-δομή του ιστού και τις μη ορατές/υποκλινικές παθολογικές αλλοιώσεις του ενδομητρίου. Η νέα αυτή μέθοδος είναι εφικτή σε πραγματικό χρόνο, δρώντας επικουρικά στην εκτίμηση του υστεροσκόπου, προσφέροντάς του δεδομένα για την ποιότητα των ενδομητρικών ιστών.

Παράλληλα στο πλαίσιο της μελέτης αυτής έχει δημιουργηθεί ένα σύστημα χαρτογράφησης των αγγείων του ενδομητρίου, το οποίο στοχεύει στον αυτόματο διαχωρισμό των παθολογικών καταστάσεων με τη χρήση τεχνικών ψηφιακής επεξεργασίας εικόνων. Το σύστημα εξάγει ποσοτικούς δείκτες από τις υστεροσκοπικές εικόνες στοχεύοντας στην ποσοτική περιγραφή της μεταβολής της μορφολογίας και της υφής των αγγείων μέσα από τη μελέτη των χαρακτηριστικών των αγγείων και της υφής της εικόνας. Έτσι προκύπτει ένα αυτοματοποιημένο σύστημα, το οποίο κατατάσσει την πληροφορία που προσφέρει η κάθε εικόνα σε κατηγορίες, ανάλογα με την παθολογική κατάσταση του ενδομητρίου.

Παρακάτω θα αναφερθούν με λεπτομέρειες οι προαναφερόμενες πληροφορίες, θα αναλυθούν οι νέες μέθοδοι διαγνωστικής υστεροσκόπησης και θα αναφερθούν τα αποτελέσματά τους. Απώτερος σκοπός της μελέτης αυτής είναι η μείωση της υποκειμενικότητας και η βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας της υστεροσκόπησης μέσα από τη μελέτη των δομικών μεταβολών των ιστών και την αλληλεπίδρασή τους με το φως. Παράλληλα, η μελέτη αποσκοπεί στην ανάδειξη αυτοματοποιημένου συστήματος κατάταξης της υστεροσκοπικής πληροφορίας.

2. Ιστορία της υστεροσκόπησης

Η ανθρώπινη φύση αποτελούσε από την αρχαιότητα ένα μεγάλο ερωτηματικό για τους επιστήμονες της κάθε εποχής. Οι πρώτες αναφορές για τη μελέτη του ανθρώπινου σώματος έγιναν από τους ιπποκρατικούς του 5^{ου} αιώνα π.Χ., οι οποίοι επηρεάστηκαν από την ανατομία των ζώων. Ο Αριστοτέλης κατόρθωσε να δημιουργήσει σκίτσα προσεγγίζοντας την ανατομία των θηλαστικών. Τα επόμενα χρόνια η Αλεξάνδρεια αποτέλεσε πολιτιστικό κέντρο, γεγονός που συνέβαλε στη βελτίωση της γνώσης επί του γυναικείου συστήματος, με κύριους εκπροσώπους τον Herophilus και το Rufus. Ο Πρώτος αναγνώρισε τις σάλπιγγες και ο δεύτερος προσδιόρισε το σχήμα της μήτρας ως «κυπελλοειδές δοχείο». Παράλληλα, την ίδια χρονική περίοδο ο Σωρανός αναγνώρισε τις ωοθήκες. Ακολούθησε ο Γαληνός, ο οποίος έθεσε τις βάσεις για την ανατομία και τη φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού, αν και διατήρησε την άποψη της διαμερισματοποιημένης μήτρας, επηρεαζόμενος από τη μελέτη του πάνω στους πιθήκους.

Κατόπιν, ακολούθησε η εποχή του Μεσαίωνα. Την περίοδο αυτή, κυριάρχησε ο σκοταδισμός και η στασιμότητα σε όλους τους τομείς του πολιτισμού, όπως έγινε και με την ιατρική, αφού απαγορεύτηκε η κάθε προσπάθεια μελέτης του ανθρώπινου σώματος. Οι μόνες προσπάθειες που συνεχίστηκαν ήταν στο Solerno της Σικελίας.

Αξιολογώντας την ιστορία της ιατρικής επιστήμης και τη γνώση που προσέφερε η κάθε εποχή στην ανθρωπότητα, καταλήγει κάποιος στο συμπέρασμα πως η περίοδος της Αναγέννησης διαδραμάτισε τον πιο ουσιαστικό ρόλο. Πολλοί είναι οι επιστήμονες της περιόδου αυτής που ασχολήθηκαν με το ανθρώπινο σώμα.

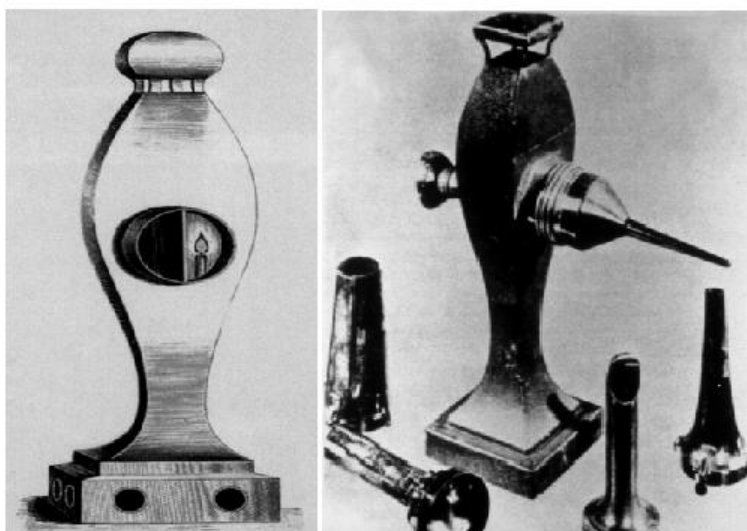
Ο Mondino dei Luzzi έγραψε ένα βιβλίο για το αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας, παρουσιάζοντάς το σχεδόν όπως το ξέρουμε σήμερα. Το ιδιοφυές πνεύμα του Leonardo da Vinci, ασχολήθηκε και με αυτό τον τομέα, αναγνώρισε και απεικόνισε τις ωοθήκες, τις σάλπιγγες, τους αντίστοιχους συνδέσμους, ενώ είναι αυτός που για πρώτη φορά απεικόνισε τη μήτρα λοβώδη με μία συνεχή κοιλότητα και όχι υποδιαιρούμενη. Ακολούθησαν και άλλοι που υποστήριξαν πως η μήτρα φυσιολογικά αποτελείται από μία κοιλότητα, όπως ο Berengario da Carpi, ο Vesalius και οι μαθητές του¹.

Οι επιστήμονες της κάθε εποχής, στην προσπάθειά τους να αποδείξουν τις θεωρίες τους ασχολήθηκαν με μεθόδους ενδοσκόπησης. Οι πρώτες αναφορές έγιναν από τον Ιπποκράτη τον Κώο, τον πατέρα της ιατρικής, ο οποίος στο έργο του «περί συριγγίων» περιγράφει το

αρχέγονο ορθοσκόπιο και το ονομάζει «κατοπτήρα». Παρόμοια ενδοσκόπια βρέθηκαν στα ερείπια της αρχαίας Πομπηίας². Την ίδια χρονολογικά περίοδο απεικονίζεται η θέση εξέτασης του ασθενούς σε αιγυπτιακό σφαγιδόλιθο, η οποία είναι όμοια με τη θέση κατά την ορθοσιγμοειδοσκόπηση. Ο Ταμούδ (200 πΧ) περιγράφει ένα μολυβένιο σωλήνα, με ξύλινη παροχέτευση που τοποθετούνταν στον κόλπο, ώστε να διαπιστωθεί αν η αιμορραγία προερχόταν από τον κόλπο ή τη μήτρα, γεγονός που επιβεβαιώνει πιθανώς την πρώτη προσπάθεια υστεροσκόπησης. Σύμφωνα πάντα με αναφορές, ο Άραβας γιατρός Abulkasim (912-1013 πΧ) χρησιμοποίησε καθρέφτη για να ρίξει φως στον κοιλικό σωλήνα, προκειμένου να τον εξετάσει.

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι από την αρχαιότητα ακόμη οι επιστήμονες προσπαθούσαν με τα μέσα που είχαν στη διάθεσή τους να ανακαλύψουν το εσωτερικό των κοίλων οργάνων, όπως του εντέρου και της μήτρας.

Η πρώτη προσπάθεια δημιουργίας ενός υστεροσκοπίου όμοιου με αυτό που γνωρίζουμε σήμερα έγινε από τον Philip Bozzini (1773-1809). Αυτός επινόησε ένα εργαλείο για να φωτίσει τις εσωτερικές κοιλότητες του σώματος και να επιτρέψει την εκτίμησή τους³. Το εργαλείο αυτό ήταν ένας σωλήνας, ο οποίος χωριζόταν με ένα κάθετο διάφραγμα στη μέση και μέσω ενός κοίλου καθρέφτη επέτρεπε τη μετάδοση εξωτερικού φωτισμού μέσα στις κοιλότητες στις οποίες εισερχόταν (Εικόνα 2.1).



Εικόνα 2.1 Υστεροσκόπιο του Bozzini

Σύμφωνα με τον Bozzini το εργαλείο αυτό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για σωματικές κοιλότητες με φυσικές εισόδους, όπως το στόμα, τη μύτη, τα αυτιά, τον κόλπο, τον τράχηλο,

τη μήτρα, την ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη. Ο ίδιος δεν επιχείρησε υστεροσκόπηση, σε αντίθεση με τους μεταγενέστερους του ερευνητές, οι οποίοι το χρησιμοποίησαν για να εξετάσουν το έντερο και τη μήτρα. Το 1805 πραγματοποιήθηκε η πρώτη δημοσίευση σε γερμανική εφημερίδα της Φραγκφούρτης για την κατασκευή αυτού του εξαρτήματος που έκανε δυνατή την επισκόπηση εσωτερικών κοιλιοτήτων του ανθρώπινου σώματος. Η εξωτερική περιγραφή και η μορφή του εργαλείου δημοσιεύτηκε το 1807⁴.

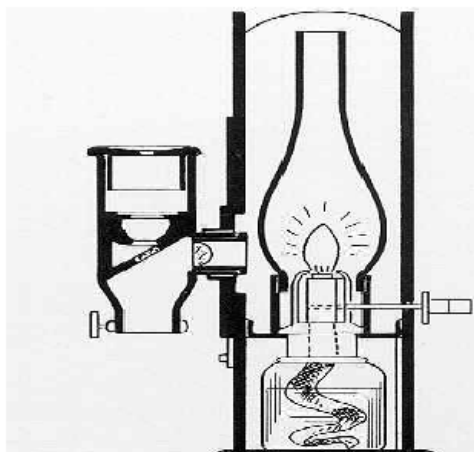
Το 1853, ο Desormeaux, σχεδίασε το πρώτο πραγματικά λειτουργικό κυστεοσκόπιο και το παρουσίασε στη γαλλική Ακαδημία την ίδια χρονιά^{3,5}. Η είσοδος του οργάνου πραγματοποιούνταν κατόπιν κεντρικής διάτρησης της κύστης, ενώ το φως προερχόταν από μία λάμπα αλκαλικής τερεβινθίνης και επεκτεινόταν μέχρι τα μισά του σωλήνα του κυστεοσκοπίου. Εκεί προσέπιπτε σε ένα κοίλο καθρέφτη και αντανάκλούσε εντός της ουροδόχου κύστης. Με τον τρόπο αυτό κατόπιν πλήρωσης της κύστης με υγρό παρατηρούνταν το εσωτερικό της κύστης μέσω ενός φακού που ήταν στερεωμένος στην άκρη του ενδοσκοπίου. Ταυτόχρονα μέσω μιας ετερόπλευρης διόδου ήταν δυνατή η είσοδος και άλλων εξαρτημάτων.

Δώδεκα χρόνια αργότερα, στο Δουβλίνο, ο Cruise⁶ τροποποίησε το ενδοσκόπιο του Desormeaux, αλλάζοντας την πηγή φωτισμού σε λυχνία πετρελαίου με μικρή ποσότητα διαλυμένης καμφοράς, προσθέτοντας ένα γυαλί για να συγκρατεί τον καπνό.

Ο Pantaleoni^{3,7} το 1869 πραγματοποίησε την πρώτη υστεροσκόπηση σε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα με ενδομήτρια αιμορραγία, χρησιμοποιώντας το υστεροσκόπιο στην Εικόνα 2.2. Δάσκαλος του Pantaleoni στην υστεροσκόπηση ήταν ο Cruise. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης διαπιστώθηκε η παρουσία ενός ενδομητρικού πολύποδα, ο οποίος και καυτηριάστηκε με νιτρικό άργυρο υπό υστεροσκοπική καθοδήγηση. Τρία χρόνια νωρίτερα ο Pantaleoni είχε χρησιμοποιήσει το ίδιο εργαλείο, προκειμένου να μελετήσει τις ρινικές χοάνες και να θεραπεύσει πολύποδες με τον ίδιο τρόπο. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι ο Pantaleoni ήταν ο πρώτος που κατάφερε να καυτηριάσει ενδομητρικό πολύποδα με τη χρήση νιτρικού αργύρου. Πολλοί ήταν οι επικριτές της τεχνικής αυτής, οι οποίοι υποστήριζαν πως το ίδιο θα μπορούσε να επιτευχθεί με δακτυλική εξέταση και διαστολή του τραχηλικού στομίου. Παρόλα αυτά θα απαιτούνταν διπλάσιου εύρους διαστολή, ενώ η ταυτόχρονη θεραπεία θα ήταν αδύνατη.

Στα χρόνια που ακολούθησαν πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να προσφέρουν στις ασθενείς τους υστεροσκοπική διάγνωση και θεραπεία. Η προσπάθεια αυτή δεν ήταν πάντα επιτυχής, αφού υπήρχαν αρκετές δυσκολίες. Πρώτα από όλα έπρεπε να λυθεί το πρόβλημα τις

υπερθέρμανσης της ενδομήτριας κοιλότητας. Επίσης, τα υστεροσκόπια ήταν μεγάλης διαμέτρου (8-10 έως και 20mm), οπότε η εξέταση δεν ήταν ικανοποιητικά ανεκτή από τις ασθενείς, ενώ σημαντικό πρόβλημα ήταν και η επιλογή του διατατικού μέσου, αφού η σχισμοειδής ανατομική διαμόρφωση της μήτρας καθιστά δυσχερή την επισκόπησή της.

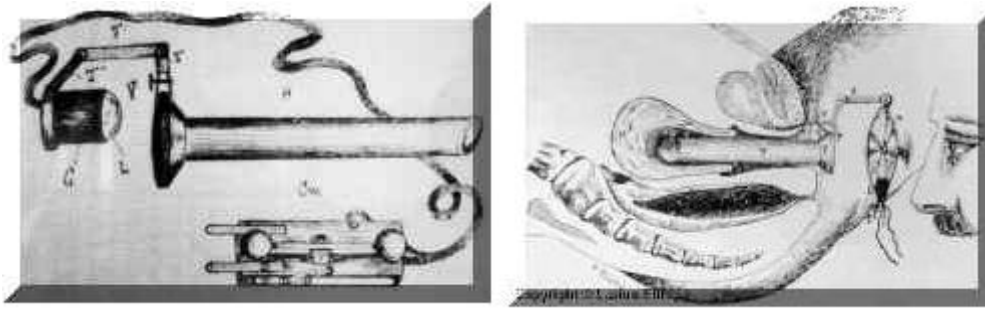


Εικόνα 2.2 Υστεροσκόπιο Pantaleoni

Ο Nitze⁸ το 1879 χρησιμοποίησε το δικό του κυστεοσκόπιο με περιφερικό φωτισμό, ο οποίος μεταδιδόταν από ένα βρόγχο πλατίνας που ψυχόταν διαρκώς με υγρό που άρδευε το ενδοσκόπιο. Η κυστεοσκόπηση ήταν πιο εύκολη πρακτικά από την υστεροσκόπηση γιατί η κύστη έχει λεπτά τοιχώματα και δεν απαιτούσε μεγάλες πιέσεις προκειμένου να διαταθεί και ακόμα τα τοιχώματά της δεν αιμορραγούσαν κατόπιν επαφής με το ενδοσκόπιο. Τέτοια προβλήματα αντιμετώπισαν πολλοί ερευνητές, όπως οι Blondel^{3,9} (Γαλλία,1893), Morris¹⁰ (Αμερική,1894), Bumm¹¹ (Γερμανία 1895), κυρίως λόγω της αιμορραγίας και της βλέννης που κάλυπτε το τραχηλικό κανάλι.

Το πρώτο βιβλίο που αφορούσε την υστεροσκόπηση δημοσιεύτηκε το 1898 από τους Duplay και Clado¹². Ο Clado εργαζόταν στη Γαλλία, είχε όμως ελληνική καταγωγή. Το βιβλίο περιείχε 28 φωτογραφίες των εξαρτημάτων, περιέγραφε την τεχνική και την εφαρμογή της υστεροσκόπησης σε 28 γυναίκες (Εικόνα 2.3).

Ο Heinberg¹³ από τη Φιλαδέλφεια παρουσίασε το 1914 ένα υστεροσκόπιο με υγρό μέσο διάτασης της ενδομήτριας κοιλότητας, το οποίο παρείχε καλή ορατότητα και μείωνε την αιμορραγία.



Εικόνα 2.3 Εικόνες από το βιβλίο του Clado

Τα πρώτα ενδοσκόπια που χρησιμοποιήθηκαν στην υστεροσκόπηση ήταν απλοί κυλινδρικοί σωλήνες, οι οποίοι προκαλούσαν αιμορραγία κατά την επαφή τους με το ενδομήτριο. Ο Charles David^{1,14}, το 1907, επένδυσε την άκρη του υστεροσκοπίου με γυαλί. Αυτό απώθησε το αίμα και δεν επέτρεπε την είσοδό του εντός του ενδοσκοπίου, με αποτέλεσμα την καλύτερη επισκόπηση της ενδομητριακής κοιλότητας. Κατά συνέπεια εφάρμοσε μία εξ επαφής υστεροσκόπηση. Ο τρόπος αυτός διαφέρει από την κλασική υστεροσκόπηση αφού δεν είναι απαραίτητη η διάταση της ενδομητριακής κοιλότητας, ενώ η εικόνα που προσφέρει προκύπτει κατόπιν άμεσης επαφής του υστεροσκοπίου με την επιφάνεια του ενδομητρίου. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα επικρατούσε η άποψη περί διασποράς της φλεγμονής με τη χρησιμοποίηση διατατικών μέσων. Έτσι η εξ επαφής υστεροσκόπηση έδωσε ώθηση για την εξέταση της ενδομητριακής κοιλότητας και από άλλους ερευνητές, καθώς απλοποιούνταν η τεχνική και αποφεύγονταν η επιπλοκή αυτή. Εκείνη την εποχή βέβαια η εξέταση γινόταν είτε κατόπιν τοκετού είτε μετά από θεραπευτική ή διαγνωστική απόξεση.

Τα επόμενα χρόνια πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να τροποποιήσουν το υστεροσκόπιο που χρησιμοποιούσε ο David, με κύριο σκοπό τη μεγέθυνση της υστεροσκοπικής εικόνας και την έναρξη εφαρμογής της υστεροσκόπησης. Αυτοί ήταν οι Palmer (1942)^{15,16}, Norment (1947)^{17,18}, Marleschki (1966)¹⁹, Parent (1974)²⁰, Hamou (1980)^{21,22}.

Η εξ' επαφής υστεροσκόπηση παρείχε το πλεονέκτημα απλούστευσης της τεχνικής αλλά δεν μπορούσε να έχει την ευκρίνεια και τη δυνατότητα εκτίμησης όλης της ενδομητριακής κοιλότητας όπως η κλασική πανοραμική υστεροσκόπηση. Συνέπεια αυτού ήταν ο περιορισμός των ενδείξεων για την εφαρμογή της στην εξέταση περιοχών του ενδοτραχήλου καθώς και ύποπτων, εντοπισμένων με πανοραμική υστεροσκόπηση, περιοχών του ενδομητρίου. Επίσης με το υστεροσκόπιο που χρησιμοποιείται δεν μπορεί να επιχειρηθεί οποιαδήποτε επέμβαση και η χρήση της περιορίζεται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς. Στις μέρες μας χρησιμοποιείται κυρίως για εκτίμηση της αγγείωσης του ενδομητρίου.

Κάποιοι ερευνητές χρησιμοποίησαν μπαλόνι προκειμένου να επιτύχουν τη διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας. Οι πρώτοι ερευνητές που χρησιμοποίησαν αυτή τη μέθοδο ήταν οι Norment²³, Wulfsohn(1958)²⁴ και ο Bank(1960)²⁵. Η επισκόπηση της ενδομητρικής κοιλότητας πραγματοποιούνταν μέσω ενός διαφανούς μπαλονιού από καουτσούκ, το οποίο προσαρμοζόταν στην άκρη του υστεροσκοπίου και διατεινόταν. Αργότερα το υλικό αυτό αντικαταστάθηκε από πλαστικό, το οποίο ήταν πιο διαυγές και ανθεκτικό στη ρήξη. Ο Silander(1962) διέδωσε τη μέθοδο της υστεροσκόπησης με μπαλόνι, χρησιμοποιώντας ένα υστεροσκόπιο με εξωτερική διάμετρο 7mm, που έφερε στο άκρο του ένα ελαστικό μπαλόνι^{3,26}. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση και εντόπιση του καρκίνου του ενδομητρίου, αφού με την αποφυγή των διάφορων διατακτικών μέσων αποφεύγονταν η διασπορά των καρκινικών κυττάρων από τους ωαγωγούς και κατά συνέπεια η επέκταση του καρκίνου εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας²⁷. Ταυτόχρονα επέτρεπε την πανοραμική εικόνα όλης της ενδομήτριας κοιλότητας, ενώ με την πίεση που ασκούνταν στο ενδομήτριο δεν επιτρεπόταν η αιμορραγία στην εξεταζόμενη περιοχή. Τα πρώτα, λοιπόν, χρόνια της εφαρμογής της θεωρήθηκε ότι ήταν μία ιδανική μέθοδος, κάτι μεταξύ της κλασικής υστεροσκόπησης και της υστεροσκόπησης εξ επαφής.

Από την άλλη πλευρά, η μεγάλη πίεση που ασκούνταν στο ενδομήτριο λόγω της διάτασης του μπαλονιού, είχε σαν αποτέλεσμα την αλλοίωση της εικόνας και της τοπογραφίας του. Επίσης δεν υπήρχε δυνατότητα ταυτόχρονης λήψης βιοψιών ή και κάποιας άλλης επεμβατικής πράξης. Για τους λόγους αυτούς η μέθοδος αυτή τελικά εγκαταλείφθηκε. Εκτός από τους προαναφερόμενους ο Lyon(1964)²⁸ και ο Gutenberg(1972)²⁷ περιέγραψαν με κάθε λεπτομέρεια τη χρήση αυτού του υστεροσκοπίου.

Από πολύ νωρίς έγινε κατανοητό ότι ένα από τα σημαντικά στοιχεία που εξασφαλίζουν την επιτυχία ή μη της υστεροσκόπησης είναι η χρήση του κατάλληλου διατακτικού μέσου. Το 1925 ο Rubin ανακοίνωσε τα αποτελέσματα της δουλειάς του κατόπιν χρήσης του CO₂ ως διατακτικό μέσο. Λίγα χρόνια αργότερα ο Gaus το 1828 χρησιμοποίησε το φυσιολογικό ορό για τη διάταση της ενδομήτριας κοιλότητας, ενώ ταυτόχρονα προσδιόρισε με ακρίβεια την πίεση που απαιτείται να επικρατεί εντός της μήτρας, ώστε να διασφαλίζεται τόσο η καλή ορατότητα, όσο και το καλώς έχειν της ασθενούς. Από τον Gaus προέρχονται και οι πρώτες υστεροσκοπικές εικόνες που έχουμε. Το 1970 οι Edstrom και Fernstrom χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά το διάλυμα δεξτράνης 2%, για να διατείνουν την ενδομητρική κοιλότητα κατά την υστεροσκόπηση, χωρίς όμως να τύχουν μεγάλης αποδοχής³¹.

Η χρήση πηγής φωτισμού είναι απαραίτητη σε όλες τις ενδοσκοπικές μεθόδους, όπως και στην υστεροσκόπηση. Η πρώτη πηγή φωτισμού, η οποία χρησιμοποιήθηκε από το Bozzini το

1805 προκειμένου να εξετάσει την ουρήθρα, τον κόλπο και το έντερο ήταν κερί^{3,4}. Ο Desormeaux ο οποίος πραγματοποίησε την πρώτη κυστεοσκόπηση έκαιγε με μια λυχνία μίγμα αλκοόλης και τερεβινθίνης, ενώ η ένταση της φλόγας ρυθμιζόταν με ένα γυαλί που ήταν τοποθετημένο στην κορυφή της λάμπας⁵. Όπως μπορεί να γίνει αντιληπτό, οι μέθοδοι αυτοί είχαν πολλά μειονεκτήματα όσον αφορά στην ποιότητα της εικόνας και ειδικότερα για τη μήτρα, λόγω της σύμπτωσης των τοιχωμάτων της. Έτσι, ήταν δύσκολο να ταυτοποιηθεί η παθολογία, όταν η μεταφορά του φωτός πραγματοποιούνταν μέσω ενός αγωγού μικρής διαμέτρου. Με σκοπό την επίλυση του προβλήματος αυτού χρησιμοποιήθηκαν φακοί εντός των ενδοσκοπίων, ώστε να διευρυνθεί η οπτική γωνία, να μεγεθυνθεί η εικόνα και τελικά το φως να μεταφερθεί στην άκρη του ενδοσκοπίου. Οι βελτιώσεις αυτές έλαβαν χώρα από το Nitze(1879) και τις χρησιμοποίησε για ουρηθροσκόπηση και κυστεοσκόπηση. Ως πηγή φωτισμού χρησιμοποίησε ένα βρόγχο από πλατίνα που θερμαινόταν από συνεχές ρεύμα. Το σύστημα ψυχόταν με συνεχή ροή νερού⁸.

Το 1898, ο Clado, χρησιμοποίησε εξωτερική πηγή φωτισμού μια πυρωμένη λάμπα που είχε ανακαλυφθεί από τον Edison το 1879 και ταυτόχρονα με ένα καθρέφτη για την αντανάκλαση του φωτός επέτρεπε την ορατότητα της ενδομητρικής κοιλότητας³⁰. Αργότερα, το 1907, ο David βελτίωσε το φωτισμό με την τοποθέτηση μια ηλεκτρικής πυρακτωμένης λυχνίας στο άκρο του ενδοσκοπίου και την εφαρμογή ενός φακού για υστεροσκόπηση εξ επαφής¹⁴. Η λυχνία αυτή όμως δεν έτυχε ιδιαίτερης αποδοχής, αφού προκαλούσε μεγάλη θερμότητα, πόνο στις ασθενείς και καταστροφή του ενδομητρίου. Το πρόβλημα αυτό λύθηκε από το Heineberg, ο οποίος εισήγαγε ένα σύστημα μεταφοράς νερού για την ψύξη του ενδοσκοπίου. Το 1937, ο Segond, βελτίωσε το σύστημα αυτό άρδευσης, ώστε να μπορεί να επιμηκυνθεί ο χρόνος της επέμβασης.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1950 παρατηρείται σημαντική πρόοδος σε όλες τις ενδοσκοπικές μεθόδους, όπως είναι η κυστεοσκόπηση και η λαπαροσκόπηση, ιδίως λόγω της εφαρμογής των αρχών της οπτικής και κατ' επέκταση της βελτίωσης των φακών. Παρόλο που υπήρξε εξέλιξη και εφαρμογή νέου τύπου εξοπλισμού, η υστεροσκόπηση άργησε να επωφεληθεί από τα νέα δεδομένα, αφού υπήρχαν πρακτικά θέματα στην πρόσβαση της ενδομητρικής κοιλότητας. Μεγάλη επανάσταση στη μεταφορά φωτός στις κοιλότητες του σώματος έδωσε η ανακάλυψη της λυχνίας ψυχρού φωτισμού από το Vulmiere το 1952 και στη συνέχεια η μεταφορά του φωτισμού αυτού μέσω του ενδοσκοπίου με ένα καλώδιο οπτικών ινών³⁴. Με τον τρόπο αυτό η ισχύς του φωτισμού δεν περιοριζόταν από το χώρο και η παραγόμενη θερμότητα μειωνόταν από ένα υπέρυθρο φίλτρο πριν την είσοδο του φωτός στο ενδοσκόπιο. Έτσι ο φωτισμός ήταν πλέον αρκετά ισχυρός και ανεκτός από την ασθενή.

Ο Mohri, το 1956, χρησιμοποίησε τη μέθοδο αυτή για παρακολούθηση εμβρύων στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και πριν από τον τοκετό. Έγινε έτσι δυνατή η καταγραφή των πρώτων εμβρυικών κινήσεων με ένα εύκαμπτο υστεροσκόπιο και με τη χρήση οπτικών ινών. Η παρακολούθηση του εμβρύου γινόταν με διατραχηλική προσπέλαση³⁵. Η διάμετρος αυτού του υστεροσκοπίου μειώθηκε αργότερα από το Mohri προκειμένου να επιτευχθεί παρατήρηση του σαλπιγγικού αυλού, ώστε το 1970 να πραγματοποιηθεί η πρώτη σαλπιγγοσκόπηση.

Αρχικά ο Vulmiere χρησιμοποίησε ένα άκαμπτο ενδοσκόπιο από μέταλλο και γυαλί, ως οπτικό trocar και η πρώτη εφαρμογή του έγινε το 1963 στη Νευροχειρουργική για επισκόπηση των κοιλιών του εγκεφάλου. Το trocar αφαιρούνταν και γινόταν εισαγωγή ενός κλασικού ενδοσκοπίου. Κατόπιν τροποποιήσεων το ενδοσκόπιο αυτό χρησιμοποιήθηκε από τον Barbot ο οποίος σε συνεργασία με τον Parent, το 1973 ξεκίνησαν τη χρήση του για την επισκόπηση της ενδομητρικής κοιλότητας^{3,37}.

Η υστεροσκόπηση είναι μία συνεχώς εξελισσόμενη μέθοδος, στην οποία χρησιμοποιούνται τα επιτεύγματα της τεχνολογίας και εφαρμόζονται νέα τεχνολογικά βελτιωμένα εργαλεία. Το 1976, ο Neuwirth ανακοίνωσε τη χρήση ενός ηλεκτροδίου που προοριζόταν για ουρολογικές επεμβάσεις και για την αφαίρεση υποβλεννογόνιου ινομώματος σε μία ασθενή³⁸. Επειδή όμως δεν υπήρχε δυνατότητα τεμαχισμού ή εξάχνωσης των ινομωμάτων, δεν ήταν εφικτή η αφαίρεσή τους από την ενδομητρική κοιλότητα. Κατόπιν τροποποιήσεων, το σύστημα αυτό προσαρμόστηκε για γυναικολογική χρήση με ένα σύστημα συνεχόμενης ροής υγρού μέσου διάτασης, ώστε να διατηρείται καθαρή η εικόνα σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης, όπως προτάθηκε από τον Iglesias και με δυνατότητα τεμαχισμού των μορφωμάτων³⁹. Η υστεροσκόπηση μετά από αυτές τις εξελίξεις οριοθετήθηκε σε νέα δεδομένα στη χειρουργική της ενδομητρικής κοιλότητας.

Το 1981, ο Goldrath ανακοίνωσε τη χρήση του Nd: YAG laser με γυμνό ηλεκτρόδιο για εξάχνωση του ενδομητρίου σε ασθενείς με άτυπη ενδομήτρια αιμορραγία που δεν ανταποκρίνονταν στην ορμονική θεραπεία^{3,39}. Αυτή η μέθοδος ήταν εξαιρετική λύση ιδιαίτερα σε ασθενείς που έπρεπε να υποβληθούν σε υστερεκτομία για αντιμετώπιση της αιμορραγίας. Τα laser αργότερα αντικαταστάθηκαν από τις μεθόδους ηλεκτροχειρουργικής με χρήση διπολικού ρεύματος για επεμβάσεις στην ενδομήτρια κοιλότητα. Πάντως το 1989 η F.D.A. ενέκρινε τη χρήση του εκτομοσκοπικού συστήματος του Neuwirth για γυναικολογική χρήση. Η χρήση του Nd: YAG laser για εξάχνωση του ενδομητρίου εγκρίθηκε από την F.D.A. το 1986.

Στα τέλη της δεκαετίας του 1980, η εισαγωγή αυτών των μεθόδων στην υστεροσκοπική χειρουργική ήταν η αφορμή παραγωγής από τις βιομηχανίες μεγάλου αριθμού εξαρτημάτων που διεύρυναν πλέον τις ενδείξεις της διαγνωστικής και επεμβατικής υστεροσκόπησης. Οι προσπάθειες στρέφονταν κυρίως σε δύο κατευθύνσεις:

α. Στη κατασκευή συστημάτων συνεχόμενης ροής του μέσου διάτασης για διαγνωστική και επεμβατική υστεροσκόπηση,

β. και στη μείωση της διαμέτρου των εργαλείων ώστε να είναι δυνατή η εφαρμογή τους σε βάση εξωτερικού ιατρού.

Η βελτίωση των συστημάτων καταγραφής υστεροσκοπικών εικόνων (κάμερα, Video), παρουσίασε ραγδαία εξέλιξη και είναι πλέον αναγκαία η παρουσία τους σε κάθε ιατρείο υστεροσκόπησης. Σήμερα οι κάμερες από ένα chip που είχαν στο παρελθόν, έχουν αντικατασταθεί από τη νέα γενιά με 3 chip για μεγαλύτερη ευαισθησία στη λήψη εικόνας. (Πίνακας 1.1)

Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η υστεροσκόπηση είναι μία τεχνική, η οποία είναι γνωστή εδώ και πάρα πολλά χρόνια, αλλά τελευταία έχει αρχίσει και γίνεται ευρέως εφαρμόσιμη από τους γυναικολόγους. Στο πέρασμα του χρόνου, η τεχνική αυτή έχει αλλάξει πολλές φορές και έχει περάσει από πολλά και διαφορετικά στάδια. Όλες όμως αυτές οι διαφορετικές προσπάθειες στρέφονται στην απλούστευση της μεθόδου και στη δυνατότητα παροχής ενέργειας με ευκολότερο και ασφαλέστερο τρόπο, είτε με τη χρήση laser, είτε με την εφαρμογή ηλεκτροχειρουργικής και κρυοχειρουργικής. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι πολλαπλές προσπάθειες που έχουν γίνει για τη χρήση του καλύτερου διατατικού μέσου. Επίσης η ελαχιστοποίηση του μεγέθους των εργαλείων συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση των ενδείξεων της επεμβατικής υστεροσκόπησης. Αν και πλέον η υστεροσκόπηση είναι μια καλά ανεκτή από τις ασθενείς εξέταση, η οποία προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την ενδομήτρια παθολογία με μεγάλη ευκρίνεια εικόνας, είναι απαραίτητο η έρευνα να συνεχιστεί, ώστε να μειωθεί η υποκειμενικότητα του υστεροσκόπου και να διευρυνθεί ακόμη περισσότερο η εφαρμογή της στην καθημερινότητα του σύγχρονου γυναικολόγου.

Πίνακας 2.1 Σημαντικοί σταθμοί στην εξέλιξη της υστεροσκόπησης.

Ερευνητής	Χώρα	Έτος	Τεχνική	Διάμετρος	Σημαντικά
Desormaux	Γαλλία	1865	Ανοιχτό ενδοσκόπιο, λυχνία με αλκοόλη και ανακλαστής	-	Χρήση ως κυστεοσκόπης

Ερευνητής	Χώρα	Έτος	Τεχνική	Διάμετρος	Σημαντικά
<u>Pantaleoni</u>	Βρετανία	1869	Χρήση του ενδοσκοπίου του Desormaux	10	Πρώτη υστεροσκόπηση, εφαρμογή νιτρικού αργύρου
<u>Nitze</u>	Γερμανία	1879	Ενδοσκόπιο με φακούς, κυστεοσκόπιο	-	Χρήση λυχνίας ηλεκτρικού ρεύματος
<u>Duplay & Clado</u>	Γαλλία	1898	Ανοιχτό ενδοσκόπιο, εξωτερική πηγή φωτισμού	-	Διαγνωστική χρήση
<u>David</u>	Γαλλία	1908	Κλειστό ενδοσκόπιο, εσωτερική πηγή φωτισμού	10,5	Χρήση για παρατήρηση και καυτηρίαση
<u>Heineberg</u>	Η.Π.Α.	1914	Χρήση ορού για διάταση	-	Ανεπαρκής ορατότητα
<u>Rubin</u>	Η.Π.Α.	1925	Κυστεοσκόπιο, χρήση CO ₂ για διάταση	15	Προηγούμενη διαστολή του τραχήλου
<u>Seymour</u>	Βρετανία	1926	Συνεχόμενη αναρρόφηση	-	Λήψη βιοψιών
<u>Van Miculicz</u>	Γερμανία	1927	Διπλό κύκλωμα άρδευσης	-	-
<u>Gauss</u>	Γερμανία	1928	Υπό πίεση άρδευση	-	-
<u>Schroeder</u>	Γερμανία	1934	Υπό πίεση και ελεγχόμενης ροής άρδευση	10	-
<u>Segond</u>	Γαλλία	1937	Fogoblique οπτικό σύστημα	8	Πλάγια εικόνα
<u>Fourestier, Gladu & Vulmiere</u>	Γαλλία	1952	Μεταφορά ψηφιακού φωτισμού	-	Πηγή ψυχρού φωτισμού
<u>Mohri & Mohri</u>	Ιαπωνία	1954	Εμβρυοσκόπιο	-	Εμβρυοσκόπηση, Σαλλιγγοσκόπηση
<u>Norment</u>	Η.Π.Α.	1956	Διαφανές μπαλόνι	9,5	Χωρίς δυνατότητα λήψης βιοψιών

Ερευνητής	Χώρα	Έτος	Τεχνική	Διάμετρος	Σημαντικά
<u>Palmer</u>	Γαλλία	1957	Τροποποίηση ενδοσκοπίου του Segond, καλύτερη εικόνα	5	
<u>Silander</u>	Σουηδία	1962	Μπαλόνι στο άκρο του υστεροσκοπίου	7	Χωρίς δυνατότητα λήψης βιοψιών
<u>Marleschki</u>	Γερμανία	1966	Εξ' επαφής υστεροσκόπηση	-	Αδυναμία πανοραμικής εικόνας
<u>Edstrom & Fernstrom</u>	Σουηδία	1970	Πηγή ψυχρού φωτισμού	6	
<u>Lindemann & Mohr</u>	Γερμανία	1971	Προσαρμογή στον τράχηλο συσκευής παροχής CO ₂	7	Γενική αναισθησία
<u>Porto & Gauzoux</u>	Γαλλία	1972	Πνευμο-υστεροσκόπηση	4-8	Έγχυση CO ₂
<u>Vulmiere</u>	Γαλλία	1972	Εξ' επαφής υστεροσκόπηση	6-8	Αδυναμία πανοραμικής εικόνας
<u>Iglesias</u>	Η.Π.Α.	1975	Εκτομοσκοπικό σύστημα	8	Συνεχόμενη ροή
<u>Lindemann</u>	Γερμανία	1976	Ελεγχόμενη έγχυση CO ₂ , hysteroflator	-	
<u>Hamou</u>	Γαλλία	1979	Μικρο-υστεροσκόπηση	4	Πανοραμική και εξ' επαφής εικόνα, μεγέθυνση μέχρι x 150, εικόνες κυττάρων
<u>Hamou</u>	Γαλλία	1984	Microhysteroflator	-	Ηλεκτρονικά ελεγχόμενη παροχή CO ₂
<u>Hamou</u>	Γαλλία	1989	Hysteromat	-	Ηλεκτρονικά ελεγχόμενη παροχή υγρού μέσου διάτασης

Βιβλιογραφία

- 1.Chard T & Grudzinskas J. G. The Uterus. 1th ed, Cambridge, England, Cambridge University Press, 1994:1-17
- 2.Sutton C, Diamond M. Endoscopic Surgery for Gynaecologists . W.B. Saunders Comprany Ltd, 194,3-9
- 3.Πασχόπουλος Μ. Υστεροσκόπηση. Εντός Μαιευτική και Γυναικολογία, Δ. Λώλη, 2^η έκδοση, 2004, Εκδ. Γ. Παρισιάνου, σελ.128-35
- 4.Bozzini P. Der Lichtleiter (Weimar, 1807). Bozzini's Clinical Treatise on Endoscopy: A translation. Bull Q., Northwest Univ. Med. School 1975;23:332-54
- 5.Desormeaux AJ. De l'endoscope et de ses applications au diagnostic et au traitement des affections de l'urethre et de la vessie. Paris, Baillere Edit.1865
- 6.Cruise FR. The utility of the endoscope as an aid in the diagnosis and treatment of disease. Dublin QJ. Med. Sc. 1865;39:329-63
- 7.Pantaleoni DC. On endoscopic examination of the cavity of the womb. The Medical Press and Circular. 1869;8:26-7
- 8.Nitze M. Eine neue Beleuchtungs und Untersuchungs-methode fur Harnrohre. Hamblase und rectum. Wien Med Wochensh. 1879;29:645-52
- 9.Blondel. Comptes rendus de la Societe d' Obstetrique. Dec.1907
- 10.Morri RT. Endoscopic tubes for direct inspection of the interior of the bladder and uterus. Am Gynec J Toledo 1893:338-40
- 11.Bumm E. Verhandl. Gesellsch. Geburtsh. Gynak.(Leipzig) 1895;6:524
- 12.Duplay S, Clado S. Traite d'hysteroscopie. Rennes 1898
- 13.Heineberg A. Uterine endoscopy: an aid to precision in the diagnosis of intra-uterine disease. A preliminary report, with the presentation of a new uteroscope. Surg Gynec Onstet 1914;18:513-5
- 14.David C. Endoscopie de l' uterus après l'avortement et dans les suites de couches normales et pathologiques. Soc Obst de Paris 1907;10:288-97
- 15.Palmer R. L' hysteroscopie cervicale. Rev franc Gyn Obst 1942;403: 88-92.

16. Palmer R. Un nouvel hysteroscope. Societe' de Gynecologie et d' Obstetrique de Paris 1957:300-3.
17. Norment WB. Hysteroscope in diagnosis of pathological conditions of uterine canal. JAMA 1952;148:917.
18. Norment WB. The hysteroscope. Am J Obstet Gynecol 1956;71:426.
19. Marleschki V. Hysteroskopische feststellungen der spontanen perfusionsschwankungen am menschlichen endometrium. Zentralbl Gynakol 1968;90:1094.
20. Parent B, Toubas C, Doerler B. L' hysteroscopie de contact. J Gyn Obst Biol Repr 1974;3:511-20.
21. Hamou J. Microhysteroscopy. A new procedure and its original applications in gynecology. J Reprod Med 1981;26:375-82. Hamou JE. Microhysteroscopie une nouvelle technique en endoscopie, ses applications. Acta endoscopia 1980;10:415-22. Hamou J. Microhysteroscopie une nouvelle technique en endoscopie, ses applications. Acta endoscopia 1980;10:415-22
23. Norment WB, Sikes CH, Berry FX, et al. Hysteroscopy. Surg Clinics North Amer 1957:1377-86.
24. Wulfsohn NL. A hysteroscope. J Obstet Gynecol Brit Emp 1958;65:657-58.
25. Bank EB. Erfahrungen mit der Metrokopie. Zentralbl Gynakol 1960;82:866-73.
26. Silander T. Hysteroscopy through a transparent rubber balloon in patients with carcinoma of the uterine endometrium. Acta Obstet Gynec Scandina 1963;42:284-99.
27. Silander T. Hysteroscopy through a transparent rubber balloon in patients with uterine bleeding. Acta Obstet Gynec Scandina 1963;42:300-10.
28. Lyon FA. Intrauterine visualization by means of a hysteroscope. Am J Obstet Gynecol 1964;90:443-9.
29. Gutenberg I. Hysteroscopy. J AOA 1972;71:418-22.
30. Clado S. Traite d' hysteroscopie. Traite, Rennes, 1898.
31. Russel JB. History and Development of hysteroscopy. Reproductive Endocrin and Infertility Center. The Medical Center of Delaware

- 32.Heineberg A. Uterine endoscopy, an aid to precision in the diagnosis of intrauterine disease. Surg Gynecol Obstet 1914;18:513.
- 33.Segond R. L' hysteroscopie, description des images critiques. Gaz Med Franc 1937;44:271.
- 34.Vulmiere J, Fourestier M, Gladu A. Hysteroscopie de contact. Perfectionnements a l' endoscopie medicale. Presse Medicale 1952;60:1292.
- 35.Mohri T, Mohri C, Yamadori F. The original production of the glassfibre hysteroscope and a study on the intrauterine observation of the human fetus, things attached to the fetus and inner side of the uterine wall in late pregnancy and the beginning of delivery by means of hysteroscopy and its recording on the film. J Japan Obst Gyn Soc 1968;15:87, in Mohri T. and Mohri C. Our 25 years experiences with endoscopes. Yokosuka City, Kanagawa, Japan, 1975. Pp. 189-97.
- 36.Mohri T, Mohri C, Yamadori F. Tubaloscope flexible glassfiber endoscope for intratubal observation. Endoscopy 1970;4:226-30.
- 37.Parent B, Barbot J, Doerler B. L' hysteroscopie de contact, Paris 1976, Documentation Scientifique Lab Roland-Marie, Diffusion Edition, Puplicite. 38.Neuwirth RS. A new technique for and additional experience with hysteroscopic resection of submucous fibroids. Am J Obstet Gynecol 1978;131:91-4.
- 39.Iglesias JJ, Sporer A, Gellman AC, et al. New Iglesias resectoscope with continuous irrigation, simultaneous suction and low intravesicle pressure. J Urol 1975;114:929-33.
- 40.Goldrath MH, Fuller TA, Segal S. Laser photovaporization of endometrium for the treatment of menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1981;140:14-9.

3. Ορμονική επίδραση στο ενδομήτριο

Ο γεννητικός κύκλος χαρακτηρίζεται από κυκλικές μεταβολές στην έκκριση των γοναδοτροφινών και των ωοθηκικών στεροειδών που οδηγούν στην περιοδική εμφάνιση της εμμηνου ρύσης. Κατά μέσο όρο η διάρκεια του κύκλου είναι 28 ημέρες (23- 35) και διαιρείται σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση (ωοθυλακική ή παραγωγική) παραγματοποιείται ωρίμανση του ωοθυλακίου, το οποίο ρήγνυται στο μέσο του κύκλου. Από το σημείο αυτό αρχίζει η δεύτερη φάση με τη μετατροπή του ραγέντος ωοθυλακίου σε ωχρό σωματίο (ωχρινική φάση).

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη του αρχέγονου ωοθυλακίου σε πρωτογενές δεν είναι πλήρως γνωστοί. Σ' αυτή σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι ορμόνες FSH και LH, οι οποίες επιδρούν στο ωοθυλάκιο δύο έως τρεις ημέρες προ της αναμενόμενης εμμηνου ρύσεως, όπως και πέντε έως έξι ημέρες της πρώτης φάσης του επόμενου κύκλου. Με την έναρξη του κύκλου και την αύξηση της FSH ακολουθεί μία μικρή, αλλά σταθερή αύξηση της οιστραδιόλης στο αίμα. Η FSH μειώνεται και διατηρείται σε χαμηλό επίπεδο σε όλο το πρώτο μισό του καταμήνιου κύκλου. Η διακυκλική αύξηση της FSH είναι υπεύθυνη για την επιλογή ενός μόνο ωοθυλακίου στο γεννητικό κύκλο, το οποίο θα επικρατήσει των άλλων και θα εξελιχθεί σε προωρρηκτικό.

Παρά τη χαμηλή στάθμη της FSH στο αίμα η έκκριση οιστραδιόλης από το ωριμάζον ωοθυλάκιο συνεχίζεται, ώστε η στάθμη της στο αίμα να αυξάνεται βραδέως και στη συνέχεια γρηγορότερα φθάνοντας σε αιχμή δύο ημέρες προ της ωοθυλακιόρρηξιας. Η στάθμη της οιστραδιόλης ελαττώνεται στη συνέχεια απότομα. Η LH εμφανίζει μικρότερη αύξηση από τη FSH στο αίμα τις πρώτες ημέρες του κύκλου και διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα στη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης.

Στο μέσο του κύκλου παρατηρείται το «κύμα» της LH, το οποίο θα προκαλέσει ωχρινοποίηση και ρήξη του προωρρηκτικού ωοθυλακίου. Η διάρκεια της αιχμής αυτής είναι 48 ώρες και εμφανίζει αρχή, ανιόν σκέλος, κορυφή, κατιόν σκέλος και τέλος. Η αρχή της εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή λίγες ώρες μετά από την αιχμή της οιστραδιόλης.

Η κορυφή της LH εμφανίζεται μία ημέρα περίπου μετά την αιχμή των οιστρογόνων. Σύγχρονη αλλά μικρότερου μεγέθους αιχμή με εκείνη της LH εμφανίζει και η FSH. Η ωοθυλακιόρρηξια λαμβάνει χώρα 36-48 ώρες μετά την έναρξη της εκκριτικής αιχμής των γοναδοτροφινών. Η έναρξη του κύματος των γοναδοτροφινών προκαλεί ωχρινοποίηση του

ωοθυλακίου με αποτέλεσμα την παραγωγή προγεστερόνης και την προοδευτική αύξηση της στάθμης της στο αίμα πριν ακόμη γίνει ωοθυλακιορρηξία. Η στάθμη της προγεστερόνης συνεχίζει να αυξάνεται προοδευτικά στη διάρκεια της ωχρινικής φάσης, φθάνοντας στη μέγιστη τιμή επτά περίπου ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία.

Η οιστραδιόλη της οποίας η στάθμη κατά την ωοθυλακιορρηξία βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα, αυξάνεται εκ νέου στη δεύτερη φάση του κύκλου παράλληλα με την προγεστερόνη, φθάνοντας σε νέα εκκριτική αιχμή επτά περίπου ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία. Έπειτα μειώνεται η στάθμη της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης έως την επόμενη έμμηνου ρύση, οπότε και βρίσκονται στο κατώτερο σημείο. Η FSH και η LH παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα σε όλη τη διάρκεια του δεύτερου μισού του κύκλου.

Η δράση τόσο των οιστρογόνων, όσο και της προγεστερόνης γίνεται μέσω ειδικών υποδοχέων. Έχουν ταυτοποιηθεί υποδοχείς οιστρογόνων (Erg και ERb) και προγεστερόνης (PRA και PRB) στα αδενικά κύτταρα, αλλά και στα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου. Πιο συγκεκριμένα, οι υποδοχείς των οιστρογόνων αυξάνονται στα αδενικά κύτταρα και στα κύτταρα του στρώματος κατά την παραγωγική φάση και στην αρχόμενη εκκριτική, με τη διαφορά ότι στη δεύτερη οι υποδοχείς των οιστρογόνων υπάρχουν σε μικρότερη συγκέντρωση από ό,τι στο πρώτο μισό του κύκλου. Αντίθετα οι υποδοχείς προγεστερόνης παρατηρούνται να είναι αυξημένοι στο τέλος της παραγωγικής φάσης και στην αρχόμενη εκκριτική, ενώ είναι μειωμένοι στην παραγωγική φάση. Επιπλέον, στη μέση και όψιμη εκκριτική φάση οι υποδοχείς των κυττάρων του στρώματος είναι σε αυξημένο ποσοστό σε σχέση με αυτούς των αδενικών κυττάρων. Η αιχμή των αναφερόμενων υποδοχέων παρατηρείται κατά την ωορρηξία. Οι υποδοχείς Erg είναι ορατοί στη βασική μεμβράνη των αγγείων σε όλη τη διάρκεια του κύκλου, γεγονός που αποδεικνύει ότι τα οιστρογόνα δεν μπορούν να δράσουν απευθείας στα αγγεία, αλλά μέσω των ειδικών υποδοχέων. Η έκφραση των υποδοχέων Erg και ERb προάγεται από την οιστραδιόλη στην παραγωγική φάση, ενώ η παραγωγή της προγεστερόνης την καταστέλλει.

Τα οιστρογόνα γενικά προκαλούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του στρώματος, των αδένων, αλλά και των αγγείων. Πιο ειδικά, τα οιστρογόνα συμβάλλουν στην ομαλή ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του φύλου. Με έμμεσο τρόπο ελέγχουν την έκκριση των γοναδοτροφινών, με απώτερο σκοπό την ωορρηξία. Προετοιμάζουν το ενδομήτριο για την προγεστερονική ανταπόκριση, συμβάλλουν στην πρόληψη της ουρογεννητικής ατροφίας και τέλος ελέγχουν την ινσουλινική ανταπόκριση.

Τα οιστρογόνα συμβάλλουν στον πολλαπλασιασμό του ενδομητρίου. Παράλληλα, τα προγεσταγόνα συμμετέχουν στη διαφοροποίηση αυτού. Για να πραγματοποιηθεί, όμως αυτό, απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ύπαρξη υποδοχέων προγεστερόνης, οι οποίοι εκφράζονται κατόπιν προηγούμενης έκθεσης του ενδομητρίου στα οιστρογόνα.

Στην παραγωγική φάση, κάτω από την επίδραση των οιστρογόνων, αυξάνεται ο ρυθμός της μιτωτικής δραστηριότητας των κυττάρων των αδένων και του στρώματος του ενδομητρίου. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και το στρώμα γίνεται οιδηματώδες και υπερπλαστικό. Το πάχος του βλεννογόνου αυξάνεται, οι αδένες αυξάνονται σε μήκος και γίνονται πιο ευθείς. Το μέγεθος της μήτρας αυξάνεται. Η επίδραση των οιστρογόνων στα κύτταρα συμβάλλει στη διαφοροποίηση της ευενδοτότητας της πλασματικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα διαταραχή στη είσοδο ιόντων ασβεστίου εντός των κυττάρων. Παρατηρείται, λοιπόν, αρνητική επίδραση στη μηχανική αντίδραση της μήτρας, εμποδίζοντας τη δεύτερη και τρίτη φάση της σύσπασης του μυομητρίου, όχι όμως και την αρχική αιφνίδια αντίδραση. Από την άλλη πλευρά, η ωχρινική ή εκκριτική φάση χαρακτηρίζεται από τα μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων. Σε αυτήν παρατηρείται αύξηση της στρεβλότητας των αδένων, αλλά και μείωση του αριθμού των αγγείων του στρώματος. Από τα παραπάνω είναι σαφές πως τα οιστρογόνα έχουν άμεση παραγωγική δράση στα αδενικά κύτταρα, αν και σ' αυτά δεν έχουν ταυτοποιηθεί Era. Ίσως οι ERb διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο σημείο αυτό, χωρίς όμως να έχει εξακριβωθεί.

Τα οιστρογόνα δρουν και στα αγγεία του ενδομητρίου. Πρώτα από όλα προκαλούν αγγειοδιαστολή ανεξάρτητα από χολινεργική, ισταμινική και αδρενεργική επίδραση. Ο μηχανισμός αφορά απευθείας δράση στις λείες μυικές ίνες ή εκλεκτική επίδραση σε διάφορους νευροανοσολογικούς μηχανισμούς. Επιπλέον, τα οιστρογόνα αυξάνουν την αγγειογένεση και τη δημιουργία νέων αγγείων προερχόμενα από τα ήδη υπάρχοντα. Αυτό πραγματοποιείται μέσω του VEGF παράγοντα, ο πολλαπλασιασμός του οποίου προωθείται από τα οιστρογόνα. Έχει διαπιστωθεί πως στην παραγωγική φάση ο VEGF είναι παρόν στο κυτταρόπλασμα των αδενικών κυττάρων με πυκνότητα που αυξάνεται από τη μέση προς την όψιμη παραγωγική φάση, ενώ στα στρωματικά κύτταρα εκφράζεται ο VEGF στη μέση και όψιμη εκκριτική φάση. Η αναλογία του VEGF και της αντίστοιχης φάσης του κύκλου είναι όμοια με αυτή των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης. Ταυτόχρονα, πειτάματα σε ζώα έχουν δείξει πως το VEGF mRNA αυξάνεται υπό την επίδραση των οιστρογόνων. Ο ίδιος ο παράγοντας VEGF συμβάλλει στην αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, εδραιώνει νέες μορφές αγγείων και προκαλεί πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων και διαφοροποίηση του ενδομητρίου. Η πιο αυξημένη παραγωγή των αγγείων παρατηρείται στη

μέση παραγωγική και στη μέση εκκριτική φάση, γεγονός που είναι άμεσα εξαρτώμενο από τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης.

Η αυξημένη δόση οιστρογόνων εξωγενώς εμποδίζει την εμφάνιση πινοποδίων του ενδομητρίου, οπότε και την εμφύτευση. Επίσης, η επίδραση των οιστρογόνων έχει ως αποτέλεσμα την υπερπλασία του ενδομητρίου και την ατυπία των κυττάρων σε ορισμένες περιπτώσεις. Έχει αναφερθεί αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αδενοκαρκινώματος τέσσερις έως οχτώ φορές περισσότερο υπό την επίδραση των οιστρογόνων. Τα αδενοκαρκινώματα αυτού του τύπου είναι καλά διαφοροποιημένοι και επιφανειακοί όγκοι. Σχετίζονται με καλή πρόγνωση σε σχέση με αυτούς που εμφανίζονται σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακές, που δεν εκτίθενται σε εξωγενή οιστρογόνα.

Η προγεστερόνη δρα μέσω των υποδοχέων PRA και PRB, οι οποίοι είναι παρόντες στους αδένες της λειτουργικής στιβάδας του ενδομητρίου και στο στρώμα, ενώ είναι απόντες από το αγγειακό ενδοθήλιο των σπειροειδών αρτηριολίων. Η προγεστερόνη επιδρά σε αυτά μέσω των υποδοχέων στα περιαγγειακά κύτταρα. Οι PRA είναι η κυρίαρχη μορφή στο στρώμα κατά τη διάρκεια του κύκλου, ενώ οι PRB στο στρώμα και στους αδένες. Οι PRB στο στρώμα μειώνονται κατά την ωχρινική φάση και υπερισχύουν οι PRA. Επίσης, έχει διαπιστωθεί πως η έκφρασή τους στη λειτουργική στιβάδα διαφοροποιείται από αυτή στις βαθύτερες στιβάδες.

Η προγεστερόνη καταστέλλει την παραγωγή, τον πολλαπλασιασμό και τις εκκρίσεις των αδένων, αλλά και τον πολλαπλασιασμό του στρώματος, γεγονός που ακολουθείται συχνά από αντίδραση φθαρού, προετοιμάζοντας το ενδομήτριο να δεχθεί το έμβρυο. Παρατηρείται αδενική ατροφία, υπό την επίδραση της προγεστερόνης, το ενδομήτριο γίνεται πιο λεπτό και εξαφανίζεται το οίδημα του στρώματος. Οι αδένες αποκτούν κυβική μορφή, γίνονται υποπλαστικοί και το επιθήλιό τους γίνεται οδοντωτό. Από την άλλη πλευρά, αυξάνεται η βιοσυνθετική ικανότητα των κυττάρων του επιθηλίου, ο πολλαπλασιασμός των μιτοχονδρίων, το υποπυρηνικό γλυκογόνο και το σύστημα Golgi. Ταυτόχρονα, εμποδίζει τη συστατικότητα της μήτρας και εμφανίζει αναισθητική επίδραση σε αυτή μέσω των υποδοχέων GABA. Η προγεστερόνη συμβάλλει στη μείωση της ροής του αίματος στο ενδομήτριο, στη μείωση των οιστρογόνων και εν τέλει στη μειωμένη παραγωγική δραστηριότητα.

Έχει αποδειχθεί πως η μείωση των επιπέδων προγεστερόνης συμβάλλει στην αύξηση της συγκέντρωσης των παραγόντων φλεγμονής στο ενδομήτριο, όπως της IL-8, της COX-2, της

PGDH και της MCP. Η κατάσταση αυτή οδηγεί στη μετάβαση από το αιμοστατικό περιβάλλον της ωχρινικής φάσης του ενδομητρίου στο αιμορραγικό της εμμηνου ρύσεως.

Φαίνεται, λοιπόν, πως τα προγεσταγόνα έχουν αντιστρογονική δράση με την αναστολή πολλαπλασιασμού του ενδομητρίου και τη διακοπή της ωρίμανσης και της διαφοροποίησης των αδενικών κυττάρων και των κυττάρων του στρώματος. Τα πιο αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης στο περιφερικό αίμα παρατηρούνται στη μέση εκκριτική φάση. Η φάση αυτή προάγει το παράθυρο εμφύτευσης. Η προγεστερόνη καθορίζει τη διαφοροποίηση του ενδομητρίου και τη φθαρτοποίηση του στρώματος, η οποία οδηγεί είτε σε εγκυμοσύνη είτε σε έμμηνο ρύση και αύξηση του κολλαγόνου, της φιμπρονεκτίνης και της λαμινίνης.

Στο ενδομήτριο, κυρίως στο στρώμα, έχουν ταυτοποιηθεί και υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών, με τη διαφορά ότι δεν παρατηρούνται εναλλαγές κατά τον καταμήνιο κύκλο. Ο ρόλος τους έγγυται στο να προάγει τον ενδομήτριο πολλαπλασιασμό κυττάρων, να επηρεάζει την εμφύτευση του εμβρύου και τη διαδικασία της απόπτωσης.

Πιο ειδικά η χρήση εξωγενώς προγεστεροειδών σκευασμάτων μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση διαφόρων καταστάσεων όπως την εικόνα φθαρτού, ατροφίας και διαφοροποιήσεις όμοιες με την εκκριτική φάση του ενδομητρίου.

Στην πρώτη περίπτωση το ενδομήτριο υπό την επίδραση της προγεστερόνης έχει εικόνα που προσομοιάζει αυτή της κύησης. Η επιφάνεια του ενδομητρίου αποκτά πολυποειδή κατανομή, οι αδένες έχουν έντονη εκκριτική δραστηριότητα και κάποιοι είναι διατεταμένοι. Το στρώμα φθαρτοποιείται και παρατηρείται εστιακά μιτωτική αντίδραση. Παράλληλα, η παρουσία των λεμφοκυττάρων είναι έντονη, ενώ τα αγγεία διαστέλλονται. Κάποιες περιοχές του ενδομητρίου χαρακτηρίζονται από την καταστροφή του στρώματος και των αδένων με συνοδή αιμορραγία, ιδίως εκεί που τα αγγεία παρουσιάζονται θρομβωμένα.

Στην περίπτωση διαφοροποίηση του ενδομητρίου που προσομοιάζει με την εκκριτική φάση του κύκλου παρατηρείται μείωση του συνολικού όγκου του ιστού, μερικώς σπειροειδείς εκκριτικοί αδένες με κυλινδρικό επιθήλιο, στρωματικά κύτταρα με οβάλ σχήμα και διεσταλμένα αγγεία. Οι πόροι των αδένων πιθανώς εμφανίζουν μικρή ποσότητα, πυκνών, ηωσινοφιλικών εκκρίσεων.

Στο ατροφικό ενδομήτριο που προκαλείται από την προγεστερόνη επικρατεί σαφής μείωση του όγκου του ιστού. Οι αδένες είναι μικροί, ατροφικοί, χωρίς σπειροειδές σχήμα. Το στρώμα ποικίλλει με κύριο γνώρισμά του τα κύτταρα με σωληνώδες σχήμα.

Η ταμοξιφένη είναι ένα μη στεροειδές με αντιοιστρογονική δράση, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η επίδραση της ταμοξιφένης στο ενδομήτριο εξαρτάται από τη δόση, τη διάρκεια της χρήσης της ουσίας αυτής και από το αν η γυναίκα βρίσκεται ή όχι σε εμμηνόπαυση. Οι ασθενείς που έχουν περίοδο μετά τη χρήση της ταμοξιφένης συνεχίζουν να έχουν τακτική περίοδο. Με τη συνεχή χορήγηση τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης αυξάνονται 2 με 3 φορές πάνω από το φυσιολογικό. Στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες η ταμοξιφένη δρα οιστρογονικά στο κολπικό επιθήλιο.

Στις ασυμπτωματικές γυναίκες η ταμοξιφένη συνοδεύεται από ατροφία. Οι ασθενείς που προσλαμβάνουν προγεστερονοειδή με τη λήψη της ταμοξιφένης παρουσιάζουν μία φθαρτοειδή αντίδραση του στρώματος. Η υπερπλασία και ο καρκίνος του ενδομητρίου μπορεί να συσχετίζονται με τη λήψη ταμοξιφένης. Επίσης οι πολύποδες είναι πολύ συχνοί σε αυτή την περίπτωση. Το στρώμα των πολυπόδων είναι οιδηματώδες, μιξοειδές ή ινώδες. Συχνά εμφανίζουν υπερπλασία και μεταπλασία των αδένων, ενώ κάποιες φορές οι αδένες αυτοί εμφανίζουν κοκκία με εκκριτικές διαφοροποιήσεις στους αδένες με αραιό κυτταρόπλασμα. Άλλοι πολύποδες εμφανίζουν σημαντικά υπερπλαστικούς αδένες με εστιακή ατυπία

Η ραλοξιφένη αποτελεί αντιοιστρογονική δράση στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της μετεμμηνόπαυσιακής οστεοπόρωσης. Δεν έχει την οιστρογονική δράση της ταμοξιφένης στο ενδομήτριο. Συνήθως το ενδομήτριο είναι ατροφικό.

Η κιτρική κλομιφένη έχει αντιοιστρογονική δράση και χρησιμοποιείται για την πρόκληση ωοθηλακιορρηξίας σε υπογόνιμες ασθενείς. Συμβάλλει στη δημιουργία πολλαπλών ωοθυλακίων και στην πρόκληση τελικά ωοθυλακιορρηξίας. Έκτός όμως από τη αντιοιστρογονική της δράση, παρουσιάζει και οιστρογονική.

Πολλές μελέτες επισημαίνουν πως η κιτρική κλομιφένη συμβάλλει στην ανάπτυξη της εκκριτικής φάσης. Ο λόγος αδένες προς στρώμα μειώνεται σημαντικά. Τα υποπυρηνικά κενोटόπια φαίνονται μεγαλύτερα, ενώ αργότερα στην εκκριτική φάση οι εκκρίσεις υφίστανται υαλουρονοποίηση. Το στρώμα εμφανίζει ελάχιστη φθαρτοποίηση σε σχέση με το ενδομήτριο χωρίς τη χρήση κλομιφένης. Γενικότερα όμως η χρήση κιτρικής κλομιφένης δεν προκαλεί σημαντικές αλλαγές στο ενδομήτριο.

Η δαναζόλη έχει ελαφρά ανδρογονική δράση. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Λόγω της δυνατότητας να προκαλεί καταστολή του ενδομητρίου μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις υπερπλασίας του ενδομητρίου και μηννορραγίας. Η χρήση

της έχει στο ενδομήτριο παρόμοιο αποτέλεσμα με τη προγεστερόνη. Μετά τη χρήση μερικών μηνών το πάχος του ενδομητρίου μειώνεται . Οι αδένες παρουσιάζουν περιορισμένες και άτακτες εκκριτικές αλλαγές, με ήπια εμφάνιση σπειροειδούς μορφής, αύξηση του αριθμού των πυρήνων και αραίωση του κυτταροπλάσματος. Στο στρώμα παρατηρείται αύξηση επίσης του αριθμού των πυρήνων. Με τη μακροχρόνια επίδραση οι αδένες γίνονται ατροφικοί, χωρίς εκκριτική δραστηριότητα.

Βιβλιογραφία

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999
2. Ferenczy A, Gelfand MM. Endometrial histology and bleeding patterns in postmenopausal women taking sequential, combined estradiol; and dydrogesterone. *Maturitas* 1997;26:219-226
3. Sherman ME, Mazur MT, Kurman RJ. Benign diseases of the endometrium. In: Kurman RJ, ed *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 5th ed. New York:Springer-Verlag;2002:421-66
4. Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium. *Mod Pathol* 2000;13:285-94
5. Iezzoni JC, Millis SE. Nonneoplastic endometrial signet cells. Vacuolated decidual cells and stromal histiocytes mimicking adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 2001;115:249-55
6. Mishell DRJ. Menopause. In: Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL, Mishell DRJ, eds. *Comprehensive gynecology*. 4th ed. St. Louis: Mosby;2002:1217-58
7. Feeley KM, Wells M. Hormone replacement therapy and the endometrium. *J Clin Pathol* 2001;54:435-40
8. Carranza-Lira S, Martinez-Chequer JC, Santa Rita MT et al. Endometrial changes according to hormone replacement therapy shedule. *Menopause* 1998;5:86-9
9. Habiba MA, Bell SC, Al Azzawi F. Endometrial responses to hormone replacement therapy: histological features compared with those of late lute al chase endometrium. *Hum Reprod* 1998;13:1674-82

10. Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R et al. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. Scandinavian Long Cycle Study Group. *Maturitas* 1999;32:161-70
11. Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progesterone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1392-400
12. Heikkinen J, Vaheri R, Kainulainen P et al. Long-term continuous combined hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal bone loss: a comparison of high- and low-dose estrogen-progestin regimens. *Osteoporos Int* 2000;11:929-37
13. Nand SL, Webster MA, Baber R et al. Bleeding pattern and endometrial changes during continuous combined hormone replacement therapy. The Ogen/Provera Study Group. *Obstet Gynecol* 1998; 91:678-84
14. Varila E, Wahlstrom T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system on women receiving hormone therapy replacement therapy. *Fertil Steril* 2001;76:969-73
15. Kurman RJ, Felix JC, Archer DF et al. Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2000;96:373-79
16. Vosse M, Renard F, Coibion M et al. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:58-63
17. Goldstein SR. The effect of SERMs on the endometrium. *Ann NY Acad Sci* 2001;949:237-42
18. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: A prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000;18:3459-63
19. Marchesoni D, Driul L, Fabiani G et al. Endometrial histological changes in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:257-62
20. Seoud M, Shamseddine A, Khalil A et al. Tamoxifen and endometrial pathologies: A prospective study. *Gynecol Oncol* 1999;75:15-9

21. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2758-60
22. CummingsSR, Eckert S, Krueger KA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-97
23. Goldstein SR. Update on raloxifene to prevent endometrial- breast cancer. *Eur J Cancer* 2000;36 Suppl 4:S54-6
24. Beaumont H, Augood C, Duckitt K et al. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2)\

4. Αγγειογένεση

Αγγειογένεση και ενδομήτριο

Κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου παρατηρούνται σημαντικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά στα χαρακτηριστικά των αγγείων του ενδομητρίου. Τα παραπάνω, ανάλογα με τη φάση του κύκλου και κάτω από την επίδραση διαφόρων παραγόντων υφίστανται αλλαγές στη μορφή, τον αριθμό, το μέγεθος και την πυκνότητα. Τα χαρακτηριστικά αυτά καταγράφονται και απεικονίζονται κατά την υστεροσκοπική απεικόνιση του ενδομητρίου.

Γνωρίζουμε ότι ένα από τα χαρακτηριστικά του ανθρώπινου είδους, το οποίο δε συναντάται σε άλλα είδη, είναι τα σπειροειδή αρτηριόλια. Αυτά πολλαπλασιάζονται κυρίως στο δεύτερο μισό του κύκλου κάτω από την επίδραση της προγεστερόνης. Διαφέρουν από τα υπόλοιπα αρτηριόλια, γιατί είναι ελλειψοειδή έντονα και διαθέτουν ελαστική στιβάδα. Τα σπειροειδή αρτηριόλια προέρχονται από τις ακτινωτές αρτηρίες στο όριο ενδομητρίου και μυομητρίου, παίρνουν ελλειψοειδή μορφή στη βασική και λειτουργική στιβάδα και δημιουργούν ένα υποεπιθηλιακό αγγειακό δίκτυο. Τα σπειροειδή αρτηριόλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έμμηνο ρύση και στο σχηματισμό του πλακούντα μετά την εμφύτευση του εμβρύου. Ως αρτηριόλιο ορίζεται ένα αγγείο με τρεις στιβάδες από αSMA κύτταρα γύρω από αυτό. Κατά μέσο όρο, αναγνωρίζονται 8 – 10 ευθεία αρτηριόλια ανά mm² στο ενδομήτριο και λιγότερο από μία σπειροειδή αρτηρία ανά mm². Τα ευθεία αρτηριόλια προέρχονται και αυτά από τις ακτινωτές αρτηρίες και εφοδιάζουν με αίμα τη βασική στιβάδα. Πέριξ των αρτηριολίων έχει διαπιστωθεί η παρουσία κυττάρων, τα οποία επικοινωνούν μεταξύ τους και συμβάλλουν στη δημιουργία των πρώτων. Ο πολλαπλασιασμός των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων (VSMC) είναι το κλειδί για την ανάπτυξη των αρτηριολίων. Ο παράγοντας αυτός, ο VSMC, στα ευθεία αρτηριόλια δεν επηρεάζεται κατά τον καταμήνιο κύκλο και αυξάνεται κατά 2,0-2,5 % στην παραγωγική φάση σε σχέση με την πρώιμη εκκριτική, 3,6 % στη μέση εκκριτική φάση και 4,3 % στην όψιμη εκκριτική. Αυτό συμβάλλει στην αύξηση της ελλειπτικότητας και του μεγέθους των σπειροειδών αρτηριολίων στην αντίστοιχη φάση¹.

Κατά την έμμηνο ρύση παρατηρείται αναγέννηση του ενδομητρίου με ταχύτατο ρυθμό, αυξάνεται η καμπυλότητα των σπειροειδών αρτηριολίων, ίσως και λόγω της μείωσης του ύδατος του ενδομητρίου. Κατά την πρώιμη εκκριτική φάση οι σπειροειδείς αρτηρίες αυξάνονται σε μέγεθος και καμπυλότητα, ενώ τα υποεπιθηλιακά αγγεία διατείνονται. Στη μέση εκκριτική φάση αυξάνονται σε αριθμό τα μικρά αγγεία. Στην όψιμη εκκριτική τα

ενδοθηλιακά κύτταρα παραμένουν, παρά τη νέκρωση στο γύρο ιστό. Στην παραγωγική φάση αυξάνεται η διάμετρος των μικρών αγγείων, λόγω αύξησης του ύψους των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο δείκτης VDI αναφέρεται ως δείκτης αγγειακής πυκνότητας. Αυτός αυξάνεται κατά την πρώιμη παραγωγική, πρώιμη εκκριτική και στην όψιμη εκκριτική φάση. Ο προαναφερόμενος δείκτης αναφέρεται κυρίως στο μήκος των αγγείων παρά στον αριθμό αυτών. Το ναδίρ της αγγειογένεσης, άρα και του δείκτη VDI παρατηρείται στην όψιμη παραγωγική φάση. Αντίθετα, η μεγαλύτερη αύξηση των ενδοθηλιακών κυττάρων παρατηρείται κατά την πρώιμη και τη μέση παραγωγική φάση, αλλά και κατά τη μέση εκκριτική του καταμήνιου κύκλου¹⁻³.

Από τη μελέτη της αγγειογένεσης του ενδομητρίου προκύπτει πως αυτή προέρχεται κυρίως από τη επιμήκυνση των υπαρχόντων αγγείων, παρά από την εκ νέου δημιουργία άλλων. Ακριβώς πριν από την έμμηνου ρύση έχει παρατηρηθεί μία περίοδος ταχείας αναγέννησης του ενδομητρικού ιστού, γεγονός που εντέλει οδηγεί στην αύξηση της ελλειπτικότητας των σπειροειδών αρτηριολίων. Επιπλέον, παρατηρείται αιμόσταση με ή χωρίς διάταση αγγείων, η οποία ξεκινά μία έως πέντε ημέρες προ της έναρξης της αιμορραγίας και παράλληλα παρατηρείται αγγειοσύσπαση των σπειροειδών αρτηριολίων, η οποία ξεκινά τέσσερις έως είκοσι τέσσερις ώρες πριν την αιμορραγία και διαρκεί μέχρι το τέλος της αιμορραγίας της έμμηνου ρύσης. Η αγγειοσύσπαση οδηγεί σε υποξία. Η αγγειοσύσπαση διακόπτεται από δύο φάσεις διάτασης των σπειροειδών αρτηριολίων, που οδηγεί σε αιμορραγία. Γενικότερα, η αγγειογένεση μετά την έμμηνου ρύση πραγματοποιείται από τη βασική στιβάδα⁴.

Η αγγειογένεση είναι υπό τον έλεγχο οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Μέχρι σήμερα, έχει διαπιστωθεί πως ούτε τα μεν, ούτε τα δε έχουν αγγειογενετικό ρόλο. Έτσι, προκύπτει πως η αγγειογένεση καθορίζεται άμεσα, όταν οι υποδοχείς των στεροειδών ορμονών είναι παρόντες στο επιθήλιο των κοκκιωδών κυττάρων του ενδομητρίου και στα κύτταρα του στρώματος, αλλά όχι στα ενδοθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου, παρόλο που οι υποδοχείς της προγεστερόνης έχουν περιγραφεί στο ενδοθήλιο του φθαρτού και στα ενδομητρικά σπειροειδή αρτηριόλια των λείων μυικών ινών. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει ιδιαιτέρως να γίνει σαφές πως με κάποιο τρόπο τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη επηρεάζουν την αγγειογένεση στο ενδομήτριο, χωρίς να έχει ταυτοποιηθεί το ποσοστό κατά το οποίο την επηρεάζουν με άμεσο τρόπο, παρακρινικό, αυτοκρινικό ή ακόμη και με κάποιον άλλο τρόπο. Οι οιστρογονικοί υποδοχείς δεν έχουν βρεθεί στο VSMC, ενώ αντίθετα έχει διαπιστωθεί η παρουσία προγεστερονικών υποδοχέων στο VSMC σε ποικίλο ποσοστό, όπως και στα στρωματικά κύτταρα πέριξ των σπειροειδών αρτηριολίων, οι οποίοι αυξάνονται κατά την όψιμη κυρίως εκκριτική φάση. Έχει παρατηρηθεί θετική σχέση μεταξύ των επιπέδων

οιστραδιόλης και της ροής του αίματος στο ενδομήτριο, ενώ όταν αυξάνονται τα επίπεδα της προγεστερόνης η σχέση αυτή καταργείται. Κατά την αιμοστατική διαδικασία στη διάρκεια της έμμηνου ρύσης, έχει διαπιστωθεί πως η παρουσία των οιστρογόνων δεν είναι απαραίτητη, αλλά το φαινόμενο αυτό εξαρτάται κυρίως από την αγγειοσύσπαση τοπικών παραγόντων. Έχει διαπιστωθεί πως σε γυναίκες που χορηγείται συστηματικά προγεστερόνη εξωγενώς, παρατηρείται ανώμαλη εμφάνιση μικρών αγγείων του ενδομητρίου, τα αγγεία αποκτούν ποικίλη διάμετρο, ανώμαλο σχήμα και κατασκευή, ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται και η ευθραστότητά τους. Από την άλλη, τα οιστρογόνα συμβάλλουν στην ανάπτυξη νέων αγγείων, δρώντας απευθείας στα μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν τους αντίστοιχους υποδοχείς των οιστρογόνων, αν και για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστό αν τα οιστρογόνα επιδρούν άμεσα ή έμμεσα στα αγγεία του ενδομητρίου.

Η προγεστερόνη, όπως προκύπτει από τη μελέτη του ενδομητρίου σε γυναίκες στις οποίες χορηγούνται προγεστερονοειδή, προκαλεί αγγειογένεση. Σε πιο υψηλές δόσεις δεν επηρεάζεται η αγγειογένεση. Έτσι, εξηγείται η αμμηνόρροια μετά τη μακροχρόνια χορήγηση προγεστερόνης, αλλά και η ατροφία του ενδομητρίου που προκύπτει μετά τη χορήγησή της. Η προγεστερόνη, λοιπόν, επηρεάζει την αγγειογενετική διαδικασία μέσω αντιπολλαπλασιαστικής, αντιφοναδοτροπικής και αντιαγγειογενετικής δράσης. Προκαλεί μείωση του πολλαπλασιασμού και της σύνθεσης των ενδοθηλιακών κυττάρων⁵.

Ο αυξητικός αγγειογενετικός παράγοντας VEGF έχει διαπιστωθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση του ενδομητρίου. Εκφράζεται στα αδενικά κύτταρα, αλλά και στα κύτταρα του στρώματος της λειτουργικής στιβάδας. Ο παράγοντας VEGF αυξάνεται σε συνθήκες υποξίας, όπως επίσης και κάτω από την επίδραση οιστρογόνων και προγεστερόνης. Το VEGF mRNA εκφράζεται στα κύτταρα του στρώματος περισσότερο από ό,τι στα αδενικά κύτταρα του παραγωγικού ενδομητρίου. Στην εκκριτική φάση, απουσιάζει το VEGF mRNA, ενώ αυξάνεται στο επιθήλιο των αδένων που γίνονται πιο πυκνοί κατά την έμμηνου ρύση. Στη όψιμη εκκριτική φάση και στην έμμηνου ρύση, η αγγειοσύσπαση προκαλεί υποξία και κατά συνέπεια αύξηση της έκφρασης του παράγοντα VEGF. Στους αδένες του ενδομητρίου εν κατακλείδι αυξάνεται ο VEGF παράγοντας κατά την πρόιμη, τη μέση και την όψιμη παραγωγική φάση. Στην πρόιμη και μέση εκκριτική φάση ο προαναφερόμενος παράγοντας εκφράζεται σε σημαντικό βαθμό στα κύτταρα των αδένων, αλλά στην όψιμη αντίστοιχη φάση μειώνεται σημαντικά η έκφρασή του, λόγω της απουσίας των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης στα κύτταρα αυτά. Στα σπειροειδή αρτηρίδια ο παράγοντας VEGF εκφράζεται το ίδιο στην παραγωγική και στην εκκριτική φάση. Ο VEGF δρα παρακρινικά και ελέγχει την αγγειογένεση και τη διαπερατότητα των αρτηριολίων. Η

παρουσία του VEGF καθώς και του υποδοχέα του FIK-1 στα αγγεία κατά την παραγωγική φάση συμβάλλει στη γρήγορη αύξηση των τριχοειδών από τη βασική στιβάδα που ακολουθείται από την έμμηνο ρύση και την αναγέννηση του βλεννογόνου. Η έκφραση των υποδοχέων του VEGF αυξάνεται κυρίως στη μέση εκκριτική φάση και είναι απαραίτητη για την εμφύτευση του εμβρύου^{6,7}.

Τα οιστρογόνα αυξάνουν την έκφραση του VEGF παράγοντα στα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου, γεγονός που συμβάλλει στη δημιουργία μικροαγγείων και εν τέλει στην αγγειογένεση. Επιπλέον τα οιστρογόνα συμβάλλουν στην έκφραση του VEGF στα κύτταρα του στρώματος. Στην πρώιμη παραγωγική φάση, η αύξηση της έκφρασης του VEGF παράγοντα δρα θετικά στην επιμήκυνση των αγγείων, η οποία είναι απαραίτητη για την ανακατασκευή του ιστού στη φάση αυτή⁹.

Υστεροσκοπική ταξινόμηση του καταμήνιου κύκλου

Η χρήση νέων, πιο εξελιγμένων υστεροσκοπίων, η μικροϋστεροσκόπηση με δυνατότητα μεγέθυνσης από 1:1 έως 150:1, προσφέρουν δυνατότητα πανοραμικής απεικόνισης της ενδομήτριας κοιλότητας. Επίσης είναι δυνατή η άμεση παρατήρηση των χαρακτηριστικών και της θέσης των μακροσκοπικών παθολογικών καταστάσεων εντός αυτής, όπως και η αγγείωση του ενδομητρίου, ως αποτέλεσμα μελέτης σε επίπεδο κυττάρων, αλλά και αιμοφόρων αγγείων¹⁰.

Ανάλογα με τη φάση του κύκλου η αγγείωση του ενδομητρίου και το «αποτύπωμά» της με την μικροϋστεροσκόπηση διαφοροποιείται. Για το λόγο αυτό είναι δυνατή η ταυτοποίηση της φάσης του κύκλου με τη μέθοδο αυτή, ανάλογα με το αγγειακό αποτύπωμα.

Με τη χρήση της μικροϋστεροσκόπησης μπορεί ο καταμήνιος κύκλος των γυναικών να διακριθεί σε έξι διαφορετικές φάσεις, στην πρώιμη και όψιμη παραγωγική (3-8/28 και 9-13/28 αντίστοιχα), στη φάση της ωορρηξίας (14-16/28), στην πρώιμη και όψιμη εκκριτική φάση (17-22/28 και 23- 25/28) και τέλος στην προεμμηνοριασιακή φάση (26-2/28). Κάθε μία από τις φάσεις αυτές διακρίνεται από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της, τα οποία ταυτοποιούνται με την προαναφερόμενη μέθοδο^{11,12}.

A. Πρώιμη παραγωγική φάση (3-8/28)

Μετά το τέλος της έμμηνου ρύσεως παρατηρείται μόνο η βασική στιβάδα του ενδομητρίου με τις βασικές αρτηρίες. Τότε νέα αγγεία σχηματίζονται από τα προϋπάρχοντα. Αρτηριόλια (σπειροειδείς αρτηρίες) από τις βασικές αρτηρίες αναδεικνύονται υπό δεξιά γωνία και

οδεύουν προς την επιφάνεια του ενδομητρίου. Στην αρχή της πορείας τους είναι πολύ μικρά και ευθεία. Κατά συνέπεια, τα κύρια αγγεία που είναι ορατά υστεροσκοπικά είναι οι βασικές αρτηρίες, οι οποίες κατευθύνονται παράλληλα προς την επιφάνεια του ενδομητρίου, αλλά και σε παράλληλη μεταξύ τους πορεία. Μικρά αρτηριόλια διακρίνονται με τη μορφή διάστικτων σημείων ή διακεκομμένων γραμμών.

Β. Όψιμη παραγωγική φάση

Χαρακτηρίζεται από τη γρήγορη αύξηση του μεγέθους των σπειροειδών αρτηριών, οι οποίες αποκτούν όλο και μεγαλύτερη καμπυλότητα, με αποτέλεσμα να είναι πιο έντονα ορατή η σπειροειδής τους μορφή.

Γ. Ωορρηξία

Για τη φάση αυτή του καταμήνιου κύκλου δεν έχει ταυτοποιηθεί ένα συγκεκριμένο αγγειακό αποτύπωμα με τη χρήση της κλασικής υστεροσκόπησης. Απλώς έχει παρατηρηθεί ένα χάσμα 36- 48 ωρών, μέχρι να γίνουν αντιληπτά τα χαρακτηριστικά της πρώιμης εκκριτικής φάσης.

Δ. Πρώιμη εκκριτική φάση

Οι σπειροειδείς αρτηρίες επεκτείνονται έως τη λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου και δημιουργούν ένα πλούσιο αγγειακό δίκτυο πέριξ των αδενικών οπών. Εφόσον δεν υπάρχει ακόμη η πάχυνση του στρώματος, μπορούμε να παρατηρήσουμε τα αγγεία σε δύο διαφορετικά επίπεδα- όπου το ένα τείνει να διαπεράσει το άλλο- μια πιο βαθιά στιβάδα των σπειροειδών αρτηριών και την επιφανειακή στιβάδα των τριχοειδών, που σχηματίζουν ένα δίκτυο πέριξ των αδένων, αμέσως κάτω από την επιφάνεια του επιθηλίου.

Ε. Όψιμη εκκριτική φάση

Το πάχος του ενδομητρίου φτάνει στη μεγαλύτερη διάστασή του περί τα 7-8 mm. Στη φάση αυτή σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η πάχυνση του ενδομητρίου, ως αποτέλεσμα της συσώρευσης των εκκρίσεων, το οίδημα του στρώματος και η φθαρτοειδής αντίδραση. Οι σπειροειδείς αρτηρίες δεν είναι πλέον ορατές υστεροσκοπικά, σε αντίθεση με το επιφανειακό δίκτυο των τριχοειδών. Το «φιλντισένιο» χρώμα του ενδομητρίου αποτελεί ένδειξη του οιδήματος του στρώματος.

ΣΤ. Προεμμηνορυσιακή φάση

Το επιφανειακό δίκτυο των τριχοειδών παραμένει ορατό, ενώ ταυτόχρονα παρατηρούνται αιματολίμνες στην επιφάνεια του ενδομητρίου. Εφόσον η έμμηνος ρύση δεν είναι αντένδειξη

προκειμένου να πραγματοποιήσουμε μία υστεροσκόπηση, υπό την προϋπόθεση της δυνατότητας παρατήρησης του ενδομητρίου, διαπιστώνουμε ότι η απόπτωσή του ξεκινά στις περιοχές πλησίον των κεράτων του πυθμένα της μήτρας και στη συνέχεια ακολουθεί κυκλική πορεία προς τον ισθμό.

Γίνεται λοιπόν κατανοητό το γεγονός ότι το αγγειακό αποτέλεσμα είναι διαφορετικό σε κάθε φάση του καταμήνιου κύκλου, γεγονός που συμβάλλει στην υστεροσκοπική ταυτοποίηση της κάθε φάσης. Θα πρέπει ιδιαίτερος να τονιστεί πως με την κλασική υστεροσκόπηση δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση της ωθηλακιορρηξίας, η οποία αναγνωρίζεται μόνο αναδρομικά και εφόσον παρατηρηθούν τα σημεία που χαρακτηρίζουν την όψιμη εκκριτική φάση.

Βιβλιογραφία

1. Gargett CF, Rogers P. A.W. Human endometrial angiogenesis. *Reproduction* 2001;121:181–186
2. Rees M. C.P, Bicknell R. Angiogenesis in the endometrium. *Angiogenesis* 1998;2:29-35
3. Dockery P, Khalid J, Sarani S.A et al. Changes in basement membrane thickness in the human endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Human Reproduction* 1998;4(5):486-95
4. Perrot-Appanat M, Ancelin M, Buteau- Lozano H et al. Ovarian steroids in endometrial angiogenesis. *Steroids* 2000;65:599-603
5. Hickey M, Fraser I. Human Uterine Vascular Structures in normal and Diseased States. *Microscopy research and technique* 2003;60:377-89
6. Hague S, MacKenzie I.Z, Bicknell R, Rees M.C.P. In-vivo angiogenesis and progesterones. *Human Reproduction* 2002;17:786-93
7. Wahab M., Thompson J, Al-Azzawi F. Effect of different cyclical sequential progestins on endometrial vascularity in postmenopausal women compared with the natural cycle: a morphometric analysis. *Human Reproduction* 2000;10:2075-81
8. Rogers P.A.W, Donoghue JF, Walter LM, Girling JE. Endometrial angiogenesis, vascular maturation and lymphangiogenesis. *Reprod Sci* 2009; 16(2):147-51

9. Rogers JE, Rogers P.A.W. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis* 2005;8:89-99
10. Maas J.W.M, Groothuis P. G, Dunselman GAJ et al. Endometrial angiogenesis throughout the human menstrual cycle. *Human Reproduction* 2001;16(8):1557-61
11. Rogers P.A.W, Abberton K.M. Endometrial Arteriogenesis: Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Differentiation During the menstrual cycle and changes associated with endometrial bleeding disorders. *Microscopy research and Technique* 2003;60:412-19
12. Van Herendael B.J, Stevens M.J et al. Dating of the endometrium by microhysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:114-8

5. Μέθοδοι για τη διάγνωση και μελέτη της ενδομήτριας παθολογίας

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι μελέτης της ενδομητρικής κοιλότητας, οι οποίες αν και δεν είναι ενδοσκοπικές, μπορούν και προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες.

Βιοψία ενδομητρίου

Πρόκειται για μία μέθοδο λήψης βιοπτικού υλικού από την ενδομητρική κοιλότητα. Εφαρμόζεται σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου. Αρκετά συχνά παρέχει αρκετές πληροφορίες για την επίλυση διαγνωστικών προβλημάτων που αφορούν στην παθολογία του ενδομητρίου. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι το ποσοστό ικανοποιητικών δειγμάτων από ενδομήτρια βιοψία αγγίζει ακόμη και το 90-100%^{1,2}, με πιθανές εξαιρέσεις τη διάγνωση πολυπόδων και λειομυωμάτων³. Η ενδομήτρια βιοψία είναι τυφλή μέθοδος, για το λόγο αυτό όταν η βλάβη είναι εντοπισμένη, είναι δυνατό να διαφύγει ώστε το αποτέλεσμα να είναι ψευδώς αρνητικό. Με δεδομένο ότι η τεχνική αυτή είναι φθηνότερη, πιο ασφαλής, πιο γρήγορη και εξίσου υψηλής διαγνωστικής αξίας με τη διαγνωστική απόξεση, πολλές μελέτες τη θεωρούν ισότιμη με αυτή⁴. Παρόλα αυτά είναι μία μέθοδος με χαμηλά ποσοστά ευαισθησίας

Διακολπικό υπερηχογράφημα

Παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ενδομητρική κοιλότητα, αλλά και το τοίχωμα της μήτρας⁵. Μπορεί να αναδείξει την παρουσία πολύποδα ή ινομυώματος, όπως και τη θέση τους στο χώρο^{6,7}. Το διακολπικό υπερηχογράφημα έχει ιδιαίτερη αξία όταν ελέγχει το πάχος και τη μορφολογία του ενδομητρίου, καθώς μπορεί να τα αντιστοιχήσει στη φάση του καταμήνιου κύκλου σε ποσοστό που φτάνει το 93%⁸. Αποτελεί επίσης σημαντική διαγνωστική εξέταση σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας ή στις ωοθήκες⁹. Ο διακολπικός υπέρηχος είναι μία προσεγγίσιμη διαγνωστική μέθοδος σε όλους τους γυναικολόγους, καλά ανεκτή από τις γυναίκες. Αποτελεί, λοιπόν, μία μέθοδο αρχικής μελέτης της ενδομήτριας παθολογίας. Η μέθοδος αυτή έχει χαμηλή ευαισθησία, μόλις 60% και υψηλή ειδικότητα έως και 95%⁸. Πρόκειται για μία δυναμική εξέταση, υποκειμενική, αφού η διαγνωστική της ακρίβεια εξαρτάται σε πολύ μεγάλο ποσοστό από το χειριστή.

Υπερηχοϋστερογραφία

Πρόκειται για υπερηχογραφική μέθοδο, στην οποία χρησιμοποιείται η ενέργεια των υπερήχων για τη διερεύνηση της ενδομητρικής κοιλότητας, κατόπιν πλήρωσης αυτής με φυσιολογικό ορό (20-40ml). Μελέτες έχουν δείξει ότι η μέθοδος αυτή βελτιώνει την ευαισθησία και την ειδικότητα του διακολπικού υπερήχου. Ιδιαίτερη είναι η συμβολή της στην αναγνώριση των εξωφυτικών μορφωμάτων του ενδομητρίου. Η ειδικότητα της μεθόδου είναι 93%, η ευαισθησία 74,1% και η θετική της προγνωστική αξία 88,3%¹³.

Υστεροσαλπιγγογραφία

Στο παρελθόν αποτελούσε μία από τις βασικές εξετάσεις στο πλαίσιο της διαγνωστικής προσπέλασης πριν από τη χειρουργική αντιμετώπιση των πυελικών αιτίων της υπογονιμότητας. Σήμερα τείνει να αντικατασταθεί ή να συμπληρωθεί από τη λαπαροσκόπηση και την υστεροσκόπηση. Γενικότερα, προσφέρει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το σχήμα της ενδομητρικής κοιλότητας και τη βατότητα των ωαγωγών⁹. Όπως και ο διακολπικός υπέρηχος έτσι κι η υστεροσαλπιγγογραφία έχει χαμηλή ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα. Αποτελούσε και συνεχίζει να αποτελεί μία από τις κύριες μεθόδους ελέγχου της υπογονιμότητας^{10,11}. Πρόκειται για μία αρκετά επώδυνη εξέταση. Η μέθοδος αυτή ενδείκνυται για τη διερεύνηση της όλης της ενδομήτριας παθολογίας, αφού μπορεί να δώσει πληροφορίες για την ύπαρξη ενδομητρικού πολύποδα, υποβλεννογόνιου ινομώματος, συμφύσεων, ενδομητρίτιδας, χωρίς όμως μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια¹².

Μαγνητική Τομογραφία

Η Μαγνητική τομογραφία συμβάλλει στη διάγνωση, όταν υπάρχει υποψία νεοπλασίας στο ενδομήτριο. Χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του βαθμού διήθησης του μυομητρίου, αλλά και του βαθμού συμμετοχής του τραχήλου, καθώς πρόκειται για σημαντικές πληροφορίες που επηρεάζουν τη συνολική επιβίωση της ασθενούς¹⁸. Χαρακτηρίζεται από υψηλή ειδικότητα¹⁹, έχοντας τη δυνατότητα να διαγνώσει την παρουσία καρκινικής αλλοίωσης σε ποσοστά της τάξης του 82%, αλλά και τη διακριτική ικανότητα να χαρακτηρίσει μία αλλοίωση ως επιφανειακή ή εν τω βάθει σε ποσοστά της τάξης του 85%²⁰. Σε ορισμένες μελέτες παρουσιάζεται να έχει χαμηλή ευαισθησία (50.6%) και χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια (62.5%), όταν η ενδομητρική παθολογία έχει χαρακτηριστικά πολυποειδούς όγκου ή όταν η ζώνη ανάμεσα στο μυομήτριο και το ενδομήτριο δεν είναι ευδιάκριτη²¹. Επίσης, η μαγνητική τομογραφία συνεισφέρει στην αξιολόγηση πιθανής λεμφαδενικής προσβολής^{21,22}.

Σε σχέση με την καλοήγη ενδομητρική παθολογία, η μαγνητική τομογραφία προσφέρει σημαντικές πληροφορίες στη διαγνωστική προσέγγιση της αδеноμύωσης, αναδεικνύοντας τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της και τις διαφοροποιήσεις της από άλλες, καλοήγεις ή κακοήγεις παθήσεις του ενδομητρίου (πχ λειομύωματα, καρκίνο ενδομητρίου, σάρκωμα στρώματος ενδομητρίου, μεταστάσεις²³. Ακόμη, μπορεί να προσδιορίσει με ακρίβεια τις διαστάσεις και τη θέση των ινομυωμάτων^{24,25} και να συνδράμει στην εξακρίβωση του τύπου των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας (ανωμαλίες πόρων του Muller)²⁶. Η χρήση της στη διαγνωστική προσπέλαση άλλων καλοήθων διαταραχών του ενδομητρίου είναι περιορισμένη, κυρίως λόγω του υψηλού της κόστους²⁷.

Αξονική Τομογραφία

Η αξονική τομογραφία, όπως και η μαγνητική τομογραφία, μπορεί να συνεισφέρει στην αξιολόγηση της λεμφαδενικής συμμετοχής σε περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου^{23,24}.

Ακόμη πιο μεγάλη ειδικότητα στη διάγνωση της λεμφαδενικής συμμετοχής φαίνεται ότι εμφανίζει η αξονική τομογραφία με εκπομπή ποζιτρονίων (PET/CT). Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι μπορεί να εντοπίζει τους μεταστατικούς λεμφαδένες ακόμη και αν αυτοί δεν πληρούν τα κριτήρια μεγέθους (διάμετρος άνω του ενός εκατοστού) για να χαρακτηριστούν έτσι^{25,26}. Βοηθώντας στον εντοπισμό λεμφαδένων που η απλή αξονική τομογραφία θα χαρακτήριζε ως φυσιολογικούς, η PET/CT συμβάλλει στην επανασταδιοποίηση της νόσου και, επομένως, στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της.

Διαγνωστική απόξεση

Η διαγνωστική απόξεση (κλασική ή κλασματική) είναι από τις πλέον διαδεδομένες τεχνικές στη Γυναικολογία. Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση καταστάσεων που οδηγούν σε ανώμαλη αιμορραγία από το εσωτερικό της μήτρας³¹. Επιτρέπει τη λήψη μεγαλύτερης ποσότητας δείγματος από τις υπό εξέταση περιοχές, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να έχει και θεραπευτική αξία, όπως, πχ, στην περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας του ενδομητρίου³². Λόγω του ότι εμφανίζεται να έχει υψηλότερη ευαισθησία από την ενδομήτρια βιοψία, ειδικά σε εστιακές αλλοιώσεις, χρησιμοποιείται όταν η τελευταία δεν παρέχει επαρκές υλικό για τη διάγνωση, αλλά και σε περιπτώσεις όπου το τραχηλικό στόμιο είναι στενό και δεν επιτρέπει τη λήψη βιοπτικού υλικού σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου³³⁻³⁵.

Η ανεπαρκής συμβολή της μεθόδου στη διάγνωση τόσο καλοήθων όσο και κακοήθων καταστάσεων συζητείται εδώ και πενήντα περίπου χρόνια³⁶. Ειδικά τα τελευταία τριάντα

χρόνια, μία σειρά μελετών οδήγησε στην πεποίθηση ότι η μέθοδος δεν έχει τη σημαντική διαγνωστική³⁷⁻³⁹ και θεραπευτική αξία⁴⁰. Πρόκειται για τυφλή μέθοδο, η οποία μπορεί να εξασφαλίζει υλικό για ιστολογικό έλεγχο, παρόλα αυτά δεν είναι σίγουρο αν το υλικό αυτό προέρχεται από το σημείο της βλάβης³⁸. Επίσης υπάρχει αυξημένη πιθανότητα σε σχέση με τις άλλες μεθόδους λήψης βιοπτικού υλικού από την ενδομήτρια κοιλότητα για διάτρηση της μήτρας^{37,40}. Η διεθνής βιβλιογραφία αναφέρεται σε περιπτώσεις πρόκλησης ενδομητρικών συμφύσεων (σύνδρομο Asherman) μετά από διαγνωστική απόξεση⁴¹. Η μητρορραγία μετά από διαγνωστική απόξεση είναι μεγαλύτερη σε ένταση, αλλά και διάρκεια σε σχέση με τις άλλες διαγνωστικές μεθόδους³⁹.

Η κλασματική απόξεση, δηλαδή η ξεχωριστή λήψη υλικού από τον ενδοτράχηλο και το ενδομήτριο, έχει εκτεταμένα χρησιμοποιηθεί κατά τη διαγνωστική διερεύνηση της τραχηλικής συμμετοχής σε περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου. Η ειδικότητα της μεθόδου κυμαίνεται στο 60%⁴², και παραμένει χαμηλή ειδικά όταν η καρκινική αλλοίωση είναι χαμηλής διαφοροποίησης⁴³.

Καινοτόμες προσπάθειες

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί πολλές προσπάθειες με σκοπό τη μείωση της αντικειμενικότητας της υστεροσκόπησης. Οι περισσότερες νέες προτάσεις αφορούν κυρίως τη μελέτη και επεξεργασία της εικόνας.

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται μία μέθοδος, κατά την οποία γίνεται επεξεργασία των εικόνων ή των βίντεο που καταγράφονται και στη συνέχεια αυτόματα με τη χρήση του κατάλληλου λογισμικού επιλέγεται η καλύτερη καταγεγραμμένη πληροφορία. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, με τον τρόπο αυτό μειώνεται η υποκειμενικότητα του υστεροσκόπου, αφού το σύστημα είναι αυτό που επιλέγει την καλύτερη εικόνα. Το μειονέκτημα, βέβαια, της μεθόδου αυτής είναι ότι η επεξεργασία της εικόνας σε πραγματικό χρόνο δεν είναι δυνατή³⁴. Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη, έχει γίνει επεξεργασία της υστεροσκοπικής εικόνας με τη λεπτομερή περιγραφή κάποιων χαρακτηριστικών, όπως είναι το χρώμα, η διάταξη των αγγείων, η σχέση των αξόνων των αγγείων και η κατεύθυνσή τους σε συγκεκριμένες περιοχές, η ανάπτυξη ή όχι νεοαγγείωσης. Πρόκειται για περιγραφική μέθοδο, στην οποία τα παραπάνω χαρακτηριστικά αποτελούν δείκτη της ενδομητριας παθολογίας, χωρίς όμως να γίνεται ποσοτικοποίηση των παραπάνω στοιχείων. Αυτή η μέθοδος έχει δείξει ελπιδοφόρα μηνύματα όσο αφορά τη διάκριση του καρκίνου ενδομητρίου και του φυσιολογικού ενδομητρίου³⁵. Άλλοι πάλι εμπλεκόμενοι με την υστεροσκόπηση προσπάθησαν να αυξήσουν τη μεγέθυνση της εικόνας, εφόσον έχει αυτή αποτυπωθεί. Με την τεχνική αυτή μπορεί να

απεικονιστούν με περισσότερες λεπτομέρειες τα διάφορα χαρακτηριστικά του ενδομητρίου, όπως είναι τα αγγεία. Η μεγέθυνση όμως της εικόνας έχει το μειονέκτημα ότι δεν επιτρέπει την καλή χρήση των λαβίδων βιοψίας, αφού μειώνεται το οπτικό πεδίο. Επιπλέον, η αναισθησία, το διατακτικό μέσο, αλλά και η πίεση από τα επεμβατικά εργαλεία μπορεί να επηρεάσει τη διάμετρο των αγγείων, με αποτέλεσμα να μειώνεται η αξιοπιστία της μεθόδου³⁶. Άλλες προσπάθειες αφορούν την καλύτερη επεξεργασία της εικόνας και τη βελτίωση της απεικόνισης της ενδομητρικής κοιλότητας, αυξάνοντας την ανάλυση της εικόνας. Με τον τρόπο αυτό μελετώνται καλύτερα τα αγγεία και τα χαρακτηριστικά τους, όπως είναι ο αριθμός, οι διακλαδώσεις, η μορφολογία, χωρίς όμως και σε αυτή τη περίπτωση να ποσοτικοποιείται η πληροφορία³⁷.

Κατά συνέπεια γίνεται αντιληπτό το πρόβλημα της αντικειμενικότητας στην ενδοσκόπηση, το οποίο είναι ένας εγγενής περιορισμός στις δυνατότητες της, καθώς η όποια ανάλυση των δεδομένων γινόταν με τελειώς υποκειμενικά κριτήρια³⁸. Έτσι, περιοριζόταν η δυνατότητα συγκριτικής ανάλυσης των δεδομένων και πολλαπλασιαζόταν το πλήθος των πιθανών ερμηνειών τους.

Στο πλαίσιο των προσπαθειών αντικειμενικοποίησης της υστεροσκόπησης αναπτύχθηκε και ένα ακόμη μοντέλο, το οποίο διερευνά τη μεταβλητότητα των χαρακτηριστικών που καθορίζουν την υφή του ενδομητρικού ιστού, με τη λήψη εικόνων από καθορισμένη απόσταση από την «περιοχή ενδιαφέροντος», αλλά και γωνία λήψης της κάθε εικόνας. Η κάθε εικόνα είναι τριχρωματική (μπλε, κόκκινο, πράσινο) και αυτορρυθμίζεται με τη χρήση συγκεκριμένου αλγοριθμικού προγράμματος³⁹, ώστε να είναι δυνατή η απεικόνιση των ιστών με διορθωμένο χρωματισμό και, τελικά, η ανάδειξη της υφής τους. Ο σκοπός της μεθόδου είναι να αναδειχθούν οι αντικειμενικές διαφορές ανάμεσα στις εικόνες φυσιολογικού και παθολογικού ιστού σε περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου⁴⁰. Μολονότι δημοσιεύτηκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την ικανότητα του συστήματος να διακρίνει το φυσιολογικό από τον παθολογικό ιστό σε δύσκολες περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου⁴¹, το μοντέλο δεν μπόρεσε να ακυρώσει εντελώς την «αυθεντία» του εξεταστή, καθώς ο καθορισμός των «περιοχών ενδιαφέροντος» μέσα στο ενδομήτριο καθορίζεται από τον ίδιο⁴².

Φωτοδυναμική απεικόνιση του ενδομητρίου

Στο παρελθόν έχει γίνει προσπάθεια απεικόνισης της ενδομητρικής κοιλότητας με τη βοήθεια μίας φθορίζουσας ουσίας, της 5- άμινο-λεβουλενικό οξύ. Πρόκειται για μία τεχνική, η οποία έχει ξεκινήσει από τους ουρολόγους στην προσπάθειά τους να διερευνήσουν την ουροδόχο κύστη. Η ουσία αυτή μεταβολίζεται, εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και κατόπιν

απορροφάται από τις παθολογικές περιοχές σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις, από ότι στις φυσιολογικές. Αν και αρχικά είχε επιδείξει κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ότι αφορά την κατευθυνόμενη ενδομήτρια βιοψία, γρήγορα εγκαταλείφθηκε, αφού υπήρχαν πρακτικά προβλήματα κατά την εφαρμογή της. Οι ασθενείς δηλαδή ήταν απαραίτητο να παραμείνουν αρκετή ώρα σε σκοτεινό δωμάτιο, αφού έπρεπε να αποβληθεί η παραπάνω ουσία εξολοκλήρου από τον οργανισμό.

Βιβλιογραφία

1. Goldschmit R, Katz Z, Blickstein I, Caspi B, Dgani R. The accuracy of endometrial Pipelle sampling with and without sonographic measurement of endometrial thickness. *Obstet Gynecol*, 1993;82:727-730
2. Stovall TG, Ling FW, Morgan PL. A prospective randomized comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *AM J Obstet Gynecol*.1991;165:1287-1289
3. Van Den Bosch T, Vandendael A, Van Schoubroeck D, Wranz PA, Lombard CJ. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*.1995;75:349-352
4. Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:405-409
5. Bayer SR, DeCherney AH. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA*.1993;269:1823-1828.
6. Van Den Bosch T, Vandendael A, Van Schoubroeck D, Wranz PA, Lombard CJ. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*.1995;75:349-352.
7. Bayer SR, DeCherney AH. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA*.1993;269:1823-1828.
8. Dodson MG. Use for transvaginal ultrasound in diagnosing the etiology of menometrorrhagia. *J Reprod Med*.1994;39:362-372

9. Carrascosa P, Sueldo C, Capuñay C, Baronio M, Papier S. Virtual hysterosalpingography in the diagnosis of bicornuate versus septate uterus. *Fertil Steril*,2011;96(5):1190-2.
10. Bukar M, Mustapha Z, Takai UI, Tahir A. Hysterosalpingographic findings in infertile women: a seven year review. *Niger J Clin Pract*,2011;14(2):168-70.
11. Broeze KA, Opmeer BC, Van Geloven N et al. Are patient characteristics associated with the accuracy of hysterosalpingography in diagnosing tubal pathology? An individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update*,2011;17(3):293-300.
12. Eng CW, Tang PH, Ong CL. Hysterosalpingography: current applications. *Singapore Med J*. 2007;48(4):368-73
13. Markovitch O, Tepper R, Fishman A et al. The value of transvaginal ultrasonography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):456-62.
14. Dodson MG. Use for transvaginal ultrasound in diagnosing the etiology of menometrorrhagia. *J Reprod Med*.1994;39:362-372.
15. Iyer RB, Balachandran A, Devine CE. PET/CT nad cross sectional imaging of gynecologic malignancy. *Cancer Imaging*.2007;7(Special Issue A):S95-S99.
16. Bell DJ, Pannu HK. Radiological assessment of gynecological malignancies. *Obstet Gynecol North Am*. 2011;38(1):45-68
17. Yazigi R, Cohen J, Munoz AK, Sandstad J. Magnetic Resonance Imaging determination of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1989;34(1):94-97
18. Chung HH, Kang SB, Cho JY, Kim JW, Park NH, Song YS, Kim SH, Lee HP. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):654-659.
19. Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*.2001;13:850-855

20. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Z, Zaloudek C, Hricak H. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging-a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*.2000;216:444-449
21. Tamai K, Togashi K, Ito T, Morisawa N, Fujiwara T, Koyama T. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls. *Radiographics*.2005;25(1):21-40.
22. Arnold LL, Ascher SM, Schrufer JJ, Simon JA. The nonsurgical diagnosis of adenomyosis. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 461-5
23. Imaoka I, Wada A, Matsuo M, Yoshida M, Kitagaki H, Sugimura K. MR imaging of disorders associated with female infertility:use in diagnosis, treatment, and management. *Radiographics*. 2003;23(6):1401-1421
24. Gimpelson RJ. Hysteroscopic treatment of the patient with intracavitary pathology (myomectomy/polypectomy). *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000;27(2):327-337
25. Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lievshitz G, Even-Sapir E. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and post menopausal patients:assessment by PET/CT. *J Nucl Med*.2004;45:266-271
26. Grisaru D, Almog B, Levine C, Metser U, Fishman A, Lerman H, Lessing JB, Even-Sapir E. The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol*.2004;94:680-684.
27. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol*.2000;21(2):180-183
28. Bayer SR, DeCherney AH. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA*.1993;269:1823-1828.
29. Neese RE. Abnormal vaginal bleeding in perimenopausal women.*Am Fam Physician*.1989;40:185-192
30. Johnson CA. Making sense of dysfunctional uterine bleeding.*Am Fam Physician*.1991;44:149-157

31. Stovall TG, Ling FW, Morgan PL. A prospective randomized comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *AM J Obstet Gynecol.*1991;165:1287-1289
32. Word B, Gravlee LC, Wideman GL. The fallacy of simple uterine curettage. *Obstet Gynecol* 1958;12:642-643
33. Lerner HM. Lack of pre hysterectomy curettage as a diagnostic procedure. *AM J Obstet Gynecol* 1984;148:1055-1056
34. Moller LMA, Berget A. Pre hysterectomy curettage in women with uterine fibromyomata is not worthwhile. *Acta Obstet Gynecol Scand*1993;72:374-376.
35. Emanuel MH, Wamsteker K, Lammes FB. Is dilatation and curettage obsolete for diagnosing intrauterine disorders in premenopausal patients with persistent abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:65-68
36. Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Mareello F, Impedoro L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2001;75(4):803-805
37. Tantbirojn P, Triratanachat S, Trivijitsilp P, Niruthisard S. Comparison between adenocarcinoma in both endocervical and endometrial specimens from fractional curettage and pathologic findings in subsequent hysterectomy specimens. *J Med Assoc Thai.*2008;91(9):1313-1317
38. Qu Y, Wang L, Zhu H. Value of fractional curettage of pre hysterectomy in endometrial neoplasms. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2000;35(5):267-269
39. Gavião W, Scharcanski J. Evaluating the mid-secretory endometrium appearance using hysteroscopic digital video summarization. *Image and Vision Computing,* 2007;25:70-7
40. Zola F.E, Nogueira A. A, Andrade JM. Hysteroscopic appearance of malignant and benign endometrial lesions: a case- control study. *Arch Gynecol Obstet,* 2007;275:49-52
41. Yu D, Wong YM, Cheong Y et al. Asherman syndrome--one century later. *Fertil Steril.* 2008;89(4):759-79.

42. Hickey M, Dwarte D, Fraser I.S. Precise measurements of intrauterine vascular structures at hysteroscopy in menorrhagia and during Norplant use. *Hum Repro*, 1998;13:3190-6
43. Hickey M, Fraser I.S. Surface vascularization and endometrial appearance in women with menorrhagia or using levonorgestrel contraceptive implants. Implications for the mechanisms of breakthrough bleeding. *Hum Repro*, 2002;19:2428-34
44. Fayez JA, Vogel MF. Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy. *Obstet Gynecol*.1991;78:660-665
45. Plataniotis KN, Venetsanopoulos AN. Color image processing and applications. Springer Verlag Berlin.2000, Grossberg MD, Nayar SK. Modelling the space of camera response functions. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*.2004;26:1272-1282
46. Neofytou MS, Tanos V, Pattichis MS, Pattichis CS, Kyriacou EC, Koutsouris DD. A standardised protocol for texture feature analysis of endoscopic images in gynecological cancer. *Biomed Eng Online*. 2007;6:44.
47. Neofytou MS, Tanos V, Pattichis MS, Kyriacou EC, Pattichis CS, Schizas CN. Color Multiscale texture classification of hysteroscopy images of the endometrium. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*.2008;2008:1226-1229
48. Neofytou MS, Tanos V, Pattichis MS, Pattichis CS, Kyriacou EC, Koutsouris DD. A standardised protocol for texture feature analysis of endoscopic images in gynecological cancer. *Biomed Eng Online*. 2007;6:44
49. Somani BK, Moseley H, Eljamel MS, Nabi G, Kata SG. Photodynamic diagnosis (PDD) for upper urinary tract transitional cell carcinoma (UT-TCC): evolution of a new technique.

6. Εξοπλισμός Υστεροσκόπησης

Σήμερα, είναι δυνατή η διαγνωστική υστεροσκόπηση σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου, χωρίς τη χρήση αναλγητικών ή ακόμη και αναισθητικών φαρμάκων και χωρίς να είναι απαραίτητη η διάταση του ενδοτραχηλικού καναλιού. Όπως σε όλες τις ενδοσκοπικές μεθόδους, έτσι κι εδώ για την επιτυχία της μεθόδου είναι απαραίτητη η ικανότητα του υστεροσκόπου σε συνδυασμό με τη γνώση του τεχνικού εξοπλισμού και των διαφόρων τεχνικών υστεροσκόπησης.

Η ύπαρξη του υστεροσκοπικού πύργου είναι απαραίτητη για την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης. Αυτός αποτελείται από ένα σύστημα καταγραφής της εικόνας και ένα σύστημα παροχής των μέσων διάτασης. Το σύστημα καταγραφής της εικόνας διακρίνεται σε τρία τμήματα, την οθόνη, την κάμερα και την πηγή φωτισμού. Η οθόνη είναι μια ειδικά σχεδιασμένη τηλεόραση για ιατρική χρήση. Η ανάλυση της εικόνας είναι υψηλή και επιτρέπει την εργασία για αρκετό χρόνο χωρίς κόπωση των οφθαλμών^{1,2}. Σημαντικά κριτήρια επιλογής οθόνης θα πρέπει να είναι η ανάλυση της εικόνας (τουλάχιστον 700 γραμμές σάρωσης), η λυχνία της τηλεόρασης και οι διαστάσεις της λυχνίας. Η ιδεώδης απόσταση μεταξύ οθόνης και χειρουργού για οθόνη 20 inch είναι τα 2,5 m^{3,4}. Η κάμερα, που χρησιμοποιείται, αποτελείται από 3 διακριτά τμήματα⁵. Πρώτα από όλα από το τμήμα σύνδεσης με το video (προσαρμογέας) που μπορεί να συγκριθεί με το φακό μιας φωτογραφικής μηχανής. Ο προσαρμογέας έχει οπτική και μηχανική λειτουργία. Η οπτική λειτουργία είναι η εστίαση της εικόνας στο CCD προκειμένου να υπάρχει καθαρή εικόνα στην οθόνη και η μηχανική λειτουργία είναι η σύνδεση της κεφαλής της κάμερας με το υστεροσκόπιο^{5,6}. Η κεφαλή της κάμερας, περιέχει το CCD (ηλεκτρονικό chip), συλλαμβάνει την εικόνα και τη μετατρέπει σε ηλεκτρικό σήμα. Στη συνέχεια, ο επεξεργαστής, η ηλεκτρονική μονάδα που επεξεργάζεται το ηλεκτρικό σήμα από το CCD, παράγει ένα σήμα εξόδου από το video, το οποίο αναπαράγεται στην οθόνη. Οι σύγχρονοι επεξεργαστές παράγουν ψηφιακό σήμα για εικόνα με μεγαλύτερη ανάλυση^{6,7}. Όσον αφορά τις πηγές φωτισμού πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ των πηγών αλογόνου και xenon. Οι πηγές με xenon είναι αρκετά ισχυρές, παράγοντας ένα μπλε κι έντονο φως. Σε περιπτώσεις μεγάλης αιμορραγίας έχουν το πλεονέκτημα της μικρότερης απορρόφησης του φωτός συγκριτικά με τις συμβατικές πηγές. Είναι υποχρεωτική η χρήση τους όταν χρησιμοποιούνται υστεροσκόπια διαμέτρου 3 mm προκειμένου να υπάρχει επαρκής φωτισμός στην οθόνη⁸. Οι λάμπες αλογόνου είναι μικρότερης έντασης, λιγότερο ακριβές και παράγουν φως με κιτρινωπή χροιά.

Στην περίπτωση που χρησιμοποιείται η πηγή xenon τα 175 W επαρκούν, ενώ όταν χρησιμοποιούνται πολύ μικρά ενδοσκόπια ίσως χρειαστεί ισχύς 300 W. Το φως μεταδίδεται με τη βοήθεια καλωδίων διαμέτρου 3,5 έως 4,5 mm και μήκους 180 έως 350cm.

Τα συστήματα παροχής των μέσων διάτασης είναι διαφορετικά για το CO₂ και διαφορετικά για τα υγρά μέσα διάτασης.

Οι συσκευές παροχής διοξειδίου ή Hysteroflator αποτελούν ένα ηλεκτρονικό τρόπο διατήρησης της παροχής του CO₂ με ροή 30-60 ml/min και με πίεση 100-120mmHg. Με τον τρόπο αυτό διατηρείται η ενδομητρική πίεση στα 80-100mmHg. Η συσκευή αυτή είναι συνδεδεμένη με μία φιάλη CO₂.

Όσον αφορά τα συστήματα παροχής των υγρών μέσων διάτασης υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τύποι, ένα σύστημα που λειτουργεί με την δύναμη της βαρύτητας, το σύστημα cuff και ένα ηλεκτρονικό σύστημα παροχής υγρών-αντλία. Στην πρώτη περίπτωση το υγρό σε ύψος περίπου 90-100 cm πάνω από το περίνεο της ασθενούς, ώστε να επιτευχθεί πίεση 70mmHg. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η απαραίτητη ροή του υγρού μέσου διάτασης. Το σύστημα αυτό μπορεί να συνδεθεί και με μία αντλία ώστε να είναι δυνατή η μέτρηση των υγρών. Το σύστημα cuff είναι όμοιο με ένα σφυγμομανόμετρο το οποίο περιβάλλει τη συσκευή των υγρών. Ο βοηθός οφείλει να διατηρεί πίεση περίπου στα 80mmHg. Το ηλεκτρικό σύστημα παροχής υγρών απαιτεί τη χρήση ειδικά σχεδιασμένων αντλιών παροχής για υστεροσκόπηση επιτρέποντας στο χειρουργό να εργαστεί με κατάλληλες συνθήκες διάτασης της ενδομητρικής κοιλότητας. Ο μηχανισμός λειτουργίας τους είναι ο ίδιος με το μηχανισμό λειτουργίας των μηχανικών αντλιών. Ένας θάλαμος πίεσης εντός του σωλήνα του υστεροσκοπίου κάνει δυνατή την ακριβή μέτρηση της ενδομήτριας πίεσης⁸. Είναι δυνατόν πριν την επέμβαση να ορίσουμε την επιθυμητή πίεση και ροή και τη μέγιστη αποδεκτή χορήγηση υγρών. Η αντλία μπορεί να συνδεθεί με το σύστημα του video προκειμένου να καταγραφούν οι ενδείξεις της στην οθόνη και ακόμα να εκτυπωθούν για πιθανή νομική κάλυψη. Η συλλογή των υγρών που εξέρχονται από την ασθενή επιτρέπει στο μηχάνημα να κάνει υπολογισμό των χορηγούμενων και των αποβαλλόμενων προκειμένου να επιτύχουμε τη σωστή ρύθμιση για να μη διαταραχθεί η ηλεκτρολυτική ισορροπία^{8,9}.

Σημαντικό στοιχείο του υστεροσκοπικού πύργου είναι και το καλώδιο ψυχρού φωτισμού, το οποίο συμβάλλει στην καλύτερη ποιότητα της εικόνας. Η διάμετρος του καλωδίου είναι περίπου 3.5 έως 5mm και το μήκος 180-350 cm. Συνήθως στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται καλώδια μήκους 180 cm και διαμέτρου 5mm.

Η υστεροσκόπηση αποτελεί μέθοδο μελέτης της ενδομητρικής κοιλότητας, η οποία δεν είναι εξορισμού κοιλότητα. Θα πρέπει λοιπόν ο υστεροσκόπος να διατείνει την κοιλότητα της μήτρας προκειμένου να διατηρούνται τα τοιχώματά διευρυμένα και να είναι ορατό το εσωτερικό. Η σωστή χρήση του μέσου διάτασης είναι θεμελιώδους σημασίας για την επίτευξη της υστεροσκόπησης. Πολλές διαφορετικές μέθοδοι μπορούν να συμβάλλουν στη διάταση της ενδομήτριας κοιλότητας. Τα πιο συχνά διαδεδομένα μέσα διάτασης διακρίνονται στα υγρά και στα αέρια, τα οποία χρησιμοποιούνται μόνο στη διαγνωστική υστεροσκόπηση.

Από τα αέρια μέσα διάτασης χρησιμοποιείται το CO₂ λόγω της διάχυσης και της διαλυτότητας του μέσου αυτού. Επιπλέον είναι άχρωμο, χωρίς παρενέργειες για τις ασθενείς, δεν είναι εύφλεκτο και δεν υποστηρίζει την κάυση. Έχει καλή διαλυτότητα στο νερό. Στους 37C, 54.1 ml του CO₂ διαλύονται στο αίμα, για το λόγο αυτό είναι το CO₂ αμελητέος παράγοντας. Η εμβολή αερίου αποτελεί την πιο επικίνδυνη για τη ζωή της ασθενούς επιπλοκή της υστεροσκόπησης και παρατηρείται κατά τη χρήση του CO₂ ως διατατικού μέσου¹⁰. Φαίνεται ότι σε ποσοστό 0.017% των υστεροσκοπήσεων με CO₂ είναι δυνατό να παρατηρηθεί εμβολή αερίου. Το CO₂ δεν είναι συνήθως υπεύθυνο για την προέλευση του εμβόλου, αφού μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα έμβολα προέρχονται από τον ατμοσφαιρικό αέρα¹¹ και είναι αποτέλεσμα της μη ορθής χρήσης του διατατικού μέσου. Όσον αφορά την επεμβατική υστεροσκόπηση η χρήση του CO₂ αντενδείκνυται. Η μέση πίεση του CO₂ σε συνδυασμό με την ενδομητρική πίεση κατά τη διάρκεια της επέμβασης οδηγούν αναπόφευκτα στην προαναφερόμενη επιπλοκή. Προκειμένου να αποφευχθεί η επιπλοκή αυτή είναι απαραίτητη η χρήση συσκευής παροχής του CO₂ η οποία προαναφέρθηκε¹⁰. Απαραίτητα η πίεση θα πρέπει να διατηρείται στα 100-120 mmHg και η ροή 30-60ml/min, επιτυγχάνοντας με τον τρόπο αυτό ενδομήτρια πίεση στα 40-80 mmHg, έχοντας ως όριο για την πίεση στην ενδομητρική κοιλότητα 80-100 mmHg¹². Παράλληλα, απαιτούνται προληπτικά μέτρα που αφορούν στη συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης της ασθενούς, του καρδιακού της ρυθμού, της μέτρησης των αερίων αίματος και στην παρακολούθηση της πίεσης του διατατικού μέσου (CO₂) και της ενδομήτριας κοιλότητας σε όλη τη διάρκεια της υστεροσκόπησης. Σε ασθενείς με άγνωστο ιστορικό βαλβιδοπάθειας και αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας ο χαρακτηριστικός μεταλλικός καρδιακός ήχος που προκαλείται από την παρουσία CO₂ στις καρδιακές κοιλότητες, αποτελεί ένδειξη άμεσης διακοπής της υστεροσκόπησης¹³. Σε περίπτωση προσβολής των ζωτικών σημείων, η ασθενής επιβάλλεται να μεταφέρεται στην εντατική μονάδα, οπότε μπορεί να είναι απαραίτητη η διασωλήνωση, η χρήση ηπαρίνης ακόμη και η καρδιοαναπνευστική ανάνηψη

Όσον αφορά τα υγρά μέσα διάτασης διακρίνονται στα υψηλού μοριακού βάρους (Hyskon) και στα χαμηλού μοριακού βάρους υγρά.

Το υψηλού μοριακού βάρους είναι διάλυμα δεξτράνης 32% μοριακού βάρους (70,000 Da). Το πλεονέκτημα του διαλύματος δεξτράνης είναι ότι επιτρέπει τη μεταφορά του φωτός, δεν αναμιγνύεται με το αίμα και είναι διαθέσιμο¹⁴⁻¹⁷. Από την άλλη πλευρά το μεγάλο του ιξώδες κάνει δύσκολη την παροχή του υγρού και απαιτεί ειδική αντλία παροχής, ενώ η καθαριότητα των εργαλείων γίνεται πιο δύσκολα και απαιτεί ζεστό νερό, ώστε να αποφευχθεί η κρυσταλλοποίηση. Στη βιβλιογραφία, έχουν αναφερθεί ακόμη και περιπτώσεις αναφυλακτικού σοκ λόγω της δεξτράνης, πνευμονικού οίδηματος, ανουρίας και αιμορραγικής διάθεσης¹⁷⁻²¹.

Στα διαλύματα χαμηλού μοριακού βάρους πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ αυτών που είναι ηλεκτρολυτικά και τα μη ηλεκτρολυτικά. Στα ηλεκτρολυτικά διαλύματα συμπεριλαμβάνονται το διάλυμα δεξτρόζης 5 και 10%, δεξτράνης 4 και 6% και ο φυσιολογικός ορός.

Τα υπέρτονα, μη ηλεκτρολυτικά διαλύματα (γλυκίνη, σορβιτόλη, μανιτόλη) χρησιμοποιούνται στην επεμβατική υστεροσκόπηση, αφού δεν είναι τόσο τοξικά, δεν επηρεάζουν τη μεταφορά ηλεκτρικού ρεύματος και συνάμα παρέχουν καλή υστεροσκοπική εικόνα. Ο κύριος λόγος για την επιλογή αυτών των ελεύθερων από ηλεκτρολύτες διαλυμάτων είναι η εφαρμογή μονοπολικού ρεύματος στην υστεροσκοπική χειρουργική.

Είναι υγρά με χαμηλό ιξώδες που αναμιγνύονται με το αίμα, παίρνοντας μια ροδίζουσα απόχρωση. Συχνά τα ερυθροκύτταρα αιμολύονται μέσα στο διάλυμα ελευθερώνοντας αιμοσφαιρίνη. Το διάλυμα δεξτρόζης σπάνια χρησιμοποιείται ως μέσο διάτασης στην υστεροσκόπηση και αυτό γιατί σχηματίζει κηλίδες στο οπτικό πεδίο που εμποδίζουν την ορατότητα του πεδίου. Επίσης κρυσταλλοποιείται εύκολα, όπως η dextran 70, και καταστρέφει εύκολα τα εξαρτήματα. Τέλος η απορρόφηση δεξτρόζης προκαλεί μεταβολικές διαταραχές σε διαβητικούς ασθενείς. Σε αντίθεση τα διαλύματα του αμινοξέως γλυκίνη 1,5% και 2,2% και της σορβιτόλης 2,7-3% (Purisole), έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στη Γυναικολογία και στην Ουρολογία. Η συσκευασία τους είναι σε δοχεία χωρητικότητας 2-3 lt αποστειρωμένου διαλύματος^{19,22}.

Τα διαλύματα αυτά είναι υποωσμωτικά και χρειάζεται ετοιμότητα για την περίπτωση ενδοαγγειακής απορρόφησής τους. Πρέπει να υπάρχει συνεχής καταγραφή τόσο της χορηγούμενης ποσότητας όσο και της ποσότητας του διαλύματος που αποβάλλεται. Απαιτείται η ύπαρξη σάκκου συλλογής των αποβαλλομένων υγρών σε κάθε υστεροσκοπική επέμβαση που χρησιμοποιεί αυτά τα διαλύματα¹¹. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν εργασίες που

αναφέρουν την προσθήκη αιθανόλης στο διάλυμα και μέτρηση των επιπέδων της στο αίμα ή στην εκπνοή προκειμένου να καθοριστεί η ποσότητα του απορροφούμενου από την κυκλοφορία διαλύματος. Πάντως η χρήση της αιθανόλης δεν έγινε ευρέως αποδεκτή¹⁸. Σε περίπτωση που το έλειμμα υγρών ξεπερνά τα 1-2 lt η υστεροσκοπηση πρέπει να διακόπτεται. Ο ασφαλέστερος τρόπος για χορήγηση των χαμηλού ιξώδους διαλυμάτων είναι αυτός στον οποίο την πίεση προκαλεί η βαρύτητα του διαλύματος με την ανύψωσή του πάνω από το χειρουργικό πεδίο²³. Ειδικές αντλίες έχουν κατασκευαστεί για να παρέχουν μεγαλύτερη ροή και πίεση του μέσου διάτασης^{21,24}. Το κλειδί για την επιτυχή χρήση της γλυκίνης και της σορβιτόλης είναι να διατηρείται το χειρουργικό πεδίο καθαρό, χωρίς αιμορραγία και αυτό κατορθώνεται με τη συνεχή έγχυση του μέσου διάτασης στην ενδομητρική κοιλότητα. Αυτό είναι δυνατό με τα υστεροσκοπία συνεχούς κυκλοφορίας του μέσου διάτασης, όπου το χρωματισμένο με αίμα διάλυμα απομακρύνεται από το πεδίο και εισέρχεται συνεχώς νέο καθαρό διάλυμα. Προφανώς θα πρέπει να διατηρείται σταθερή η πίεση άρδευσης γύρω στα 70 mmHg, προκειμένου να διατηρούνται τα τοιχώματα της μήτρας σε διάταση. Ο κύριος λόγος για την επιλογή αυτών των ελεύθερων από ηλεκτρολύτες διαλυμάτων είναι η εφαρμογή μονοπολικού ρεύματος στην υστεροσκοπική χειρουργική. Τα ηλεκτρολυτικά διαλύματα επιτρέπουν τη διάχυτη αγωγιμότητα ηλεκτρονίων και τη διασπορά του ρεύματος που οδηγεί σε εγκαύματα και θερμική βλάβη των ιστών του ασθενούς²⁵.

Ο μεταβολισμός της γλυκίνης διαφέρει από τη σορβιτόλη. Όταν εισέλθει στην κυκλοφορία η γλυκίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ πρώτα σε ουρία, άλατα οξαλικού και μετά σε αμμωνία. Έτσι το μέσο αυτό καθίσταται επικίνδυνο σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία λόγω πρόκλησης τοξικότητας της αμμωνίας και διαταραχών του ΚΝΣ. Οι Hoekstra και Roesch έδειξαν ότι υπήρχαν σημαντικά ανεβασμένα επίπεδα αμμωνίας σε όλους τους ασθενείς με σημαντική απορρόφηση γλυκίνης. Ανύψωση των επιπέδων του οξαλικού προκαλεί καθίζηση των αλάτων και σχηματισμό λίθων οξαλικού²⁶. Ο Fitzpatrick έδειξε ότι η αποβολή με τα ούρα των οξαλικών αλάτων είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με απορρόφηση γλυκίνης μέχρι και 14 μέρες μετεγχειρητικά²⁷. Η γλυκίνη επίσης είναι αναστολέας των νευροδιαβιβαστών και θεωρείται επικίνδυνη για εκδήλωση συμπτωμάτων παροδικής τύφλωσης σε περίπτωση μεγάλης απορρόφησης της²⁸.

Οι κύριοι μεταβολίτες της σορβιτόλης είναι η φρουκτόζη και η δεξτρόζη. Ο μεταβολισμός γίνεται στο ήπαρ χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Υπάρχει μία αντένδειξη σχετικά με το μεταβολισμό της σορβιτόλης, η ιδιοπαθής δυσανεξία στη φρουκτόζη, η οποία όμως είναι εξαιρετικά σπάνια κατάσταση. Δεν υπάρχουν αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία ασθενών με δυσανεξία στη φρουκτόζη που αντιμετώπισαν προβλήματα στην υστεροσκοπηση με τη

χρησιμοποίηση σορβιτόλης. Σε αντίθεση με τη γλυκίνη ο χρόνος ημίσειας ζωής της σορβιτόλης είναι 30 min. Θα πρέπει να είμαστε σίγουροι ότι χρησιμοποιούμε διάλυμα σορβιτόλης με ωσμωτικότητα ίση με 178 mOsm και ποτέ αδιάλυτη την ουσία. Το υποτονικό διάλυμα δεν προκαλεί καταστροφή της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και επάγει τη διούρηση και απέκκριση του διαλύματος με ενεργοποίηση των ωσμο-υποδοχέων του υποθαλάμου.

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την απορρόφηση σορβιτόλης, γλυκίνης ή και νερού στην κυκλοφορία είναι το σύνδρομο υπερφόρτωσης υγρών και το πνευμονικό οίδημα, η υπονατριαιμία και διαταραχές της πηκτικότητας. Ο πιο σοβαρός κίνδυνος προκαλείται από την οξεία υπονατριαιμία¹³. Υπάρχουν δύο πρόσφατες δημοσιεύσεις που περιγράφουν τέσσερις περιπτώσεις με σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα που σημειώθηκαν στη διάρκεια υστεροσκοπικών επεμβάσεων με εκδηλώσεις οξείας υπονατριαιμίας. Οι γυναίκες είναι εξαιρετικά ευαίσθητες στις επιδράσεις της χαμηλής συγκέντρωσης Na^+ στον εγκέφαλο²⁹. Φαίνεται ότι η προγεστερόνη προκαλεί σημαντική επίδραση στην αντλία κατιόντων των εγκεφαλικών κυττάρων, καθυστερώντας την άντληση κατιόντων από τα εγκεφαλικά κύτταρα στο μεσοκυττάριο χώρο. Αυτή η άντληση χρειάζεται για να προληφθεί η ροή υποτονικών διαλυμάτων από τον αγγειακό χώρο στον εγκέφαλο. Όταν ο προστατευτικός μηχανισμός αδρανοποιηθεί τα εγκεφαλικά κύτταρα γεμίζουν υγρό και διογκώνονται (εγκεφαλικό οίδημα). Καθώς ο εγκέφαλος βρίσκεται εντός του κρανίου, το οποίο δεν διατείνεται, η αύξηση του όγκου του προκαλεί αρχικά το σχηματισμό κήλης των εγκεφαλικών ημισφαιρίων μέσω του σκηνιδίου και στη συνέχεια παρεκτόπιση του εγκεφαλικού ιστού μέσω του ινιακού τρήματος³⁰.

Οξεία υπονατριαιμία μπορεί να διαγνωστεί όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι μικρότερη από 130 mOsm. Αυτή η κατάσταση είναι εξαιρετικά επείγουσα και απαιτεί άμεση αντιμετώπιση που περιλαμβάνει διούρηση (φουροσεμίδα-Lasix 40 mg IV), περιορισμό λήψης υγρών και χορήγηση διαλύματος 3% χλωριούχου νατρίου με στόχο να διορθώνεται η υπονατριαιμία και η ωσμωτικότητα να ανεβαίνει κατά 1,5-2,0 mOsm/l/h. Σκοπός της αγωγής δεν είναι η πλήρης αποκατάσταση του ελλείματος Na^+ αλλά η επαναφορά του σε τέτοια επίπεδα, ώστε η ωσμωτικότητα να είναι μεγαλύτερη από 135 mOsm³⁰.

Ο φυσιολογικός ορός έχει το πλεονέκτημα της εύκολης διάθεσης και της μικρής τιμής. Συσκευάζεται σε δοχεία του ενός και των τριών λίτρων. Μπορεί να εγχυθεί κατά την εκτέλεση της υστεροσκόπησης είτε με τη πίεση που ασκεί η βαρύτητα ή με ασκό πίεσης. Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος χορήγησης είναι με πίεση που ασκείται από ένα ασκό που περιβάλλει το δοχείο που βρίσκονται. Η πίεση του ασκού ρυθμίζεται στα 100-110 mmHg που

προκαλεί ικανοποιητική διάταση των τοιχωμάτων της μήτρας³¹. Οι περισσότεροι γυναικολόγοι που επιχειρούν laser ablation του ενδομητρίου προτιμούν τη χρήση του φυσιολογικού ορού γιατί είναι ασφαλέστερος των υπολοίπων μέσων διάτασης³². Υπερφόρτωση υγρών μπορεί να εμφανιστεί, όταν συμβεί μεγάλη απορρόφηση του υγρού από το αγγειακό σύστημα. Καθώς ο ορός είναι ισοωσμωτικό διάλυμα που περιέχει ηλεκτρολύτες προβλήματα υπονατριάμιας δεν εμφανίζονται. Αντίθετα μπορεί να έχουμε εκδηλώσεις πνευμονικού οιδήματος που αντιμετωπίζονται εύκολα. Εάν η διαφυγή του υγρού από το τραχηλικό στόμιο είναι μεγάλη τα τοιχώματα της μήτρας μπορεί να κολλητιστούν γύρω από το υστεροσκόπιο ελαττώνοντας πολύ το πεδίο οράσεως και προκαλώντας μεγάλη αιμορραγία. Αυτή η κατάσταση απαιτεί διακοπή και επανάληψη της εξέτασης κατόπιν πλύσεων της ενδομητρικής κοιλότητας³¹.

Για πολλά χρόνια στη διεθνή βιβλιογραφία είχε τεθεί το ερώτημα αν ο φυσιολογικός ορός υπερτερεί σαν διατατικό μέσο σε σχέση με το CO₂ ή τα άλλα υγρά μέσα διάτασης. Έχει γίνει πλέον σαφές ότι και ο φυσιολογικός ορός, αλλά και το CO₂ είναι ικανοποιητικά για την πραγματοποίηση της διαγνωστικής υστεροσκόπησης, με τη διαφορά όμως ότι ο φυσιολογικός ορός είναι το καλύτερο μέσο. Δίνει τη δυνατότητα να ελεγχθούν και να γίνουν ορατές περιοχές του ενδομητρίου, οι οποίες δεν είναι διακριτές διαφορετικά και χαρακτηρίζονται ως υποκλινικές αλλοιώσεις^{33,34}.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η υστεροσκόπησης με υγρά μέσα διάτασης φέρουν τον κίνδυνο ως σοβαρότερη επιπλοκή την υπερφόρτωση με υγρά. Οι μηχανισμοί που διαθέτει ο οργανισμός προκειμένου να διατηρεί την ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών και τη φυσιολογική ομοιόσταση είναι οι ωσμωτικοί ή μη τασεοϋποδοχείς. Οι τασεοϋποδοχείς ενεργοποιούνται σε περιπτώσεις αύξησης του όγκου του αίματος και εντοπίζονται στο θώρακα. Όταν η ποσότητα του εγχυόμενου υγρού είναι μεγάλη και υπάρχει υπερφόρτωση της κυκλοφορίας η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων προκαλεί μείωση της έκκρισης ADH και παρατηρείται αυξημένη διούρηση. Η δράση του μηχανισμού αυτού είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του χορηγούμενου διαλύματος³⁵.

Οι ωσμωτικοί τασεοϋποδοχείς εντοπίζονται στον υποθάλαμο και δρουν σε περιπτώσεις μεταβολής της ωσμωτικότητας του πλάσματος. Σε περίπτωση μεγάλης απορρόφησης υποτονικού διαλύματος επάγεται ένας επιπλέον μηχανισμός διούρησης. Ο μηχανισμός αυτός είναι αποτελεσματικός μόνο σε περίπτωση απορρόφησης υποτονικών διαλυμάτων³⁵. Η μαννιτόλη μόνη της έχει διουρητική επίδραση και επάγει τη διαδικασία απέκκρισής της³¹.

Σε κάθε διαγνωστική, αλλά κυρίως επεμβατική υστεροσκόπηση ποσότητα του χορηγούμενου μέσου διάτασης περνά στην κυκλοφορία τις ασθενούς μέσω λεμφικών αγγείων και φλεβικών στελεχών. Η ποσότητα του απορροφούμενου υγρού εξαρτάται από την ενδομήτρια πίεση και τη διάρκεια της επέμβασης. Ακόμα και σε περιπτώσεις που το ενδομήτριο παραμένει άθικτο συμβαίνει απορρόφηση υγρών από τον οργανισμό^{36,37}. Στην υστεροσαλπιγγογραφία η αυξημένη πίεση στην έγχυση του σκιαγραφικού απεικονίζει το πυελικό φλεβικό σύστημα.

Με την αύξηση της ενδοαγγειακής εισβολής υγρού μπορεί να εμφανιστεί υποτονική υπερενυδάτωση του ασθενούς. Κλινικά συμπτώματα είναι αρχικά ναυτία, έμετοι, ζάλη, οπτικές διαταραχές ακολουθούμενα από αρθραλγίες, κώμα και θάνατο. Υπάρχει άνοδος της αρτηριακής και της κεντρικής φλεβικής πίεσης, βραδυκαρδία και αρρυθμία. Στο ΗΚΓ εμφανίζεται διεύρυνση του QRS, και στη συνέχεια αρνητικοποίηση των T κυμάτων. Ο αιματοκρίτης, οι συγκεντρώσεις Na^+ και K^+ του ορού μειώνονται. Σε σοβαρές περιπτώσεις πνευμονικό και εγκεφαλικό οίδημα συχνά οδηγούν στο θάνατο³⁸.

Το σύνδρομο υπερφόρτωσης υγρών προκαλείται από δύο μηχανισμούς. Αρχικά μια μεγάλη και γρήγορη εισροή υγρού στην κυκλοφορία οδηγεί σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και σε πνευμονικό οίδημα ως αποτέλεσμα της αύξησης του όγκου του αίματος. Ασθενείς με καρδιακά προβλήματα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης του συνδρόμου. Η μεγάλη εισβολή διαλύματος ελεύθερο ηλεκτρολυτών επάγει την ενεργοποίηση ενός ρυθμιστικού μηχανισμού στον οργανισμό και αν δεν αντιμετωπιστεί καταλήγει σε εγκεφαλική βλάβη. Το ελεύθερο νερό στην κυκλοφορία προκαλεί υποτονική υπερενυδάτωση. Εάν δεν απομακρυνθεί γρήγορα η διαφορά στην ωσμωτική πίεση μεταξύ ενδοαγγειακού και εγκεφαλικού χώρου που δημιουργείται οδηγεί σε είσοδο υγρού στον εγκεφαλικό ιστό, σε διόγκωση του εγκεφάλου και συμπίεσή του στο άκαμπτο οστικό κρανίο. Έχει βρεθεί ότι η αύξηση του όγκου του εγκεφάλου κατά 5-10% είναι ασύμβατη με τη ζωή.

Η απορρόφηση υγρών στην κυκλοφορία, στη διάρκεια επεμβατικής υστεροσκόπησης, συμβαίνει κύρια μέσω των φλεβικών και λεμφικών στελεχών του ενδομητρίου. Μικρή ποσότητα υγρού εξέρχεται μέσω των σαλπιγγικών στομιών στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Εάν η επέμβαση είναι μακράς διάρκειας η ποσότητα του υγρού αυτού υπολογίζεται σε 50-100 ml. Ακόμα σε περιπτώσεις διάτρησης της μήτρας η ποσότητα του υγρού που απορροφάται από το περιτόναιο μεγαλώνει. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη μετεγχειρητική εμφάνιση της υποτονικής υπερενυδάτωσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις το εξερχόμενο υγρό πρέπει να αναρροφηθεί με λαπαροσκόπηση ή με παρακέντηση υπό υπερηχογραφικό έλεγχο.

Για να αποφύγουμε την υπερενυδάτωση του ασθενούς η πίεση άρδευσης πρέπει να διατηρείται χαμηλή, όσο αυτό είναι εφικτό, και να μειώνεται η διάρκεια του χειρουργείου. Συνήθως πιέσεις 90-120 mmHg είναι αρκετές για την επέμβαση. Η πίεση πρέπει να διατηρείται σε τέτοια επίπεδα ώστε να υπάρχει ικανοποιητική διάταση των τοιχωμάτων της μήτρας, διαφορετικά το οπτικό πεδίο είναι μικρό και αυξάνονται οι κίνδυνοι διάτρησης.

Διεγχειρητικά η ποσότητα χορηγούμενων και αποβαλλόμενων υγρών πρέπει να παρακολουθείται κάθε 10-15 min ώστε κάθε στιγμή να γνωρίζουμε τις απώλειες. Είναι χρήσιμη η ύπαρξη μιας αντλίας με δυνατότητα βαθμιδωτής χορήγησης των υγρών. Απαραίτητη κρίνεται και η παρουσία βαθμονομημένου σάκκου συλλογής των παλινδρομούντων υγρών από τον κόλπο.

Σε περιπτώσεις που το έλλειμα υγρών ξεπεράσει τα 1000 ml θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της συγκέντρωσης Na^+ στον ορό. Σε περιπτώσεις υπονατριάμιας ($\text{Na}^+ < 130 \text{ meq/l}$) και ελλείματος υγρών πάνω από 1500 ml η επέμβαση πρέπει να διακόπτεται. Σε περιπτώσεις που το Na^+ πέσει κάτω από 120 meq/lt πρέπει να αρχίζει χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων. Σκοπός είναι η συγκέντρωση Na^+ να αυξάνεται κατά 1,3-1,6 meq/l/h και η συγκέντρωση Na^+ να είναι $> 130 \text{ meq/l}$. Το ιστορικό του ασθενούς παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Ένας μεγάλος σε ηλικία ασθενής με καρδιολογικά προβλήματα δεν μπορεί να αντιμετωπίσει παρόμοια αύξηση του όγκου του αίματος συγκριτικά με ένα νέο και υγιή ασθενή¹³.

Σε περιπτώσεις εκδήλωσης υπερενυδάτωσης του ασθενούς πρέπει να τοποθετείται καθετήρας Folley στην ουροδόχο κύστη και να προκαλείται διούρηση με χορήγηση φουροσεμίδης (10-20mg Lasix IV). Στη πλειονότητα των περιπτώσεων αυτό είναι αρκετό για να διορθώσει το πρόβλημα της αύξησης του όγκου του αίματος. Η χρήση διεγχειρητικά ή και μετεγχειρητικά ορών χωρίς ηλεκτρολύτες, όπως είναι το διάλυμα Dextrose 5%, απαγορεύεται αυστηρά καθώς προσθέτει στην κυκλοφορία επιπλέον φορτίο νερού. Σε σοβαρές περιπτώσεις πρέπει να μετράται η κεντρική φλεβική πίεση και να χορηγούνται υπέρτονικά διαλύματα NaCl . 20-40 ml διαλύματος 20%, ή εναλλακτικά 120-150 ml διαλύματος 3% Na^+ χορηγούνται αργά σε διάστημα 1-2 ωρών. Τα επίπεδα Na^+ του ορού παρακολουθούνται συστηματικά και η χορήγηση υπέρτονων διακόπτεται όταν η συγκέντρωση Na^+ φτάσει τα 130 meq/l. Η επίπτωση του συνδρόμου σύμφωνα με την AAGL για τα έτη 1988 και 1991 ήταν αντίστοιχα 0,14% και 0,34%.

Τα υστεροσκόπια που χρησιμοποιούνται διακρίνονται στα άκαμπα, εύκαμπα και ημι-εύκαμπα.

Ο εξοπλισμός των άκαμπτων υστεροσκοπίων πάντοτε αποτελείται από 2 ή 3 κύρια μέρη:

- το ενδοσκόπιο το οποίο μεταφέρει υψηλής ποιότητας εικόνα
- το διαγνωστικό χιτώνα για τη κυκλοφορία του μέσου διάτασης
- το κανάλι εργασίας (ηλεκτρόδιο, εξωτερικός και εσωτερικός χιτώνας)³⁹.

Η διαγνωστική υστεροσκόπηση επιχειρείται είτε με συνεχόμενη είτε με απλή ροή του μέσου διάτασης ενώ η επεμβατική υστεροσκόπηση συνήθως απαιτεί συνεχή ροή³. Ένας ασκός πίεσης ή ένα μηχανήμα αυτόματης παροχής υγρού ή αερίου μέσου διάτασης εφαρμόζεται σε μια υποδοχή του χιτώνα προκειμένου να διατηρηθεί συνεχής πίεση παροχής, η οποία θα διατηρήσει τη διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας μέχρι να ολοκληρωθεί η επέμβαση^{39,40}. Υπάρχει δυνατότητα συλλογής και μέτρησης των χορηγούμενων υγρών ώστε να βεβαιωθούμε για την ηλεκτρολυτική ισορροπία της ασθενούς^{42,43}.

Η κατασκευή των υστεροσκοπίων έχει βελτιωθεί πολύ τα τελευταία χρόνια έτσι ώστε να παίρνουμε φωτεινές εικόνες χωρίς παραμόρφωση. Για διαγνωστικούς σκοπούς χρησιμοποιούνται συνήθως υστεροσκόπια με διεύθυνση όρασης 30° τα οποία επιτρέπουν με την απλή περιστροφή του οργάνου (χωρίς πλάγιες κινήσεις που προκαλούν πόνο στην ασθενή) την επισκόπηση όλης της ενδομήτριας κοιλότητας⁴³. Για επεμβατική υστεροσκόπηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν υστεροσκόπια με γωνία 12° τα οποία επιτρέπουν τον καλύτερο έλεγχο της θέσης του ηλεκτροδίου^{44,45}. Η διάμετρος των υστεροσκοπίων είναι μεταξύ 2,4-4 mm⁵. Τα υστεροσκόπια λαμβάνουν την εικόνα και τη μεταφέρουν με ένα σύστημα κυλινδρικών φακών οι οποίοι διατηρούν τη φωτεινότητα και επιτρέπουν την εφαρμογή κάμερας και video. Η μείωση της διαμέτρου των υστεροσκοπίων κατέστη δυνατή με την προηγμένη τεχνολογία που χρησιμοποιείται στην οπτική, η οποία επιτρέπει την καλύτερη χρησιμοποίηση του φωτός και την αύξηση ποιότητας της εικόνας. Στις μέρες μας χρησιμοποιούνται υστεροσκόπια με εξωτερική διάμετρο μικρότερη των 3 mm, (MicroSpan Hysteroscopy System), όπου η διάμετρος του υστεροσκοπίου είναι 1,6 mm και του εξωτερικού χιτώνα 3,2 mm. Παρόλο που το πεδίο οράσης περιορίζεται από τη μικρή διάμετρο του υστεροσκοπίου, αυτό επιτρέπει μεγαλύτερη ελευθερία κινήσεων στον εξεταστή και εφαρμογή του οργάνου σε όλους τους ασθενείς χωρίς διαστολή του τραχήλου³. Επιπλέον υπάρχει και ένα κανάλι εργασίας διαμέτρου 7 Fr, κατασκευασμένο με πλαστικό που δίνει τη δυνατότητα εισαγωγής ημι-εύκαμπτων εργαλείων για επεμβάσεις⁴⁴.

Οι χιτώνες που χρησιμοποιούνται εξαρτώνται από το είδος της επέμβασης που θα γίνει καθώς και από τη διάμετρο του υστεροσκοπίου. Για διαγνωστικούς σκοπούς εφαρμόζονται χιτώνες

διαμέτρου 2,7-5,5 mm, ενώ για επεμβατική υστεροσκόπηση χιτώνες με διάμετρο 4,7-9 mm. Στο χιτώνα εφαρμόζεται το σύστημα παροχής του μέσου διάτασης καθώς και το καλώδιο οπτικών ινών για μεταφορά του φωτισμού. Οι χιτώνες φέρουν τα κανάλια εργασίας μέσω των οποίων εισέρχονται διάφορα ηλεκτρόδια για επεμβατική υστεροσκόπηση^{45,46}.

Σύμφωνα με τα παραπάνω προκύπτουν οι παρακάτω τύποι υστεροσκοπίων:

Το διαγνωστικό υστεροσκόπιο το οποίο αποτελείται από 30° ενδοσκόπιο (διάμετρος 2,7-4 mm), ένα χιτώνα απλής ροής (διάμετρος 3,5-5 mm) ή συνεχόμενης ροής (διάμετρος 4,5-5,5 mm).

Εφόσον απαιτείται λήψη μεγάλου τμήματος ιστού για βιοψία θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί χιτώνας με διάμετρο 6,5 mm, ο οποίος όμως μπορεί να απαιτήσει τη χρήση τοπικής αναισθησίας προκειμένου να γίνει μια διαγνωστική υστεροσκόπηση³.

Τα εύκαμπτα υστεροσκόπια, όπως και τα άκαμπτα, λαμβάνουν την εικόνα που παίρνουν από το άκρο τους. Η μετάδοση της εικόνας επιτυγχάνεται με τη βοήθεια οπτικών ινών. Οι οπτικές ίνες είναι κατασκευασμένες από γυαλί και έχουν την ικανότητα ανεξάρτητα της κάμψης τους να μεταδίδουν το φως στην ίδια κατεύθυνση. Η κανονική διάμετρος μιας γυάλινης ίνας είναι 7 mm και το πάχος 10 ινών σχηματίζει μια ανθρώπινη τρίχα. Ένα εύκαμπτο υστεροσκόπιο αποτελείται από 10.000 ίνες. Οι ίνες είναι διατεταγμένες σε συνδεδεμένες δέσμες, οι οποίες έχουν την ίδια διάταξη των ινών και στα δύο άκρα του υστεροσκοπίου προκειμένου να γίνει σωστή αναπαραγωγή της εικόνας⁴⁹.

Τα εύκαμπτα υστεροσκόπια αποτελούνται από ένα τμήμα ελέγχου το οποίο κρατά ο ενδοσκόπος και έχει ένα μοχλό με τις ενδείξεις πάνω /κάτω. Με την αλλαγή της θέσης του μοχλού αυτού το άκρο του υστεροσκοπίου μετακινείται ανάλογα. Επίσης, διαθέτουν ένα αγωγό εισόδου που βρίσκεται μεταξύ του τμήματος ελέγχου και του τμήματος απόκλισης, ενώ αλύπτεται με ένα ειδικό συνθετικό χιτώνα. Το τμήμα απόκλισης των υστεροσκοπίων αυτών είναι το πιο απομακρυσμένο τμήμα του. Συνδέεται με μικρά ατσάλινα σύρματα με το τμήμα ελέγχου και καλύπτεται με ελαστικό. Τέλος έχουν τον οδηγό μεταφοράς φωτισμού, καλώδιο που αποτελείται από τις οπτικές ίνες και συνδέει το υστεροσκόπιο με τη φωτεινή πηγή.

Τα εύκαμπτα υστεροσκόπια ανάλογα της διαμέτρου τους διακρίνονται στα διαγνωστικά με εξωτερική διάμετρο 3,1 mm και εσωτερικό κανάλι 1,2 mm και τα επεμβατικά με εξωτερική διάμετρο 4,9 mm. Το μεγαλύτερο κανάλι (2,2 mm ή 7 Fr) επιτρέπει την είσοδο λαβίδων βιοψίας και σύλληψης.

Τα ημιεύκαμπτα υστεροσκόπια χρησιμοποιώντας ψηφιακές οπτικές ίνες με διοπτρική διόρθωση, είναι τα απλής ροής 2,4 mm και τα συνεχόμενης ροής 3,5 mm, που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική υστεροσκόπηση και 4,7-5,5 mm συνεχόμενης ροής για επεμβατική υστεροσκόπηση. Τα τελευταία έχουν κανάλι εργασίας 5-7 Fr, για την είσοδο εύκαμπτων εργαλείων (ψαλίδια, λαβίδες βιοψίας και σύλληψης)⁴⁸.

Γίνεται σαφές ότι οι δύο αυτές κατηγορίες των υστεροσκοπίων έχουν σημαντικές διαφορές. Η οπτική ενός ενδοσκοπίου μεταφέρει δέσμες φωτός που διατρέχουν όλο το μήκος του και από την πηγή εξωτερικού φωτισμού μεταδίδεται και φωτίζει την ενδομητρική κοιλότητα. Στα άκαμπτα υστεροσκόπια η εικόνα μεταδίδεται στο προσοφθάλμιο άκρο του οργάνου με ένα σύστημα φακών που τοποθετούνται σε σειρά σύμφωνα με τους ραβδοειδής φακούς του Hopkins⁴⁸. Το πλεονέκτημα του συστήματος αυτού είναι η υψηλή ανάλυση και η καλή ποιότητα της εικόνας. Το μειονέκτημα είναι η δυσκολία σχεδιασμού μικρής διαμέτρου υστεροσκοπίων, μικρότερης των 3 mm, καθώς εφόσον χρησιμοποιείται ως πηγή φωτισμού λυχνία αλογόνου, ο παραγόμενος φωτισμός δεν επαρκεί για την επισκόπηση της ενδομήτριας κοιλότητας. Επιπρόσθετα, οι φακοί εύκολα καταστρέφονται και σπάνε με ελάχιστη κλίση του οργάνου^{5,36}.

Τα εύκαμπτα και ημι-εύκαμπτα αποτελούν τις λύσεις στο πρόβλημα αυτό. Η μεταφορά του φωτός γίνεται με εύκαμπτες οπτικές ίνες, ενώ υπάρχουν δύο μόνο φακοί στο προσοφθάλμιο και στο απομακρυσμένο άκρο του οργάνου. Η ποιότητα και η ανάλυση της εικόνας όμως δεν είναι μεγάλη συγκριτικά με το σύστημα φακών του Hopkins. Η ανάλυση της εικόνας εξαρτάται από τη διάμετρο των οπτικών ινών και ο αριθμός των ινών καθορίζει το μέγεθος της περιοχής που επισκοπείται. Με τις βελτιώσεις του σχεδιασμού και της τεχνολογίας 50.000 οπτικές ίνες μπορεί να τοποθετηθούν εντός ενός υστεροσκοπίου διαμέτρου 2 mm. Η οπτική αυτή των 2-3 mm μπορεί να μετατραπεί σε επεμβατικό υστεροσκόπιο με τη προσθήκη ενός χιτώνα και η μέγιστη διάμετρος του οργάνου να μη ξεπερνά τα 5 mm. Με αυτό το χιτώνα είναι εφικτή η εισαγωγή ψαλιδιών, λαβίδων σύλληψης και βιοψίας και ηλεκτροδίου μονοπολικού ρεύματος. Το υστεροσκόπιο μετατρέπεται έτσι σε ημι-εύκαμπτο^{50,51}.

Η υστεροσκόπηση μπορεί να είναι και επεμβατική. Οι πηγές ενέργειας που χρησιμοποιούνται στην επεμβατική υστεροσκόπηση είναι η μονοπολική, η διπολική, το laser και η γεννήτρια versapoint.

Το επεμβατικό υστεροσκόπιο συνδέεται με τη μονοπολική γεννήτρια ηλεκτρικού ρεύματος, η οποία είναι συνδεδεμένη με ακουστικό συναγερό. Το ρεύμα περνά από το ηλεκτρόδιο στον ιστό, στη συνέχεια από τη γείωση, η οποία στην περίπτωση αυτή τοποθετείται στην ασθενή

και τελικά επιστρέφει στη γεννήτρια. Η μονοπολική διαθερμία είναι δυναμικά επικίνδυνη, αφού στη ροή του ρεύματος συμμετέχει και η ασθενής. Σε αυτές τις περιπτώσεις το όριο για τη διακοπή της ροής αίματος εξαρτάται από την ποιότητα του ιστού. Με τη βοήθεια της μονοπολικής διαθερμίας επιτυγχάνεται η αμιγής διατομή του ιστού, η οποία χαρακτηρίζεται από διατομή του ιστού χωρίς καμία θερμική βλάβη στους διπλανούς ιστούς. Η ενέργεια μετατρέπεται στην επιφάνεια επαφής σε τόσο μεγάλη θερμότητα (>100⁰C) που προκαλεί εξάχνωση των κυττάρων. Με τον τρόπο αυτό οι ιστοί διαχωρίζονται με ακρίβεια. Η παραγόμενη ενέργεια απορροφάται από το ύδωρ που απελευθερώνεται από τα καταστρεφόμενα κύτταρα και έτσι δε γίνεται περαιτέρω θερμική καταστροφή σε γειτονικούς ιστούς, χωρίς όμως να συμβαίνει και διαθερμοπηξία. Η διασπορά της θερμότητας είναι πιο αποτελεσματική σε χαμηλή ισχύ για περισσότερο χρόνο παρά σε υψηλή ισχύ για λιγότερο χρόνο.

Η μονοπολική ενέργεια δεν είναι άμοιρος επιπλοκών. Εκτός από το θερμικό έγκαυμα στους ιστούς που μπορεί να προκληθεί, το ρεύμα μπορεί να επιστρέψει στη γεννήτρια με άγνωστη οδό. Για το λόγο αυτό η γείωση είναι απαραίτητο να έχει μεγάλη επιφάνεια, ώστε η πυκνότητα ισχύς του ρεύματος να είναι χαμηλή στο σημείο επαφής με το δέρμα. Είναι απαραίτητη λοιπόν η καλή κατάσταση του εξοπλισμού, η χρήση χαμηλής ενέργειας και ηχητικών σημάτων, η αποφυγή ενεργοποίησης του ηλεκτροδίου αν δε βρίσκεται σε επαφή με τον ιστό και η αποφυγή επαφής του ηλεκτροδίου με άλλα μεταλλικά όργανα. Τα υγρά μέσα διάτασης που χρησιμοποιούνται όταν εφαρμόζεται μονοπολική διαθερμία είναι τα ηλεκτρολυτικά, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν υπερφόρτωση, υπερογκαιμία και τελικά ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες αναλυτικά αναφέρθηκαν νωρίτερα.

Για του παραπάνω λόγους είσηχθηκε η διπολική διαθερμία που είναι ασφαλέστερη, αφού η ασθενής δεν αποτελεί μέρος του κυκλώματος. Το ρεύμα περνά από τη μία λεπίδα της λαβίδας στην άλλη, καυτηριάζοντας τους ενδιάμεσους ιστούς. Τα πλεονεκτήματα της διπολικής διαθερμίας είναι η χρήση ρεύματος χαμηλής ενέργειας και η ακρίβεια στην καυτηρίαση. Εδώ χρησιμοποιούνται μη ηλεκτρολυτικά διαλύματα, οπότε δεν υπάρχει ο κίνδυνος των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και της υπερφόρτωσης με υγρά.

Τα ηλεκτρόδια versapoint, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως, είναι διπολικά και κατά τη χρήση τους απαιτείται ως διατατικό μέσο ο φυσιολογικός ορός (normal saline). Η αντίστοιχη γεννήτρια διατηρεί τη παρεχόμενη ενέργεια σε συγκεκριμένο επίπεδο, ώστε να μην είναι αναγκαίο κάθε φορά να γίνεται η ρύθμιση. Το μήκος του καλωδίου που συνδέει την πηγή αυτή με το επεμβατικό υστεροσκόπιο είναι 3m. Η γεννήτρια επιτρέπει τον καθορισμό ηχητικού σήματος σε περίπτωση κάποιου προβλήματος. Η μεγαλύτερη παρεχόμενη ισχύς είναι

200 W, αν και στην κλινική πράξη ανάλογα με τον τύπο του ηλεκτροδίου που χρησιμοποιείται ορίζεται και διαφορετική ισχύς στη γεννήτρια. Με τη μορφή αυτή ενέργειας επιτυγχάνεται επίσης διατομή, εξαχνωση, τήξη και αιμόσταση των ιστών. Καθώς αναπτύσσεται υψηλή θερμοκρασία γύρω από το ηλεκτρόδιο δημιουργείται μία «θήκη» ατμών λόγω του βρασμού του φυσιολογικού ορού. Ένα ηλεκτρικό τόξο αναπτύσσεται μεταξύ του ηλεκτροδίου και του ιστού στην εσωτερική επιφάνεια της “θήκης” των ατμών, όταν το ηλεκτρικό πεδίο είναι αρκετά ισχυρό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία σειρά από γεγονότα, αφού τα μόρια του αερίου ιονίζονται προκαλώντας τον ιονισμό και άλλων γειτονικών μορίων αλυσιδωτά, με αποτέλεσμα τα κύτταρα του ιστού να εξαχνώνονται και να καταστρέφονται. Η θερμοκρασία που αναπτύσσεται στη θήκη των ατμών είναι περίπου 1000°C, ενώ μπορούν να ανιχνευτούν ελεύθερα ιόντα H και ρίζες OH, γεγονός που αποδεικνύει τον κατακερματισμό του ύδατος⁵¹.

Στη γυναικολογία οι δύο πιο διαδεδομένοι τύποι Laser είναι το Laser CO2 και το Nd:YAG Laser. Γενικότερα η μορφή αυτή ενέργειας επιτρέπει την ιστική καταστροφή με προβλέψιμα αποτελέσματα. Πρόκειται για Laser που εκπέμπουν ακτινοβολία στην υπέρυθη ζώνη. Μεταξύ τους παρουσιάζουν κάποιες διαφορές. Το Laser CO2 απορροφάται από το νερό, ενώ το δεύτερο δεν επηρεάζεται από αυτό. Κατά συνέπεια το Nd:YAG Laser είναι ιδανικό στη χρήση ενός διατακτικού μέσου, όπως γίνεται στην υστεροσκόπηση. Το Laser CO2 προκαλεί μικρότερη ιστική βλάβη, τόσο σε βάθος, όσο και σε έκταση, ενώ ο άλλος τύπος είναι καλύτερος στην πρόκληση ιστικής τήξης. Στην περίπτωση του Laser CO2 χρησιμοποιούνται άξονες που φέρουν συστήματα καθρεφτών για να φτάσει η δέσμη στο επιθυμητό σημείο, ενώ στο Nd:YAG Laser χρησιμοποιούνται οπτικές ίνες. Όλο το προσωπικό πρέπει να φοράει ειδικά γυαλιά κατά την εφαρμογή των laser, για να προληφθεί οφθαλμική βλάβη.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφής η μεγάλη ποικιλία του υστεροσκοπικού εξοπλισμού. Ο σύγχρονος υστεροσκόπος έχει τη δυνατότητα να επιλέξει τον τεχνικό εξοπλισμό που γνωρίζει καλύτερα και του είναι πιο προσιτός. Η επιλογή του κατάλληλου εξοπλισμού είναι απαραίτητη για την επιτυχία της μεθόδου. Είναι λοιπόν αναγκαίο ο υστεροσκόπος πέρα από τη μέθοδο υστεροσκόπησης, να είναι εξοικειωμένος και με τα διάφορα εργαλεία και τα οπτικά συστήματα. Μόνο με αυτό τον τρόπο μπορεί να αντιμετωπίσει τα πιθανά τεχνικά προβλήματα που θα μπορούσαν να ανακύψουν κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης. Η υστεροσκόπηση και η τεχνολογία συμβαδίζουν και συμπορεύονται, αφού η πρώτη δεν μπορεί να εξελιχθεί και να βελτιωθεί ακόμη περισσότερο χωρίς τη συμβολή της δεύτερης.

Βιβλιογραφία

1. Van Herendael BJ. Instrumentation in hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 391-408.
2. Indman PD. Instruments and video cameras for operative hysteroscopy. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 211-24.
3. Indman PD. Instruments and video cameras for operative hysteroscopy. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 211-24.
4. Winkler M, Erbse S, Radermacher K, Rau G, Rath W. An automatic camera-holding system for gynecologic laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 303-6.
5. Siegler AM, Kemmann E. Hysteroscopy. *Obstet Gynecol Surv* 1975; 30: 567.
6. Winkler M, Erbse S, Radermacher K, Rau G, Rath W. An automatic camera-holding system for gynecologic laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 303-6.
7. Marlow JL. Media and delivery systems. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 409-22.
8. Marlow JL. Media and delivery systems. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 409-22.
9. Indman PD. Instrumentation and distention media for the hysteroscopic treatment of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 305-15.
10. Hulka J.F, Peterson H.B., Philips J.M. *et al.* 1993. Operative hysteroscopy.
11. American Association of Gynecologic Laparoscopists 1991 membership survey. *J. Reprod. Med.* 38: 572-573.
12. Brander P., Neis C.K & EHMER C. 1999. The etiology, frequency, and prevention of gas embolism during CO2 hysteroscopy. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 6: 421-428.

13. Nathansosn M.H. & Ezeh H. 1995. Carbon dioxide embolism following diagnostic hysteroscopy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102: 505. Q2. 2006 :1097. 6 ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES
14. Bundin J, Thomason K. 1989. Cardiac gas embolism during carbon dioxide hysteroscopy: risk and management. *Eur. J. Obstet. Gynecol. R.B.* 33: 241–245.
15. Mikulicz-Radecki F von: Weitere Erfahrungen mit der hysteroskopie insbesondere beim studium des endometriums. *Zentrabl Gynaekol* 1929; 53: 258-64.
16. Menken FC. Endoscopy procedures and their compined application in gynecology. *J Reprod Med* 1974; 13: 250-4.
17. Menken FC. Un nouveau systeme D’Hysteroscopie. *Soc Franc Gynecol* 1972; 4: 291-5.
18. Ljungstrom KG. Safety of 32% dextrane 70 for hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 2029-32.
19. Loffer F. Complications of hysteroscopy, their cause prevention and correction. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 3: 11-26.
20. Hahn RG. Monitoring of TURP with ethanol. *Lancet* 1991; 338: 1602.
21. Pellicer A, Diamond M. Distenting media for hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988; 15: 23-8.
22. Brandt RR, Dunn WF, Ory SJ. Dextran 70 embolization. Another cause of pulmonary hemorrhage, coagulopathy, and rhabdomyolysis. *Chest* 1993; 35: 256-60.
23. Helferty JP, Zhang C, McLennan G, et al. Videoendoscopic distortion correction and its application to virtual guidance of endoscopy. *Trans Med Imaging* 2001; 20: 605-17.
24. Sugimoto O. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy. Igaku-Shoin Tokyo, New York, 1978.
25. Bennett KK, Ohrmud T, Maloni J. Preventing intravasation in women undergoing hysteroscopic procedures. *AORN J* 1996; 64: 792-9.
26. Donnez J, Polet R, Mathiew PE, et al. Endometrial laser hyperthermy: A potential modality for endometrial ablation. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 459-64.

27. Tomazevic T, Savnic L, Dintijana M. An automated gravitational system for delivery of low viscosity media during continuous flow hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3: 617-21.
28. Baggish MS, Davauluri C, Rodriguez F. Vascular uptake of Hyskon (dextran 70) during operative and diagnostic hysteroscopy. *J Gynecol Surg* 1992; 8: 211-4.
29. Roesch RP, Stoelting RK, Lingeman JE, et al. Ammonia toxicity resulting from glycine absorption during transurethral resection of the prostate. *Anesthesiology* 1983; 58: 577-82.
30. Levin H, Ben-David B. Transient blindness during hysteroscopy: a rare complication. *Anaesth Anal* 1995; 81: 880-2.
31. Hucke J, Campo R, De Bruyne F, et al. Documentation system of physical parameters during hysteroscopic surgery. *Gynaecol Endosc* 1996; 5: 107-10.
32. Helferty JP, Zhang C, McLennan G, et al. Videoendoscopic distortion correction and its application to virtual guidance of endoscopy. *Trans Med Imaging* 2001; 20: 605-17.
33. Donnez J, Polet R, Mathiew PE, et al. Endometrial laser hyperthermy: A potential modality for endometrial ablation. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 459-64.
34. Raimondo et al. A randomized controlled study comparing carbon dioxide versus normal saline a distension media in diagnostic office hysteroscopy: is the dimension with carbon dioxide a problem? *Fertility and Sterility*, 2010; 94:2319-22
35. Paschopoulos et al. Selecting distending medium for out-patient hysteroscopy. Does it really matter? *Human Reproduction*,2004;19:2619-25
36. ECRI Hazard Report: Air embolism and CO2 insufflators: the need for pre-use purging of tubing. *Health Devices* 1996; 25: 214-9.
37. Parent B, Guedi H, Barbot J et al. *Hysteroscopie panoramique*. Paris, 1985, Maloine.
38. Cooper J, Brady M. Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 347-66.
39. Shirk GJ. Control of intrauterine fluid pressure during operative hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1: 229-33.

40. Baggish MS. Update on hysteroscopes. *Contemp Obstet Gynecol* 1989; 34: 125.
41. Cayela Y, Onbargi L, Sota F, et al. A new diagnostic 5.5 mm continuous flow distention office hysteroscopy system. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 2: 6-10.
42. Parent B, Toubas C. Une nouvelle technique d'exploration de la cavite uterine: l'hysteroscopie de contact. *Concours Med* 1973; 95: 1635-7.
43. Gribb JJ. Hysteroscopy: an aid in gynecologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 1960; 15: 593-8.
44. Porto R, Gaujoux J. Une nouvelle methode d'hysteroscopie: Instrumentation et technique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1972; 1: 691-4.
45. Valle RF, Sciarra JJ. Hysteroscopy. A useful diagnostic adjunct in gynecology. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 230-8.
46. Isaacson K. New developments in operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 375-83.
47. Neuwirth RS. Hysteroscopy and gynecology: past, present and future. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 193-8.
48. Isaacson K, Nardella P. Development and use of a bipolar resectoscope in endometrial electrosurgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 385-91.
49. Wortam M, Daggett A. Hysteroscopic endocervical resection. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 4: 63-8.
50. Unfried G, Wieser F, Albrecht A, et al. Flexible versus rigid endoscopes for outpatient hysteroscopy: a prospective randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 168-71.
51. Versapoint Electrosurgical System: Farrugia M, eds *Modern Operative Hysteroscopy*. Johnson & Johnson Medical S.p.a.- Ethicon Women's Health & Urology EMEA, Roma, Italy 2008:18-23.

7. Τεχνική υστεροσκόπησης

Η βελτίωση του υστεροσκοπικού εξοπλισμού, η μείωση της διαμέτρου των υστεροσκοπίων έχει ανάγει την υστεροσκόπηση σε μία διαγνωστική μέθοδο, η οποία λαμβάνει χώρα σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου, χωρίς να προκαλεί πόνο και δυσφορία στις ασθενείς. Η μέθοδος αυτή δεν απαιτεί εκ των προτέρων κάποιου είδους αναλγησίας ή αναισθησίας. Για το λόγο αυτό η υστεροσκόπηση έχει εξελιχθεί σε θεμελιώδη εξέταση για την προσέγγιση της ενδομήτριας παθολογίας στην καθημερινή κλινική πράξη. Η επιτυχία της μεθόδου απαιτεί καλή γνώση του εξοπλισμού, αλλά και της κατάστασης της ασθενούς, ώστε να επιλεγεί ο καταλληλότερος χρόνος για την πραγματοποίησή της εξέτασης.

Η υστεροσκόπηση είναι προτιμότερο να επιχειρείται σε παραγωγική φάση του κύκλου της ασθενούς. Τότε το ενδομήτριο είναι λεπτό και η ενδομητρική κοιλότητα δεν έχει θρόμβους αίματος και θραύσματα ενδομητρικού ιστού. Επίσης ο ισθμός παρουσιάζει υποτονία των μυϊκών ινών του και είναι εύκολη η διάβασή του^{1,2}. Για ασθενής που λαμβάνουν αντισυλληπτικά ή σε επείγοντα περιστατικά είναι αδιάφορη η φάση του κύκλου. Σε περιπτώσεις που είναι αναγκαία η αξιολόγηση κάποιας συγκεκριμένης ενδομήτριας παθολογίας, όπως είναι η υπερπλασία, προτιμάται η υστεροσκόπηση να πραγματοποιείται στην εκκριντική φάση του καταμήνιου κύκλου.

Πριν την έναρξη της εξέτασης θα πρέπει να γίνει έλεγχος της λειτουργικότητας όλων των εξαρτημάτων του υστεροσκοπικού εξοπλισμού (ασφαλές κλείδωμα υστεροσκοπίου και χιτώννα, πηγής φωτισμού, μηχανήματος παροχής μέσου διάτασης και της κάμερας). Απαραίτητη επίσης είναι η λήψη του ατομικού ιστορικού και η ενημέρωση της ασθενούς κατά τη διάρκεια της εξέτασης για τους χειρισμούς που πρέπει να γίνουν, ώστε να μειωθεί το άγχος και η ανησυχία που επιφέρει η εξέταση. Θα ήταν σκόπιμο η ασθενής να έχει δυνατότητα παρακολούθησης της οθόνης. Αυτά θα έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού επιτυχίας της εξέτασης. Η αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση είναι απαραίτητη και βοηθά κυρίως τον άπειρο υστεροσκόπο στην εκτίμηση του μεγέθους και της κλίσης και κάμψης της μήτρας. Η ασθενής τοποθετείται σε θέση λιθοτομής¹⁻³. Σημαντικό βήμα στην πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης είναι η λήψη έγγραφης συγκατάθεσης της ασθενούς.

Πρώτα από όλα, είναι απαραίτητο να γίνεται καθαρισμός του κόλπου και του τραχήλου με φυσιολογικό ορό ή με μη αφρίζον αντισηπτικό καθαριστικό. Στη συνέχεια θα πρέπει να ασκείται ήπια πίεση στο ύψος του πυθμένα της μήτρας ανεξαρτήτως της μεθόδου, ώστε να αποφεύγεται η δημιουργία λάθους οδού και τελικά διάτρησης της μήτρας ή ο τραυματισμός

του βλεννογόνου που επιφέρει αιμορραγία και άλγος της ασθενούς. Κριτικό σημείο αποτελεί η δίοδος του υστεροσκοπίου διά του ισθμού της μήτρας, αφού αυτός είναι ιδιαίτερος αγγειοβριθής και νευροβριθής. Μετά την είσοδο δια του ισθμού αναμένουμε λίγα δευτερόλεπτα για να διαταθεί η κοιλότητα και να έχουμε πανοραμική απεικόνιση της ενδομήτριας κοιλότητας. Αν η οπτική είναι 30°, με απλή περιστροφή μπορούμε να επισκοπήσουμε όλη την κοιλότητα.

Σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου δύο τεχνικές υπάρχουν για διαγνωστική υστεροσκόπηση, η κλασική και η ατραυματική ή «Vaginoscopic approach»⁴. Η πρώτη απαιτεί την εφαρμογή του μητροσκοπίου του Sims και συχνά μονοδοντωτής λαβίδας για σύλληψη και έλξη του εξωτραχήλου. Η σύλληψη γίνεται συνήθως στη 2^η ώρα εκτός από περιπτώσεις οπίσθιας κλίσης και κάμψης της μήτρας οπότε πρέπει να γίνεται στην 5^η ή στην 7^η ώρα. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγονται οι τραυματισμοί των τραχηλικών αγγείων και εξαλείφεται η γωνίωση του άξονα του τραχήλου σε σχέση με τον άξονα της μήτρας, ώστε να διευκολύνεται η εισαγωγή του υστεροσκοπίου στην ενδομητρική κοιλότητα. Αυτοί οι χειρισμοί όμως έχουν ως αποτέλεσμα πόνο και δυσφορία της ασθενούς και υπάρχει ανάγκη διακοπής της επέμβασης⁵. Επίσης με την κλασική υστεροσκόπηση δεν είναι δυνατή η επισκόπηση του κοιλικού επιθηλίου.

Η ελάττωση της διαμέτρου των υστεροσκοπίων επέτρεψε την εφαρμογή της τεχνικής «Vaginoscopic approach» που εφαρμόστηκε από τους Bettocchi S⁶, Okeahialam M⁷ και Paschopoulos M⁸. Με την τεχνική αυτή η εισαγωγή του υστεροσκοπίου επιχειρείται χωρίς τη χρήση μητροσκοπίου και λαβίδας, ενώ με μία γάζα γίνεται σύγκλιση των χειλέων του αιδοίου ώστε να αποφεύγεται η διαφυγή του μέσου διάτασης (σε περίπτωση χρήσης αερίου μέσου διάτασης). Με αυτό τον τρόπο διατείνονται τα κοιλικά τοιχώματα και είναι δυνατή η επισκόπηση του κοιλικού επιθηλίου, διακρίνεται το έξω τραχηλικό στόμιο και μειώνεται το άλγος και ο πόνος των ασθενών.

Με την εφαρμογή του υστεροσκοπίου στο έξω τραχηλικό στόμιο αρχίζει και η διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η δίοδος μέσω του καναλιού του τραχήλου είναι το πιο δύσκολο, χρονοβόρο και επώδυνο για τις ασθενείς τμήμα της εξέτασης. Το άκρο του υστεροσκοπίου πρέπει να εισέρχεται με ήπιους χειρισμούς ακολουθώντας τη διεύθυνση του άξονα του τραχήλου. Εφόσον χρησιμοποιείται αέριο μέσο διάτασης η επισκόπηση του ενδοτραχήλου γίνεται κατά την αφαίρεση του υστεροσκοπίου ενώ σε περίπτωση χρήσης υγρού μέσου διάτασης με την είσοδο του υστεροσκοπίου. Η απότομη και με δύναμη εισαγωγή του υστεροσκοπίου προκαλεί αιμορραγία και πόνο και συχνά οδηγεί στη διακοπή της εξέτασης.

Τα περισσότερα υστεροσκόπια βλέπουν υπό γωνία 30° και κατά συνέπεια η εικόνα του τραχηλικού καναλιού δεν πρέπει να βρίσκεται στο κέντρο της οθόνης. Για την ατραυματική είσοδο του υστεροσκοπίου σε περιπτώσεις πρόσθιας κλίσης της μήτρας η εικόνα του τραχηλικού καναλιού πρέπει να βρίσκεται στην 6^η ώρα στην οθόνη, ενώ σε οπίσθια κλίση της μήτρας στη 12^η ώρα. Η μόνη εξαίρεση από αυτό τον κανόνα είναι η χρήση υστεροσκοπίου οπτικής γωνίας 0° , οπότε η εικόνα του τραχηλικού καναλιού πρέπει να βρίσκεται στο κέντρο της οθόνης⁹.

Με την είσοδο του υστεροσκοπίου στην ενδομητρική κοιλότητα πρέπει να περιμένουμε την πλήρη διάταση των τοιχωμάτων της. Τα σαλπιγγικά στόμια χρησιμεύουν ως οδηγία σημεία. Ο πλήρης έλεγχος της κοιλότητας απαιτεί την απλή περιστροφή του υστεροσκοπίου (30°) γύρω από τον άξονά του χωρίς πλάγιες μετατοπίσεις του οργάνου που προκαλούν πόνο στην ασθενή. Πανοραμική εικόνα παίρνουμε με την αργή απόσυρση του οργάνου οπότε επισκοπείται και το τραχηλικό κανάλι^{2,4}. Η διαγνωστική υστεροσκόπηση σε περιπτώσεις στένωσης του τραχηλικού στομίου (συνήθως κατόπιν κωνοειδούς εκτομής, ηλεκτροκαυτηρίασης και πολλαπλών ή άτεχνων αποξέσεων) και ανατομικών παραλλαγών στην κλίση και κάμψη της μήτρας απαιτεί τη σύλληψη του έξω τραχηλικού στομίου, τη χορήγηση τοπικής αναισθησίας ή και τη διαστολή του τραχηλικού στομίου^{9,4}.

Όποια μέθοδος κι αν εφαρμόσει ο υστεροσκόπος είναι δυνατό να αντιμετωπίσει κάποιες δυσκολίες. Πρώτα από το άλγος που νιώθει η ασθενής. Όταν η υστεροσκόπηση επιχειρείται στα εξωτερικά ιατρεία, ο πόνος είναι η πιο συχνή αιτία διακοπής της εξέτασης. Ο πόνος είναι αποτέλεσμα είτε της αυξημένης ενδομητρικής πίεσης από το μέσο διάτασης είτε της μηχανικής πίεσης που ασκείται από το υστεροσκόπιο ιδίως κατά τη διόδό του από το έσω τραχηλικό στόμιο^{10,11}. Ανεξάρτητα του μέσου διάτασης που χρησιμοποιείται η πίεση παροχής πρέπει να διατηρείται όσο είναι δυνατόν μικρότερη ώστε να επιτρέψει την επισκόπηση της ενδομήτριας κοιλότητας. Αυτό συχνά εξαρτάται από τις ενδείξεις της υστεροσκόπησης¹². Η πίεση που απαιτείται για τον αποκλεισμό συγγενών ανωμαλιών της μήτρας είναι μεγαλύτερη από αυτή για την αναγνώριση κάποιου ενδομητρικού όγκου. Επίσης οι ασθενείς με απόφραξη των σαλπιγγικών στομίων και οι άτοκες είναι περισσότερο ευαίσθητες στο πόνο από την αύξηση της ενδομητρικής πίεσης. Η χρήση περιοχικής αναισθησίας με σπρέι και ο μικρός χρόνος της επέμβασης συμβάλλουν στη μείωση του πόνου¹²⁻¹⁴. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η εφαρμογή αναισθητοποίησης του παρατραχηλικού μπλοκ με απώτερο σκοπό την αναλγησία. Η μέθοδος αυτή όμως εμπλέκεται με πιθανή πρόκληση αιμορραγίας, αλλά και με υψηλά ποσοστά αποτυχίας. Ταυτόχρονα, αναφέρεται η χρήση τοπικών αναισθητικών απευθείας στον τράχηλο. Όπως και ο αποκλεισμός των παρατραχηλικών κλάδων, έτσι και η

μέθοδος αυτή έχει υψηλά ποσοστά αποτυχίας, αφού αποτυγχάνει να μπλοκάρει τη νεύρωση του πυθμένα, που προέρχεται από του ωθητικούς κλάδους, ενώ συνδέεται συχνά με υψηλά ποσοστά αιμορραγίας. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι η κλασική μέθοδος υστεροσκόπησης είναι πιο επώδυνη και λιγότερο ανεκτή από ό,τι η ατραυματική μέθοδος (Vaginoscopic Approach).

Ένα ακόμη πρόβλημα κατά την υστεροσκόπηση είναι στένωση του τραχηλικού στομίου. Στη πραγματικότητα πραγματική στένωση του τραχήλου είναι σπάνιο εύρημα. Η έλλειψη επιδεξιότητας και εμπειρίας του υστεροσκόπου είναι από τις πιο συχνές αιτίες διακοπής της εξέτασης. Σε μερικές περιπτώσεις όμως κατόπιν κωνοειδούς εκτομής (κυρίως με νυστέρι)^{15,16} και τραυματισμών σε πολύτοκες συνήθως ασθενείς, δημιουργείται ουλώδης στένωση του τραχηλικού καναλιού που καθιστά την υστεροσκόπηση αδύνατη, οπότε απαιτείται γενική αναισθησία και διαστολή του τραχηλικού στομίου στο χειρουργείο με κηρία Hegar¹⁷.

Κατά την υστεροσκοπική εξέταση της ενδομητρικής κοιλότητας είναι πιθανό να διαπιστωθεί μία ήπια αιμορραγία της ασθενούς, η οποία δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για την εκτέλεση της εξέτασης υστεροσκόπησης¹⁸. Είναι χρήσιμο να υπάρχουν διαθέσιμα αέριο και υγρό μέσο διάτασης, ώστε σε περίπτωση δυσκολίας επισκόπησης με το CO₂ να υπάρχει δυνατότητα χρήσης υγρού μέσου διάτασης για την απομάκρυνση θρόμβων αίματος και βλέννας. Με τη χρήση CO₂ επίσης είναι συχνή η δημιουργία φυσαλίδων αέρα^{18,19}. Στη πλειονότητα των περιπτώσεων η αναμονή μερικών δευτερολέπτων χωρίς μετακίνηση του οργάνου αρκεί για την επίλυση αυτού του προβλήματος.

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου κατά την υστεροσκοπική εξέταση παρατηρείται διαφυγή του μέσου διάτασης. Η διαφυγή αυτή μέσω του τραχηλικού στομίου μπορεί να λυθεί χρησιμοποιώντας υστεροσκόπιο μεγαλύτερης διαμέτρου ή ειδικών αγκίστρων που μειώνουν τη διάμετρο του έξω τραχηλικού στομίου¹⁹. Η χρήση υστεροσκοπίων απλής ροής και υγρών χαμηλού ιξώδους απαιτεί συνήθως μεγαλύτερη διάμετρο του τραχήλου που επιτρέπει τη συνεχή άρδευση της ενδομητρικής κοιλότητας και τη διαφυγή του υγρού από τον τράχηλο²⁰.

Μερικές ασθενείς έχουν σοβαρές δυσπλασίες της μήτρας (οπίσθια ή πρόσθια υπέρκαμψη) οπότε είναι αδύνατη η υστεροσκόπηση σε βάση εξωτερικού ιατρείου διότι απαιτούνται μεγάλες μετατοπίσεις του οργάνου που προκαλούν σοβαρό πόνο στην ασθενή. Η υστεροσκόπηση στις περιπτώσεις αυτές επιχειρείται υπό γενική αναισθησία και με ήπιες μετακινήσεις γίνεται η εισαγωγή του οργάνου.

Επιπρόσθετα κατά καιρούς στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί κι άλλες μέθοδοι πραγματοποίησης της υστεροσκόπησης, όπως είναι η υστεροσκόπηση εξ επαφής και η μικροκολποϋστεροσκόπηση.

Η εξ επαφής υστεροσκόπηση παρουσιάστηκε το 1966 από τον Marleschki, στη Γερμανία. Με αυτή τη μέθοδο δε γίνεται διάταση της ενδομητρίου κοιλότητας. Η μέθοδος όμως αυτή δεν έτυχε ευρείας αποδοχής και δεν καθιερώθηκε²⁶.

Η μικροκολποϋστεροσκόπηση παρουσιάστηκε από τον Γάλλο Hamou το 1980. Είναι αρκετά διαδεδομένη μέθοδος για την εξέταση του τραχήλου, ενδοτραχήλου και ενδομητρίου. Ο Hamou χρησιμοποίησε υστεροσκόπιο μήκους 25 cm και διαμέτρου 4 mm, που επιτύγγανε μεγεθύνσεις από 1x έως 150x. Αποτελεί συνδυασμό κλασικής και εξ επαφής υστεροσκόπησης και επιτρέπει την εξέταση των αγγείων και κυττάρων του ενδοτραχήλου και του ενδομητρίου. Επίσης με χρησιμοποίηση ζωικής χρώσης, παράλληλα με την κολποσκόπηση, επιτρέπει την εξέταση της ζώνης μετασχηματισμού, όταν αυτή βρίσκεται εντός του ενδοτραχήλου^{22,23,27,28}. Τα πλεονεκτήματα της μικροκολποϋστεροσκόπησης είναι ότι πρόκειται για ένα επιπλέον διαγνωστικό εργαλείο της κυτταρολογίας, της ιστολογίας και της κολποσκόπησης, το οποίο παρέχει τη διαγνωστική θεώρηση και τον έλεγχο της τοπογραφίας της ύποπτης περιοχής, ώστε να γίνονται πιο εντοπισμένα οι βιοψίες. Επιπλέον αναγνωρίζεται με ακρίβεια η ζώνη ματάπτωσης, στις περιπτώσεις όπου η κολποσκόπηση αποτυγχάνει. Τέλος ο διεγχειρητικός έλεγχος των ύποπτων περιοχών πιστοποιεί ότι όλες οι πιθανές παθολογικές περιοχές εμπεριέχονται στο βιοπτικό υλικό και κατ' επέκταση στη θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Bercy G. Endoscopy. New York: Appleton Century Crofts, p. 222-42, 1976.
2. Baggish M, Barbot J, Valle R. Diagnostic and operative hysteroscopy. In Mosby 2nd edition, St. Louis, Missouri, 1999, pp. 97-126.
3. Valle RF. Hysteroscopy for gynecologic diagnosis. Clin Obstet Gynecol 1983; 26: 253-5.
4. Van Belle Y, Van Der Pass. Modern clinical technical hysteroscopy. In Olympus CD-ROM, 1998.
5. Karacz B. Office hysteroscopy. In Siegler AM, Lindemann HJ, editors: Hysteroscopy: principles and practice, Philadelphia 1984, JB Lippincott, pp. 106-7.

6. Bettocchi S, Selvaggi L. A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 255-8.
7. Okeahialam MG, Jones SE, O'Donovan P. Early experience with the vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy. *Gynecol Endosc* 2001; 10: 57-9.
8. Paschopoulos M, Paraskevaïdis E, Stefanidis K, et al. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy 1997; 4: 465-7.
9. Indman PD. Instrumentation and distention media for the hysteroscopic treatment of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 305-15.
10. Paschopoulos M, Paraskevaïdis E, Stefanidis K, et al. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy 1997; 4: 465-7.
11. Valle RF. Hysteroscopy: basic principles and clinical applications. *J Continuing Educ Obstet Gynecol* 1977; 19: 19-28.
12. Giorda G, Scarabelli C, Franceschi S, et al. Feasibility and pain control in outpatient hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 593-97.
13. Kremer C, Duffy S, Moroney M. Patient satisfaction with outpatient hysteroscopy versus day case hysteroscopy: randomized controlled trial. *BMJ* 2000; 320: 279-82.
14. Vandendael A, Van den Bosch T, Kruger TF. Patient discomfort during operative hysteroscopy. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49: 67-8.
15. De Iaco P, Marabini A, Stefanetti M, et al. Acceptability and pain of outpatient hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 71-5.
16. Lau WC, Ho RY, Tsang MK, et al. Patient's acceptance of outpatient hysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 191-3.
17. Neuwirth RS. Hysteroscopy and gynecology: past, present and future. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 193-8.
18. Kristensen GB, Jensen LK, Holund B. A randomized trial comparing two methods of cold knife conization with laser conization. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1009-13

19. Mathevet P, Dargent D, Roy M, et al. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser and LEEP. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 175-9.
20. Wong AY, Wong KS, Lok YH, et al. Outpatient diagnostic hysteroscopy: analysis of 429 cases. *Chin Med J* 1998; 111: 728-30.
21. Osborne et al. Fluid uptake in laser endometrial ablation. *Anaesth Inten Care* 1991; 19: 217-9.
22. Mangar D. Hyponatremic encephalopathy after endometrial ablation. *JAMA* 1994; 271: 343-5.
23. Valle RF. L'isteroscopia nella diagnostica ginecologica, *La clinica ostetrica e Ginecologica* Vol. X-N4, pp. 1107-39.
24. Hamou. Hysteroscopie et Microcolpohysteroscopie-Atlas et traite. Cofese ed. *Endoscopia Ginec.* 2^o Simposio Int. Ott. 80.
25. Hamou. Hysteroscopie et Microcolpohysteroscopie avec un instrument nouveau: le microhysteroscope. *Endoscopia Ginec.* Atti 2^o Simposio Int. Ott. 80. Cofese ed. Pp. 131-55.
26. Baggish MS. L'endoscopie ginacologica ed il suo atrumentario. *La clinica ostetrica e Genecologica* Vol. X-N4, pp. 1051-4.
27. Mencaglia, Scarselli, Perino, et al. L'isteroscopia oggi: tecniche e strumentazione. *BOU AIPEG Sup.* Vol. 12, n. 3 *Contract Fertil. Sessual* n. 11. Maggio 1985.
28. Baggish MS. L'isteroscopia per contatto. *La clinica ostetrica a Ginecologica* Vol. X-N4, pp. 1062-8.

8. Ενδείξεις-Αντενδείξεις-Επιπλοκές Υστεροσκόπησης

Η ενδομήτρια κοιλότητα είναι δυνατό να διερευνηθεί με ποικίλους τρόπους. Σε αυτό συμβάλλει ο διακολπικός υπέρηχος, οι απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η αξονική και μαγνητική τομογραφία, αλλά και επεμβατικές μέθοδοι, όπως η ενδομήτρια βιοψία και η διαγνωστική απόξεση. Το πλεονέκτημα της υστεροσκόπησης είναι ότι επιτρέπει την άμεση μελέτη της ενδομήτριας κοιλότητας και τη λήψη οπτικά κατευθυνόμενων βιοψιών, γεγονός το οποίο αυξάνει τη διαγνωστική εγκυρότητα της μεθόδου. Επιπλέον, η υστεροσκόπηση ενδείκνυται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αμφιβολία για τα αποτελέσματα των άλλων μεθόδων. Οι ενδείξεις, λοιπόν, της υστεροσκόπησης αφορούν όλη την ενδομήτρια παθολογία. Η υστεροσκόπηση παρόλα αυτά δεν είναι πανάκεια, αλλά υπάρχουν κάποιες αντενδείξεις. Ταυτόχρονα, η μέθοδος αυτή δεν είναι άμοιρος επιπλοκών, αφού μπορούν να διακριθούν επιπλοκές που αφορούν τόσο την τεχνική, όσο και τις γνώσεις και ικανότητες του υστεροσκόπου.

Ενδείξεις υστεροσκόπησης

Ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία (AUB)

Η άτυπη ενδομήτρια αιμορραγία είναι η πιο κοινή ένδειξη για υστεροσκόπηση. Σε διάφορες σειρές ασθενών υπολογίζεται ότι το 22,1-80,9% των υστεροσκοπήσεων γίνονται με αυτή την ένδειξη. Κατά μέσο όρο 52,1% (1 στις 2 υστεροσκοπήσεις) επιχειρούνται για διερεύνηση της AUB¹. Για διαγνωστικούς λόγους θα πρέπει να διακρίνουμε δύο ομάδες ασθενών με AUB. Στην πρώτη ομάδα συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με άτυπη αιμορραγία χωρίς την παρουσία κάποιας αιτίας (δυσλειτουργική μητρορραγία) ενώ στη δεύτερη ομάδα υπάρχει κάποια οργανική πάθηση της μήτρας που αιτιολογεί την αιμορραγία.

Ένα λεπτομερές ιστορικό, ένας λεπτομερής εργαστηριακός έλεγχος και το test κνήσεως πρέπει να είναι το πρώτο βήμα για αποκλεισμό παθήσεων που είναι ικανές να προκαλέσουν μητρορραγία (ηλικία, διαίτα, έντονη σωματική άσκηση, stress, παχυσαρκία, δυσκρασίες του αίματος, διαταραχές πήκτικότητας, χρόνιες παθήσεις ήπατος και νεφρών, ενδοκρινοπάθειες, ορμονική κατάσταση, λήψη φαρμακευτικής αγωγής με αντισυλληπτικά, ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ηρεμιστικά, ταμοξιφένη ². Με την κλινική εξέταση πρέπει να εκτιμηθούν το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI),

τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου, η γαλακτόρροια, η υπερτρίχωση και η θυρεοειδική λειτουργία. Εφόσον οι εξετάσεις αποβούν αρνητικές, οι δομικές ανωμαλίες μπορεί να ευθύνονται για την μητρορραγία και θα πρέπει να γίνουν γυναικολογική εξέταση, υπέρηχος και υστεροσκόπηση.

Ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία χωρίς υπόστρωμα οργανικής πάθησης

Δυσλειτουργικές μητρορραγίες προεμμηνοπαυσιακών γυναικών μπορεί να οφείλονται σε ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους, οδηγώντας προοδευτικά σε υπερπλασία του ενδομητρίου. Η ατυπία των αδενικών κυττάρων είναι το κύριο χαρακτηριστικό που χαρακτηρίζει τις ενδομήτριες αλλοιώσεις με δυνατότητα διήθησης και εξέλιξης σε καρκίνο και φυσικά απαιτεί ιστολογική εξέταση για να διαγνωστεί. Παρόλα αυτά η ενδομήτρια υπερπλασία συχνά εμφανίζει μακροσκοπικές μορφολογικές μεταβολές του βλεννογόνου που μπορούν να διαγνωστούν με υστεροσκόπηση^{2,3}.

Σε απουσία λήψης HRT σε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα η ατροφία του ενδομητρίου είναι η συνηθέστερη αιτία πρόκλησης AUB. Αυτό το λεπτό και ατροφικό ενδομήτριο συχνά εμφανίζει μικρές πετέχειες που διακρίνονται υστεροσκοπικά. Άλλες οργανικές αιτίες πρόκλησης AUB είναι οι πολύποδες, τα ινομύωματα και η κακοήθεια⁴.

Σε μια νεαρή γυναίκα η παραμονή υπολειμμάτων κύησης στην ενδομητρική κοιλότητα και η εξωμήτριος κύηση είναι από τις συχνές αιτίες πρόκλησης AUB. Εφόσον με τους υπερήχους υπάρχει υπόνοια υπολειμμάτων κύησης η υστεροσκόπηση μπορεί να βεβαιώσει την κατάσταση αυτή^{2,3}.

Η υστεροσκόπηση είναι η μόνη τεχνική που παρέχει άμεση όραση ολόκληρης της ενδομήτριας κοιλότητας. Η παρουσία ή η απουσία κάποιας ενδομήτριας παθολογίας μπορεί να διαγνωστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια υστεροσκοπικά παρά με κάποια άλλη τυφλή ή έμμεση μέθοδο⁵.

Οργανικές παθήσεις πρόκλησης AUB

Πολύποδες ενδομητρίου: Αντιπροσωπεύουν μια εστιακή υπερπλασία της βασικής στοιβάδας του ενδομητρίου και συνίστανται από ανώμαλους ενδομητρικούς αδένες, στρώμα και αγγεία καλυπτόμενα από επιθηλιακά κύτταρα. Η παρουσία μίσχου παίζει σημαντικό ρόλο στις θεραπευτικές επιλογές για την αφαίρεσή τους. Απαντούν σε συχνότητα 25% του γενικού

πληθυσμού και εμφανίζονται συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας 40-50 ετών. Με την υστεροσκοπηση μπορούμε να τους διακρίνουμε σε 3 κατηγορίες:

Λειτουργικός πολύποδας: Αυτός ο τύπος εμφανίζει αδενικές μεταβολές που μοιάζουν με το γειτονικό ενδομήτριο, και τα κύτταρά του εμφανίζουν αναπαραγωγική δραστηριότητα. Η επιφάνειά του είναι λεία, με αδενικά ανοίγματα χωρίς ιδιαίτερη αγγείωση.

Ατροφικός πολύποδας: Εμφανίζεται σε μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες, με τυπικό ατροφικό αδενικό επιθήλιο και χαμηλά κυλινδρικά έως κυβοειδή κύτταρα. Οι αδένες είναι μεγεθυσμένοι συχνά με κυστική διεύρυνση.

Υπερπλαστικός πολύποδας: Οι αδένες έχουν παρόμοια μορφολογία με αυτή που παρατηρείται στην υπερπλασία εμφανίζοντας κυτταρική ωρίμανση και ανώμαλο μέγεθος και σχήμα. Η επιφάνεια είναι ομαλή χωρίς να καλύπτεται από ενδομήτριο ενώ υπάρχει ελάχιστη αγγείωση. Αυτή η ομάδα είναι ύποπτη για πιθανή κακοήθεια⁶.

Υποβλεννογόνιο Ινομύωμα: Τα ινομύωματα απαντούν σε συχνότητα 25-30% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας και συνίστανται από εκτεταμένη εστιακή ωρίμανση και υπερπλασία του μυϊκού και ινώδους ιστού του ενδομητρίου^{7,8}. Η υστεροσκοπική εμφάνιση των ινομυωμάτων είναι η παρουσία στρογγυλών, λευκών, σκληρής σύστασης μορφωμάτων με επιφάνεια που διατρέχεται από μεγάλα αγγεία καλυπτόμενα από λεπτό στρώμα ενδομητρικού ιστού⁹.

Τα υποβλεννογόνια ινομύωματα διακρίνονται σε 3 κατηγορίες:

Τύπος 0: Η μάζα του ινομύωματος βρίσκεται εξ ολοκλήρου στην ενδομήτρια κοιλότητα. Αυτός ο τύπος είναι εύκολο να αντιμετωπιστεί με υστεροσκοπική χειρουργική. Προβλήματα δημιουργούνται όταν η διάμετρος του ινομύωματος ξεπερνά τα 4 cm, λόγω δυσκολίας ορατότητας και επιμήκυνσης του χρόνου της επέμβασης από την υπερφόρτωση των υγρών.

Τύπος I: Περισσότερο από το 50% της μάζας τους βρίσκεται στην ενδομήτρια κοιλότητα. Κατά την υστεροσκοπική αφαίρεση προσοχή απαιτείται κατά την εξάχνωση του μυομητρικού τμήματος του ινομύωματος.

Τύπος II: Το ινομύωμα είναι ενδοτοιχωματικό/υποβλεννογόνιο και λιγότερο από 50% της μάζας του βρίσκεται στην ενδομήτρια κοιλότητα^{10,11}.

Ενδομητρίτιδα: Είναι φλεγμονώδης πάθηση της μήτρας που ευθύνεται για πρόκληση AUB. Η συχνότητα ποικίλλει από 0,8-19% των περιπτώσεων. Μελέτες γυναικών με χρόνια τραχηλίτιδα έχουν δείξει υψηλό ποσοστό επίπτωσης ενδομητρίτιδας στην ενδομήτρια βιοψία

και η πάθηση μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα ενδιάμεσο στάδιο πριν την εκδήλωση πυελικής φλεγμονώδους νόσου. Η πάθηση χαρακτηρίζεται από τη συγκέντρωση πλασματοκυττάρων και ουδετερόφιλων στο μυομήτριο, οίδημα, αιμορραγία, ανώμαλη ανάπτυξη αδένων και σε προχωρημένες περιπτώσεις από ανώμαλη ωρίμανση του ενδομητρίου ή και διακοπή της ανάπτυξής του. Η υστεροσκόπηση μπορεί να διακρίνει τις επιφανειακές αλλοιώσεις προκαλούμενες από ενδομητρίτιδα. Το ενδομήτριο δίκην φράουλας αντιπροσωπεύει μια εικόνα που χαρακτηρίζεται από ανώμαλους, υπερώριμους αδένες εκκριτικής φάσης ευρισκόμενους σε υποπλαστικό περιβάλλον ενδομητρίου ιστού^{12,13}. Τα μικρόβια που αναπτύσσονται συνηθέστερα σε τέτοιες περιπτώσεις είναι: E.coli, Gardnerella vaginalis, και Streptococcus group D. Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση αιτιολογικής αντιβιοτικής αγωγής (συνηθέστερα τετρακυκλίνες) και ορμονικής θεραπείας για αποκατάσταση του λειτουργικού ενδομητρίου.

Αδενομύωση: Καλείται η πάθηση όπου ο ενδομητρικός ιστός βρίσκεται εντός του μυομητρίου. Με την υστεροσκόπηση μπορούν να διακριθούν οι σοβαρές μορφές της νόσου, όπου υπάρχει καταστροφή του μυομητρίου σε μεγάλη έκταση, αλλά διαφεύγουν οι μέτριες και ήπιες μορφές της νόσου¹⁴. Η συμβολή της υστεροσκόπησης είναι η λήψη τμήματος ιστού για βιοψία (1,5-3 cm, με 5 mm loop electrode) για την ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου. Μη επεμβατικές τεχνικές για διάγνωση της αδενομύωσης είναι η μαγνητική τομογραφία και η υστεροσαλπιγγογραφία.

Υπερπλασία και καρκίνωμα του ενδομητρίου: Στόχος κάθε διαγνωστικής υστεροσκόπησης είναι η διάγνωση κάθε ενδομητρίου ανωμαλίας η οποία στη συνέχεια θα επιβεβαιωθεί με ιστολογική εξέταση. Υπάρχουν περιορισμοί στη διαγνωστική ικανότητα της υστεροσκόπησης η οποία σε καμιά περίπτωση δεν μπορεί να αντικαταστήσει την ιστολογική εξέταση. Με την υστεροσκόπηση λοιπόν είναι δυνατή η αναγνώριση καρκινώματος και υπερπλασίας στις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες ενώ αντίθετα στις προεμηνοπαυσιακές είναι δύσκολη η αναγνώριση της υπερπλασίας ή η διάκρισή της από ένα αρχόμενο καρκίνο^{15,16}. Η επιβεβαίωση της υποψίας για κακοήθεια απαιτεί ιστολογική εξέταση, οπότε η ευαισθησία και των δύο μεθόδων στη διάγνωση καρκινώματος του ενδομητρίου φτάνει το 100%¹⁷. Ο συνδυασμός υστεροσκόπησης και ιστολογικής εξέτασης ήταν ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση του καρκινώματος με ευαισθησία που έφτανε το 100%.

Το καρκίνωμα του ενδομητρίου αναπτύσσεται κύρια στην ενδομητρική κοιλότητα και μπορεί να ανιχνευτεί υστεροσκοπικά σαν πολυποειδές μόρφωμα με ανώμαλη επιφάνεια. Η τυπική εμφάνιση είναι η παρουσία μιας κίτρινης επιφάνειας με μαλακή, ζελατινώδη σύσταση, μπορεί να έχει νεκρωτικές εστίες και να αιμορραγεί με την επαφή με το υστεροσκόπιο¹⁷.

Με την υστεροσκόπηση είναι δυνατή η σταδιοποίηση του καρκινώματος¹⁸. Εφόσον ο τραχηλικός αυλός είναι ελεύθερος διήθησης το καρκίνωμα ταξινομείται ως FIGO I, σε αντίθετη περίπτωση ως FIGO II. Φυσικά δεν μπορεί να ελεγχθεί το βάθος της διήθησης

Παθολογία του τραχήλου: Ενώ ο εξωτράχηλος μπορεί να επισκοπηθεί με γυναικολογική εξέταση και κολποσκόπηση, τα 2/3 του ενδοτραχήλου μπορούν να ελεγχθούν με υστεροσκόπηση. Οι συχνότερες ευρισκόμενες παθολογικές καταστάσεις στον ενδοτράχηλο είναι η ενδοτραχηλίτιδα και οι πολύποδες^{19,20}. Η υστεροσκόπηση παίζει σημαντικό ρόλο στην ανεύρεση πρωτοπαθούς εστίας καρκινώματος (επέκταση από το ενδομήτριο ή πρωτοπαθής εντόπιση στον ενδοτράχηλο)²¹. Η παρουσία συμφύσεων ή και ίνωσης στον ενδοτράχηλο κάνουν την εκτέλεση υστεροσκόπησης δύσκολη.

Διερεύνηση Υπογονιμότητας

Η υστεροσκόπηση σε βάση εξωτερικού ιατρείου θεωρείται πρώτης γραμμής μέθοδος στη διερεύνηση της υπογονιμότητας. Παρουσιάζει το μειονέκτημα ότι δεν μπορεί να ελεγχθεί η διαβατότητα των σαλπίνγων. Οι αντενδείξεις είναι οι ίδιες όπως και στο γενικό πληθυσμό και αφορούν φλεγμονές του γεννητικού συστήματος, εμμηνορρυσία ή σοβαρή ενδομήτρια αιμορραγία και αρχόμενη κύηση.

Η παραμόρφωση της ενδομητρικής κοιλότητας λόγω επίκτητης παθολογίας όπως σε περίπτωση ινομυώματος, ενδομητρικού πολύποδα ή κατάληψη από συμφύσεις είναι λιγότερο συχνή στις υπογόνιμες γυναίκες συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Η σημασία των ινομυωμάτων στην πρόκληση της υπογονιμότητας δεν έχει ακόμα καθοριστεί. Μπορεί το ινομύωμα να δρα με τον ίδιο τρόπο όπως και το IUD. Ιστολογικές εξετάσεις έχουν δείξει μεταβολές του ενδομητρίου και του μυομητρίου σε ασθενείς που έχουν ενδοτοιχωματικά ή υποβλεννογόνια ινομυώματα. Με την υστεροσκόπηση μπορεί να καθοριστεί η ακριβής εντόπιση και η αγγείωση του ινομυώματος και κατά συνέπεια η δυνατότητα ενδοσκοπικής αφαίρεσής του²². Οι ενδομητρικές συμφύσεις είναι συχνές στις γυναίκες με δευτεροπαθή υπογονιμότητα ως αποτέλεσμα λοιμώξεων ή τραυματισμού (απόξεση, καισαρική τομή, υστεροσκοπικό χειρουργείο). Σε περιπτώσεις πλήρους κατάληψης της ενδομήτριας κοιλότητας από συμφύσεις και αμηνόρροιας η αιτία της στειρώσης είναι προφανής. Σε περίπτωση μερικής εξάλειψης όμως δεν είναι βέβαιο ότι η στειρώση οφείλεται στη μείωση της επιφάνειας λειτουργικού ενδομητρίου ή στη διαταραχή της αγγείωσής του²³.

Εκτός από τις εμφανείς αιτίες υπογονιμότητας που αναφέρθηκαν με την υστεροσκόπηση διακρίνουμε και τις ελάχιστες αλλοιώσεις της ενδομήτριας επιφάνειας όπως είναι η υπέγερση

του βλεννογόνου η οποία μπορεί να είναι σημείο κάποιας υποκείμενης ορμονικής διαταραχής. Οι μεταβολές της αρχιτεκτονικής της αγγείωσης του ενδομητρίου επίσης μπορεί να είναι σημαντικές για τη γονιμότητα των ασθενών και μπορούμε να τις δούμε με υστεροσκόπηση. Η υπεραγγείωση συχνά συνυπάρχει με ινομύωμα αλλά μπορεί να είναι και μεμονωμένο εύρημα συνέπεια ενδομητρίτιδας^{24,25}.

Συγγενείς ανωμαλίες: Η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών του γυναικείου γεννητικού συστήματος είναι δύσκολο να καθοριστεί δεδομένου ότι δεν προκαλούν όλες οι συγγενείς ανωμαλίες συμπτώματα και δε σχετίζονται όλες με υπογονιμότητα. Επίσης ο πληθυσμός που εξετάζεται σε κάθε μελέτη είναι διαφορετικός. Στη διεθνή βιβλιογραφία η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών ανέρχεται σε 0,2-10% του γενικού πληθυσμού²⁶.

Η υστεροσκόπηση συμβάλλει στην ακριβή διάγνωση και ταξινόμηση των περισσότερων συγγενών ανωμαλιών της μήτρας και στην αντιμετώπισή τους. Στους υπογόνιμους ασθενείς διαπιστώθηκε αυξημένο ποσοστό ενδομήτριων διαφραγμάτων, ενώ ο συνδυασμός της υστεροσκόπησης με τη λαπαροσκόπηση έδειξε ότι οι περιπτώσεις δίκερου, μονόκερου και δύδελφης μήτρας ελάχιστα επηρεάζουν τη γονιμότητα των ασθενών²⁷.

Οι σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι όπως είναι η υστεροσκόπηση, η διακολπική υπερηχογραφία, η λαπαροσκόπηση και το MRI μας δίνουν τη δυνατότητα ακριβούς περιγραφής και ταξινόμησης των συγγενών ανωμαλιών. Η ταξινόμηση που επικρατεί στις μέρες μας είναι αυτή που έχει προταθεί από την American Fertility Society και στηρίζεται κύρια στην παθογένεση των ανωμαλιών και στη δυνατότητα ή την αναγκαιότητα θεραπείας αυτών και είναι η ακόλουθη:

Class 1: Αμφοτερόπλευρη ολική ή μερική αγενεσία ή υποπλασία των πόρων του Muller.

Class 2: Μονόκερος μήτρα με ή χωρίς αντίπλευρο υποπλαστικό κέρασ.

Αυτές οι ανωμαλίες έχουν την ίδια παθογένεια. Η Class 1 αντιπροσωπεύει αμφοτερόπλευρη και η Class 2 ετερόπλευρη μερική ή ολική αγενεσία ή υποπλασία των πόρων του Muller. Τυπική περίπτωση ανωμαλίας class 1 είναι το σύνδρομο Rokitansky-Kustner-Hausner. Με την υστεροσκόπηση η μήτρα σε περιπτώσεις ανωμαλίας Class 2 εμφανίζεται μονόκερος και απαιτείται λαπαροσκόπηση για να καθοριστεί η παρουσία/απουσία υποπλαστικού κέρατος. Ένα λειτουργικό υποπλαστικό κέρασ εκδηλώνεται στην εφηβεία ως επώδυνη πυελική μάζα και το κορίτσι έχει σοβαρή δυσμηνόρροια.

Class 3: Δίκερος και δίδελφος μήτρα.

Η ανωμαλία προκαλείται από ατελή ή και αδυναμία απορρόφησης του παραμεσονεφρικού πόρου που καταλήγει σε διαφόρου βαθμού σχηματισμό υποπλαστικού κέρατος. Είναι συχνή η συνύπαρξη ανωμαλιών του κόλπου και του ουροποιητικού συστήματος. Η διάγνωση πρέπει να γίνει με συνδυασμό εξετάσεων.

Class 4: Διαφραγματοφόρος μήτρα.

Η ανωμαλία οφείλεται σε αδυναμία απορρόφησης του μέσου τοιχώματος της μήτρας. Πολλές εργασίες αναφέρουν ότι το ενδομήτριο διάφραγμα είναι αιτία καθ' ἑξίν εκτρώσεων. Μια πιθανή αιτία είναι ότι η εμφύτευση της βλαστοκύστης γίνεται στο χαμηλότερο άκρο του διαφράγματος, όπου υπάρχει μειωμένη αγγείωση η οποία προκαλεί παθολογική εμφύτευση ή πλακουντοποίηση. Το ακριβές σημείο της εμφύτευσης όμως δεν μπορεί να εξακριβωθεί. Έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις εξέλιξης της κύησης παρά την παρουσία διαφράγματος²⁸.

Class 5: “T-shaped” μήτρα.

Η διάγνωση της τυπικής περίπτωσης μήτρας σε σχήμα T γίνεται με υστεροσαλπιγγογραφία. Στην υστεροσκόπηση βλέπουμε μια μικρή κυλινδρική κοιλότητα ενώ την περιοχή του πυθμένα και των σαλπιγγικών στομιών τη διακρίνουμε μόνο με πλάγια περιστροφή του υστεροσκοπίου των 30⁰. Το πάχος του μυομητρίου στον πυθμένα μπορεί να μετρηθεί με υπερηχογράφημα και πρέπει να είναι μεταξύ 9-13 mm και όχι μεγαλύτερο από 15 mm. Συνήθως η μήτρα σε σχήμα T είναι σπάνιο εύρημα αλλά λόγω λήψης διαιθυλοστιλβεστρόλης από έγκυες έχει αυξηθεί η επίπτωσή της²⁹.

Class 6: Νεογνική, υποπλαστική ή τοξοειδής μήτρα.

Δεν μπορεί να γίνει χειρουργική διόρθωση της ανωμαλίας. Στην περίπτωση της νεογνικής μήτρας η ενδομητρική κοιλότητα έχει φυσιολογικό σχήμα αλλά η σχέση του μήκους του τραχήλου με τη μήτρα είναι 3:1, όπως και στις έφηβες. Η υπογονιμότητα στις περιπτώσεις αυτές σχετίζεται κύρια με συνοδό ωθηκική ανεπάρκεια.

Class 7: Ανήκουν σπάνιες περιπτώσεις που δεν μπορούν να ταξινομηθούν στις παραπάνω κατηγορίες.

Ενδομητρικές συμφύσεις: Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των ενδομητρικών συμφύσεων είναι η υστεροσκόπηση. Συνήθως η δημιουργία τους είναι απότοκος αποξέσεων ιδίως μετά από τοκετό ή ενδομητρικών λοιμώξεων. Μετά από διακοπή της κύησης συνήθως οι συμφύσεις εμφανίζονται στην περιοχή του έσω τραχηλικού στομίου

και στην περιοχή του ισθμού της μήτρας. Σπανιότερα δημιουργούνται κατόπιν καισαρικής τομής σε περιπτώσεις συμφυτικού πλακούντα, μεγάλης αιμορραγίας, επέκτασης της τομής ή λοίμωξης. Λιγότερο συχνή είναι η εμφάνισή τους κατόπιν χειρουργείων όπου διανοίγεται η ενδομητρική κοιλότητα²³.

Οι συμφύσεις συνήθως προκαλούν δυσμηνόρροια, ελάττωση της ποσότητας του αίματος στην εμμηνορρυσία ακόμα και αμηνόρροια, υπογονιμότητα και καθ' ἑξίν εκτρώσεις⁵⁸. Η ταξινόμησή τους στηρίζεται στην έκταση που καταλαμβάνουν

Grade I: Πρόκειται για λεπτές και εύθραυστες συμφύσεις που μπορεί να λυθούν είτε με τη διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας είτε με το χιτώνα του υστεροσκοπίου. Το ενδομήτριο είναι φυσιολογικό και τα σαλπγγικά στόμια ορατά.

Grade IIα: Πρόκειται για μεμονωμένες συμφύσεις που διαχωρίζουν την ενδομήτρια κοιλότητα-συνήθως το πρόσθιο με το οπίσθιο τοίχωμα- σε δύο μέρη. Μπορούν εύκολα να λυθούν με χρήση ψαλιδιού ή να κοπούν με λαβίδες.

Grade IIβ: Οι συμφύσεις εντοπίζονται και αποφράσσουν το έσω τραχηλικό στόμιο και τον ισθμό της μήτρας. Η ασθενής μπορεί να παρουσιαστεί με αμηνόρροια. Μετά τη λύση τους η λοιπή ενδομήτρια κοιλότητα είναι φυσιολογική.

Grade III: Κατατάσσονται οι περιπτώσεις όπου οι συμφύσεις είναι περισσότερο εκτεταμένες αποφράσσοντας τμήματα της ενδομήτριας κοιλότητας και το ένα σαλπγγικό στόμιο και εκδηλώνονται συνήθως με ελάττωση της ποσότητας και της διάρκειας της εμμηνορρυσίας. Οι συμφύσεις μπορούν να λυθούν με υστεροσκοπική χειρουργική με Nd:YAG laser, VersaPoint ή με συμβατικά εργαλεία²³.

Asherman's syndrome: Οι ενδομητρικές συμφύσεις που δημιουργούνται κατόπιν κύησης και συνοδεύονται από αμηνόρροια περιγράφηκαν πρώτη φορά από τον Prof. Asherman το 1948³¹.

Grade IV: Περισσότερο εκτεταμένες συμφύσεις με μερική απόφραξη της ενδομήτριας κοιλότητας και δευτεροπαθή αμηνόρροια. Και τα δύο σαλπγγικά στόμια είναι αποφραγμένα. Κατά τη συμφυσιόλυση πρέπει να παραμένει λειτουργικό ενδομήτριο ειδάλλως η περίπτωση κατατάσσεται ως στάδιο Vb.

Grade V: Εκτεταμένη ούλωση και ίνωση του ενδομητρίου με αμηνόρροια ή σοβαρή υπομηνόρροια. Η πρόγνωση αποκατάστασης της ενδομητρικής κοιλότητας είναι εξαιρετικά πτωχή.

Παρακολούθηση ενδομητρικών μεταβολών σε ασθενείς που λαμβάνουν ταμοξιφένη

Πάνω από το 30% των γυναικών που λαμβάνουν ταμοξιφένη έχουν συμπτώματα που αφορούν το γεννητικό σύστημα³². Κυρίως παρατηρείται κοιλιακή ξηρότητα και δυσπαρευνία. Η επί μακρόν λήψη του φαρμάκου οδηγεί σε μεταβολές του ενδομητρίου και οι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερπλασίας. Η εμφάνιση καρκινώματος στις γυναίκες αυτές, πρέπει να αποδοθεί κύρια σε άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως παχυσαρκία και ορμονική θεραπεία υποκατάστασης^{32,33}. Ο σχετικός κίνδυνος εκτιμάται ότι είναι 2-3/1000 γυναίκες ετησίως.

Η εμφάνιση ενδομητρικών πολυπόδων και «υπερπλασίας» στις γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφένη οδήγησε στην παρακολούθηση των αλλαγών αυτών με υστεροσκόπηση και με διακολπικό υπερηχογράφημα με σκοπό να προληφθεί η εμφάνιση ενδομητρικού καρκινώματος. Η εφαρμογή τέτοιων προγραμμάτων παρακολούθησης δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την επίπτωση και τη θνησιμότητα από καρκίνο του ενδομητρίου στις γυναίκες αυτές.

Υπάρχουν υπερηχογραφικά και υστεροσκοπικά ευρήματα που θεωρούνται παθογνωμικά της λήψης ταμοξιφένης. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα που υπάρχουν στο ~75% των ασθενών είναι η ανώμαλη πάχυνση του ενδομητρίου με τυπική εμφάνιση «ελβετικού τυριού». Σε τέτοιες περιπτώσεις μόνο με την υστεροσκόπηση είναι δυνατή η διάκριση μεταξύ του ψευδο-πολυποειδούς αδено-κυστικού ενδομητρίου που υπάρχει κατόπιν λήψης ταμοξιφένης και ενός αδено-κυστικού πολύποδα. Τα υστεροσκοπικά ευρήματα που χαρακτηρίζουν τη λήψη ταμοξιφένης είναι: 1) οι προεξοχές της ενδομητρικής επιφάνειας κυρίως λόγω αυξημένου αναπαραγωγικού δυναμικού των κυττάρων του στρώματος, 2) πολυποειδής σχηματισμοί που καλύπτονται από ατροφικό ενδομήτριο (η ατροφία αποδίδεται κύρια στα αδενικά κύτταρα) και 3) υπεραγγείωση του ενδομητρίου με σκιαγράφιση των σπειροειδών και των βασικών αρτηριών³⁴. Οι αδένες είναι κυστικά διατεταμένοι και καλύπτονται από ατροφικό επιθήλιο. Στην ιστολογική εξέταση το ενδομήτριο εμφανίζει περι-αδενική στρωματική πύκνωση, επιθηλιακή μεταπλασία και αυξημένο αναπαραγωγικό δυναμικό μερικές φορές με παρουσία κυτταρικής ατυπίας³⁵.

Σπάνιες ενδείξεις υστεροσκόπηση

Με την υστεροσκόπηση είναι δυνατός ο εντοπισμός και η αφαίρεση ενδομητρικών σπειραμάτων. Η άμεση όραση του σπειράματος μας επιτρέπει να διακρίνουμε την πιθανή εμπέδωσή του στην ενδομητρική επιφάνεια ή και τον ενταφιασμό του. Έχει προταθεί και η

παρακολούθηση με υστεροσκόπηση της συσκευής προκειμένου να καθοριστεί ο κατάλληλος χρόνος για την αντικατάστασή της. Επιπλέον, με την εφαρμογή της μεθόδου είναι δυνατή η εντόπιση υπολειμμάτων τροφοβλαστικού ιστού, γεγονός το οποίο προκαλεί μνηομητρορραγία στις ασθενείς, αλλά και η οστική μετάπλαση του ενδομητρίου, πολύ σπάνιο φαινόμενο, που παρατηρείται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μέσω της υστεροσκόπησης σε γυναίκες (εμβρυοσκόπηση) με παλίνδρομες κύσεις, επιτυγχάνεται η άμεση παρακολούθηση του εμβρύου και η οπτική βιοψία.

Αντενδείξεις υστεροσκόπησης

Ενώ οι ενδείξεις της υστεροσκόπησης με τη διαρκώς αναπτυσσόμενη τεχνολογία διευρύνονται οι αντενδείξεις εφαρμογής της μεθόδου παραμένουν ίδιες. Οι απόλυτες αντενδείξεις είναι λίγες³⁶

Κύηση. Κίνδυνος διακοπής της κύησης υφίσταται καθώς υπάρχει «εισβολή» του υστεροσκοπίου στην ενδομητρική κοιλότητα.

Πυελική φλεγμονώδης νόσος. Λοίμωξη του τραχήλου ή της μήτρας. Υπάρχει πιθανότητα διασποράς της φλεγμονής από το κατώτερο γεννητικό σύστημα μέσω των σαλπίνγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα και η υστεροσκόπηση πρέπει να αποφεύγεται όταν υπάρχει υποψία λοίμωξης.

Σοβαρή ενδομητρική αιμορραγία. Η παρουσία μεγάλης αιμορραγίας, είτε κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας είτε ανεξάρτητα από αυτή είναι αντένδειξη για υστεροσκόπηση γιατί δεν μπορεί να γίνει επισκόπηση της ενδομητρικής κοιλότητας από τους θρόμβους του αίματος.

Νεοπλασία του τραχήλου. Η παρουσία διηθητικής νεοπλασίας του τραχήλου αποτελεί απόλυτη αντένδειξη υστεροσκόπησης γιατί αφ' ενός οι χειρισμοί που συμβαίνουν στον τράχηλο μπορεί να προκαλέσουν διασπορά καρκινικών κυττάρων και αφ' ετέρου γιατί η μέθοδος δεν προσφέρει πλεονεκτήματα στη διάγνωση και στη θεραπεία της νόσου συγκριτικά με την κυτταρολογία, την κολποσκόπηση και το HPV-DNA testing.

Σχετικές αντενδείξεις: Αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στη μήτρα, σοβαρή τραχηλική στένωση σε περιπτώσεις απειρίας του χειρουργού και γνωστή ευαισθησία στο μέσο διάτασης ή στο αναισθητικό.

Επιπλοκές υστεροσκόπησης

Σύμφωνα με τα δεδομένα της Αμερικάνικης Ένωσης Γυναικολόγων Λαπαροσκόπων (AAGL) η συχνότητα διάτρησης της μήτρας ήταν περίπου 1.1% το 199³⁷. Περίπου το 50% των περιπτώσεων αυτών προκλήθηκαν από τη διάταση του τραχήλου, ενώ το υπόλοιπο 50% σχετίζεται με τη λανθασμένη τεχνική και τη μη κατάλληλη χρήση του επεμβατικού υστεροσκοπίου. Επίσης, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία μία περίπτωση διάτρησης της μήτρας που οφείλεται στην είσοδο του υστεροσκοπίου³⁸. Η πιθανότητα διάτρησης της μήτρας εξαρτάται από τη μέθοδο που εφαρμόζεται, γίνεται λοιπόν σαφές ότι στις επεμβατικές υστεροσκοπήσεις υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης της επιπλοκής αυτής³. Ταυτόχρονα υπάρχουν μελέτες, οι οποίες σχετίζουν την εμπειρία του υστεροσκόπου και τις ικανότητες του κατά την είσοδο του υστεροσκοπίου με την πιθανότητα εμφάνισης της προαναφερόμενης επιπλοκής^{38,39}. Το 55% των περιπτώσεων διάτρησης της μήτρας οφείλεται σε λάθος χειρισμό κατά την είσοδο του υστεροσκοπίου, ενώ το 45% στην τεχνική που εφαρμόζεται, χωρίς να αναγνωρίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά³⁹. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος της διάτρησης της μήτρας εντοπίζεται στις περιπτώσεις αντιμετώπισης των ενδομητρικών συμφύσεων διατραχηλικά και κατά την αφαίρεση ξένων σωμάτων από την ενδομήτρια κοιλότητα⁴⁰. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες αναφέρονται στην ταυτόχρονη χρήση του υπερήχου προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα διάτρησης της μήτρας³⁹, αν και πλέον η μέθοδος αυτή δεν έχει εφαρμογή στην κλινική πράξη.

Η αιμορραγία κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό 0,16³⁸ και σχετίζεται άμεσα με τον τύπο της επεμβατικής διαδικασίας. Μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγίας παρατηρείται σε περιπτώσεις λύσης ενδομητρικών συμφύσεων (2,51%) σε σχέση με άλλες περιπτώσεις, όπως είναι η αφαίρεση ενδομητρικών πολυπόδων (0,48%) και υποβλεννογόνιων ινομυωμάτων (0,37%)⁴¹. Πολλές διαφορετικοί παράμετροι έχουν μελετηθεί με σκοπό τη μείωση της πιθανότητας αιμορραγίας μετά από υστεροσκόπηση, χωρίς όμως ικανοποιητικά αποτελέσματα. Προεγχειρητικά φαίνεται ότι η χρήση βαζοπρεσίνης θα μπορούσε να μειώσει το ποσοστό αιμορραγίας⁴². Μικρές σε έκταση αιμορραγίες κατά την υστεροσκόπηση είναι δυνατόν να αντιμετωπιστούν με την ηλεκτροδιαθερμία. Σε αντίθετη περίπτωση, είναι απαραίτητη η τοποθέτηση ενδομητρικά καθετήρα Folley για είκοσι τέσσερις ώρες⁴¹. Αν παρόλα αυτά δεν ελέγχεται η αιμορραγία είναι αναγκαία η ολική υστερεκτομία.

Η εμβολή αερίου αποτελεί την πιο επικίνδυνη για τη ζωή της ασθενούς επιπλοκή της υστεροσκόπησης και παρατηρείται κατά τη χρήση του CO₂ ως διαστατικού μέσου³⁷. Φαίνεται ότι σε ποσοστό 0.017% των υστεροσκοπήσεων με CO₂ είναι δυνατό να

παρατηρηθεί εμβολή αερίου. Το CO₂ δεν είναι συνήθως υπεύθυνο για την προέλευση του εμβόλου, αφού μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα έμβολα προέρχονται από τον ατμοσφαιρικό αέρα⁴³. Όσον αφορά την επεμβατική υστεροσκοπηση η χρήση του CO₂ αντενδείκνυται. Η μέση πίεση του CO₂ και η ενδομητρική πίεση κατά τη διάρκεια της επέμβασης οδηγούν αναπόφευκτα στην προαναφερόμενη επιπλοκή. Η πίεση του αερίου πρέπει να παραμένει κάτω από 100 mmHg, η ροή του αερίου ως διατακτικού μέσου κάτω από 100 ml/min και η πίεση της ενδομητρικής κοιλότητας κάτω από 80 mmHg^{43,44}. Απαραίτητα προληπτικά μέτρα αφορούν στη συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης της ασθενούς, του καρδιακού της ρυθμού, της μέτρησης των αερίων αίματος και στην παρακολούθηση της πίεσης του διατακτικού μέσου (CO₂) και της ενδομήτριας κοιλότητας σε όλη τη διάρκεια της υστεροσκοπησης. Σε ασθενείς με άγνωστο ιστορικό βαλβιδοπάθειας και αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας ο χαρακτηριστικός μεταλλικός καρδιακός ήχος που προκαλείται από την παρουσία CO₂ στις καρδιακές κοιλότητες, αποτελεί ένδειξη άμεσης διακοπής της υστεροσκοπησης⁴⁵. Σε περίπτωση προσβολής των ζωτικών σημείων, η ασθενής επιβάλλεται να μεταφέρεται στην εντατική μονάδα, οπότε μπορεί να είναι απαραίτητη η διασωλήνωση, η χρήση ηπαρίνης ακόμη και η καρδιοαναπνευστική ανάνηψη.

Σε κάθε επεμβατική υστεροσκοπηση ποσότητα του χορηγούμενου μέσου διάτασης περνά στην κυκλοφορία του ασθενούς μέσω λεμφικών αγγείων και φλεβικών στελεχών. Η ποσότητα του απορροφούμενου υγρού εξαρτάται από την ενδομήτρια πίεση και τη διάρκεια της επέμβασης. Ακόμα και σε περιπτώσεις που το ενδομήτριο παραμένει άθικτο συμβαίνει απορρόφηση υγρών από τον οργανισμό^{46,47}.

Με την αύξηση της ενδοαγγειακής εισβολής υγρού μπορεί να εμφανιστεί υποτονική υπερενυδάτωση του ασθενούς. Κλινικά συμπτώματα είναι αρχικά ναυτία, έμετοι, ζάλη, οπτικές διαταραχές ακολουθούμενα από αρθραλγίες, κόμα και θάνατο. Υπάρχει άνοδος της αρτηριακής και της κεντρικής φλεβικής πίεσης, βραδυκαρδία και αρρυθμία. Στο ΗΚΓ εμφανίζεται διεύρυνση του QRS, και στη συνέχεια αρνητικοποίηση των T κυμάτων. Ο αιματοκρίτης, οι συγκεντρώσεις Na⁺ και K⁺ του ορού μειώνονται. Σε σοβαρές περιπτώσεις πνευμονικό και εγκεφαλικό οίδημα συχνά οδηγούν στο θάνατο⁴⁸.

Το σύνδρομο υπερφόρτωσης υγρών προκαλείται από δύο μηχανισμούς. Αρχικά μια μεγάλη και γρήγορη εισροή υγρού στην κυκλοφορία οδηγεί σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και σε πνευμονικό οίδημα ως αποτέλεσμα της αύξησης του όγκου του αίματος. Ασθενείς με καρδιακά προβλήματα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης του συνδρόμου. Η μεγάλη εισβολή διαλύματος ελεύθερο ηλεκτρολυτών επάγει την ενεργοποίηση ενός ρυθμιστικού μηχανισμού στον οργανισμό και αν δεν αντιμετωπιστεί καταλήγει σε

εγκεφαλική βλάβη. Το ελεύθερο νερό στην κυκλοφορία προκαλεί υποτονική υπερενυδάτωση. Εάν δεν απομακρυνθεί γρήγορα η διαφορά στην ωσμωτική πίεση μεταξύ ενδοαγγειακού και εγκεφαλικού χώρου που δημιουργείται οδηγεί σε είσοδο υγρού στον εγκεφαλικό ιστό, σε διόγκωση του εγκεφάλου και συμπίεσή του στο άκαμπτο οστικό κρανίο. Έχει βρεθεί ότι η αύξηση του όγκου του εγκεφάλου κατά 5-10% είναι ασύμβατη με τη ζωή.

Η απορρόφηση υγρών στην κυκλοφορία στη διάρκεια επεμβατικής υστεροσκόπησης συμβαίνει κυρίως μέσω των φλεβικών και λεμφικών στελεχών του ενδομητρίου. Μικρή ποσότητα υγρού εξέρχεται μέσω των σαλπγγικών στομιών στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Εάν η επέμβαση είναι μακράς διάρκειας η ποσότητα του υγρού αυτού υπολογίζεται σε 50-100 ml. Ακόμα σε περιπτώσεις διάτρησης της μήτρας η ποσότητα του υγρού που απορροφάται από το περιτόναιο μεγαλώνει. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη μετεγχειρητική εμφάνιση της υποτονικής υπερενυδάτωσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις το εξερχόμενο υγρό πρέπει να αναρροφηθεί με λαπαροσκόπηση ή με παρακέντηση υπό υπερηχογραφικό έλεγχο.

Για να αποφύγουμε την υπερενυδάτωση της ασθενούς η πίεση άρδευσης πρέπει να διατηρείται χαμηλή, όσο αυτό είναι εφικτό, και να μειώνεται η διάρκεια του χειρουργείου, η οποία δεν θα πρέπει να ξεπερνά τη μία ώρα. Συνήθως η ενδομητρική πίεση πρέπει να διατηρείται κάτω από 80mmHg. Η πίεση πρέπει να διατηρείται σε τέτοια επίπεδα ώστε να υπάρχει ικανοποιητική διάταση των τοιχωμάτων της μήτρας, διαφορετικά το οπτικό πεδίο είναι μικρό και αυξάνονται οι κίνδυνοι διάτρησης.

Διεγχειρητικά η ποσότητα χορηγούμενων και αποβαλλόμενων υγρών πρέπει να παρακολουθείται κάθε 10-15 min ώστε κάθε στιγμή να γνωρίζουμε τις απώλειες. Είναι χρήσιμη η ύπαρξη μιας αντλίας με δυνατότητα σταδιακής χορήγησης των υγρών, τα οποία δε θα πρέπει να ξεπερνούν τα 1000ml. Απαραίτητη κρίνεται και η παρουσία βαθμονομημένου σάκκου συλλογής των παλινδρομούντων υγρών από τον κόλπο.

Σε περιπτώσεις που το έλλειμα υγρών ξεπεράσει τα 1000 ml θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της συγκέντρωσης Na^+ στον ορό. Σε περιπτώσεις υπονατριαιμίας ($\text{Na}^+ < 130 \text{ meq/l}$) και ελλείματος υγρών πάνω από 1500 ml η επέμβαση πρέπει να διακόπτεται. Σε περιπτώσεις που το Na^+ πέσει κάτω από 120 meq/l πρέπει να αρχίζει χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων. Σκοπός είναι η συγκέντρωση Na^+ να αυξάνεται κατά 1,3-1,6 meq/l/h και η συγκέντρωση Na^+ να είναι $> 130 \text{ meq/l}$. Το ιστορικό του ασθενούς παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Ένας μεγάλος σε ηλικία ασθενής με καρδιολογικά προβλήματα δεν μπορεί να αντιμετωπίσει παρόμοια αύξηση του όγκου του αίματος συγκριτικά με ένα νέο και υγιή ασθενή.

Σε περιπτώσεις εκδήλωσης υπερενυδάτωσης του ασθενούς πρέπει να τοποθετείται καθετήρας Folley στην ουροδόχο κύστη και να προκαλείται διούρηση με χορήγηση φουροσεμίδης (10-20mg IV). Στη πλειονότητα των περιπτώσεων αυτό είναι αρκετό για να διορθώσει το πρόβλημα της αύξησης του όγκου του αίματος. Η χρήση διεγχειρητικά ή και μετεγχειρητικά ορών χωρίς ηλεκτρολύτες, όπως είναι το διάλυμα Dextrose 5%, απαγορεύεται αυστηρά καθώς προσθέτει στην κυκλοφορία επιπλέον φορτίο νερού. Σε σοβαρές περιπτώσεις πρέπει να μετράται η κεντρική φλεβική πίεση και να χορηγούνται υπέρτονα διαλύματα NaCl. 20-40 ml διαλύματος 20% ή εναλλακτικά 120-150 ml διαλύματος 3% NaCl χορηγούνται αργά σε διάστημα 1-2 ωρών. Τα επίπεδα Na⁺ του ορού παρακολουθούνται συστηματικά και η χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων διακόπτεται όταν η συγκέντρωση Na⁺ φτάσει τα 130 meq/l. Η επίπτωση του συνδρόμου σύμφωνα με την AAGL είναι 0,14% .

Πολύ σπάνια μπορεί να παρατηρηθούν κι άλλες επιπλοκές. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί μία περίπτωση διάτρησης της ουροδόχου κύστης κατά τη διάρκεια διαγνωστικής υστεροσκόπησης⁴⁹, εγκαύματος των χειλιών του αιδοίου κατά την επεμβατική υστεροσκόπηση⁵⁰ και κάκωση του εντέρου μετά από τη χρήση εξοπλισμού για τη στεριοποίηση των ασθενών υστεροσκοπικά⁵⁰. Οι περιπτώσεις αυτές οφείλονται στην όχι καλή κατάρτιση του υστεροσκόπου και στη μη καλή γνώση του εξοπλισμού.

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι οι επιπλοκές της υστεροσκόπησης είναι μία σχετικά σπάνια περίπτωση, ενώ πολύ σπάνια είναι επικίνδυνες για τις ασθενείς. Η άρτια εκπαίδευση του υστεροσκόπου, η καλή γνώση του εξοπλισμού και των τεχνικών της υστεροσκόπησης δρουν προληπτικά έναντι στην εμφάνιση των παραπάνω επιπλοκών. Πλήρης προεγχειρητικός έλεγχος, συνεχής παρακολούθηση της κατάστασης των ασθενών κατά τη διάρκεια, αλλά και μετά την υστεροσκόπηση αποτελούν σημαντικούς παράγοντες πρόληψης των επιπλοκών της μεθόδου αυτής.

Βιβλιογραφία

1. Cagnazzo G, D'Addario V, Marinelli G, et al. Depth of myometrial invasion endometrial cancer: preoperative assessment by transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 40-3.
2. Arnold LL, Ascher SM, Schrufer JJ, et al. The nonsurgical diagnosis of adenomyosis. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 461-5.

3. Towbin NA, Gviazda IM, March CM. Office hysteroscopy versus transvaginal ultrasonography in the evaluation of patients with excessive uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1678-84.
4. Wathen PI, Henderson M, Witz CA. Abnormal uterine bleeding. *Med Clin North Am* 1995; 79: 329-44.
5. Rueda R, Falcone T, Hemmings R, et al. Dysfunctional uterine bleeding: A Reappraisal. *Curr Publ Obstet Gynecol Fertil*, May/June 1991.
6. Nagele R, O'Connor H, Baskett TF, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding on hormone replacement therapy: a comparison with postmenopausal bleeding. *Fertil Steril* 1996; 65: 1145-50.
7. Gimpelson RI, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 489-92.
8. Burnett JE. Hysteroscopy-controlled curettage for endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 621-5.
9. Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433-40.
10. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterine fibroids: a clinical review. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 285-96.
11. Baggish MS, Sze EHM, Rosenzweig BA, et al. Direct hysteroscopic observation to document the reasons for abnormal bleeding secondary to submucous myoma. *J Gynecol Surg* 1989; 5: 149-54.
12. Parker WH, Rodi IA. Patient selection for laparoscopic myomectomy. *J Am Gynecol Laparosc* 1994; 2: 23-6.
13. Fukuda M, Shimizu T, Fukuda K, et al. Transvaginal hysterosonography for differential diagnosis between submucous and intramural myoma. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35: 236-9.
14. Sousa R, Silvestre M, Almeida e Sousa L, et al. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 856-62.

15. Goswami A, Khemani M, Logani KB, et al. Adenomyosis: diagnosis by hysteroscopic endomyometrial biopsy, correlation of incidence and severity with menorrhagia. *J Obstet Gynecol Res* 1998; 24: 281-4.
16. Ostrzenski A. Extensive iatrogenic adenomyosis after laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 1998; 69: 143-5.
17. Neis KJ, Brandner P. Hysteroscopic staging of endometrial cancer. FIGO Gynecological Endoscopy Slide Series, Slide Atlas on Diagnostic and Operative Hysteroscopy, The Parthenon Publishing Group, 1997.
18. Neis KJ, Hepp H. The accuracy of combined hysteroscopy and line biopsy under ambulatory conditions. *Acta Eur Fertil* 1956; 17: 445-58.
19. Lindemann HJ. The future of hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 617-9.
20. Mencaglia L. Hysteroscopy and adenocarcinoma. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 573-9.
21. Goudas VT, Session DR. Hysteroscopic cervical polypectomy with a polyp snare. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 195-7.
22. Campo R, Van Belle Y, Rombauts L, et al. Office mini-hysteroscopy. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 73-81.
23. Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, et al. The value of repeat hysteroscopic evaluation in patients with failed in vitro fertilization transfer cycles. *Fertil Steril* 1992; 58: 833-35.
24. Raziel A, Arieli S, Bukovsky I, et al. Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. *Fertil Steril* 1994; 62: 1080-2.
25. Schenker JG. Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 109-13.
26. Campo R, Gordts S, Rombauts L, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal hydrolaparoscopy in infertility. *Fertil Steril* 1999; 71: 1157-60.

27. Brosens I, Gordts S, Campo R. Transvaginal hydrolaparoscopy but not standard laparoscopy reveals subtle endometriotic adhesions of the ovary. *Fertil Steril* 2001; 8: 393-7.
28. Golan A, Langer R, Bukovsky I, et al. Congenital anomalies of the mullerian system. *Fertil Steril* 1989; 51: 747-55.
29. Maneschi F, Zupi E, Marconi D, et al. Hysteroscopically detected asymptomatic mullerian anomalies. Prevalence and reproductive implications. *J Reprod Med* 1995; 40: 684-8.
30. Heinonen PK. Reproductive performance of women with uterine anomalies after abdominal or hysteroscopic metroplasty or no surgical treatment. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 311-7.
31. Nagel TC, Malo JW. Hysteroscopic metroplasty in the diethylstilbestrol exposed uterus and similar nonfusion anomalies: effects on subsequent reproductive performance; a preliminary report. *Fertil Steril* 1993; 59: 502-6.
32. Kurman RJ. Anatomy and histology of the uterine corpus. In Blaustein's Pathology of female genital tract 4th Ed. Springer-Verlag 1994; 327-66.
33. Fox H. The endometrium in Anderson, Muir's textbook of pathology 11th Ed. Arnold, London 1980; 198-9.
34. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, et al. Effects of tamoxifen on uterus. *Lancet* 1994;344: 623-4.
35. Vergote I, Neven P, Vanderick G, et al. Tamoxifen and the uterus. *Eur J Cancer* 1998;34: 1-3.
36. Baggish MS. L'isteroscopia per contatto. *La clinica ostetrica e Ginecologica* Vol. X-N4, pp. 1062-8.
37. Hulka J.F, Peterson H.B, Philips J.M et al. Operative hysteroscopy American Association of Gynecologic Laparoscopists 1991 membership survey. *J. Reprod* 1993;38:572-573.
38. Xia E.L, Duan H, Zhang J et al. Analysis of 16 cases of uterine perforation during hysteroscopic electro-surgeries. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001;38:280-283.

39. Jansen F.W, Vredevoogf C.B, Van Ulzen K et al. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet. Gynecol* 2000;96:266–270.
40. Mclean-Fraser E, Penava D, Vilos G.A. Perioperative complication rates of primary and repeat hysteroscopic endometrial ablations. *J. Am. Assoc.Gynecol. Laparosc* 2000;9:175–177.
41. Agostini A, Cravello L, Desbriere R et al. Hemorrhage risk during operative hysteroscopy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 2002;81:878–879.
42. Philips D.R, Nathanson H.G, Milim S.J et al. The effect of dilute vasopressin solution on blood loss during operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol* 1996;88:761–766.
43. Brandner P, Neis K.J, Ehmer C. The etiology, frequency, and prevention of gas embolism during CO2 hysteroscopy. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc* 1996;6:421–428.
44. Nathanson M.H, Ezeh U. Carbon dioxide embolism following diagnostic hysteroscopy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102: 505. Q2019 NYAS2006.cls (1994/07/13 v1.2u Standard LaTeX document class) 10-14-2006 :1097. 6 ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES
45. Brundin J, Thomason K. Cardiac gas embolism during carbon dioxide hysteroscopy: risk and management. *Eur. J. Obstet. Gynecol. R.B* 1999;33:241–245.
46. Parent B, Guedi H, Barbot J et al.Hysteroscopie panoramique.
47. Cooper J, Brady M. Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;27: 347-66.
48. Iftikar S, Heazell A.E, Khan Z. Bladder perforation: a rare complication during diagnostic hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31:88-9.
49. Birdsell D.C, Mattatall F, Resengarten A.M, Watson S.D. Vulvar burn: a complication of hysteroscopic endometrial ablation. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32:1021-2.
50. Belotte J, Shavelli V.I, Awonuga A.O, Diamond M.P et al. Small bowel obstruction subsequent to Essure microinsert sterilization: a case report. *Fertil Steril.* 2011;96:4-6.

9. Αρχές της διάχυσης του φωτός στην ύλη-φασματοσκοπία

Αλληλεπίδραση οπτικής ακτινοβολίας με ιστούς

Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα ονομάζεται το εύρος της περιοχής συχνοτήτων που καλύπτουν τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα. Το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα εκτείνεται θεωρητικά από σχεδόν μηδενικές συχνότητες έως το άπειρο. Με βάση κάποιες χαρακτηριστικές ιδιότητες των ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα χωρίζεται σε επιμέρους ζώνες. Αυτές είναι τα ραδιοκύματα, τα μικροκύματα, η υπέρυθρη ακτινοβολία, η ορατή ακτινοβολία (φως), η υπεριώδης ακτινοβολία, οι ακτίνες X και οι ακτίνες γ.

Ως οπτική ακτινοβολία (ορατή) ορίζεται η περιοχή εκείνη του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος μεταξύ των ακτίνων X και των μικροκυμάτων (400-700nm).

Η διάδοση του φωτός χαρακτηρίζεται, όπως όλα τα κυματικά φαινόμενα από ένα μήκος κύματος και μία συχνότητα. Κατά την πρόπτωση του φωτός στην ύλη μπορεί να συμβεί απορρόφηση, ανάκλαση, σκέδαση, διάθλαση και φθορισμός εξολοκλήρου ή μερικώς. Για τις διάφορες ιατρικές εφαρμογές, η μελέτη της διάδοσης και της κατανομής της οπτικής ακτινοβολίας σε βιολογικούς μαλακούς ιστούς είναι σημαντική τόσο για διαγνωστικούς όσο και θεραπευτικούς σκοπούς.

Η χρήση της οπτικής ακτινοβολίας σε διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους έχει σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τις άλλες μεθόδους. Για το λόγο αυτό, τα τελευταία χρόνια είναι ιδιαίτερα εκτενής η έρευνα για τη χρήση της οπτικής ακτινοβολίας στη βιοϊατρική τεχνολογία.

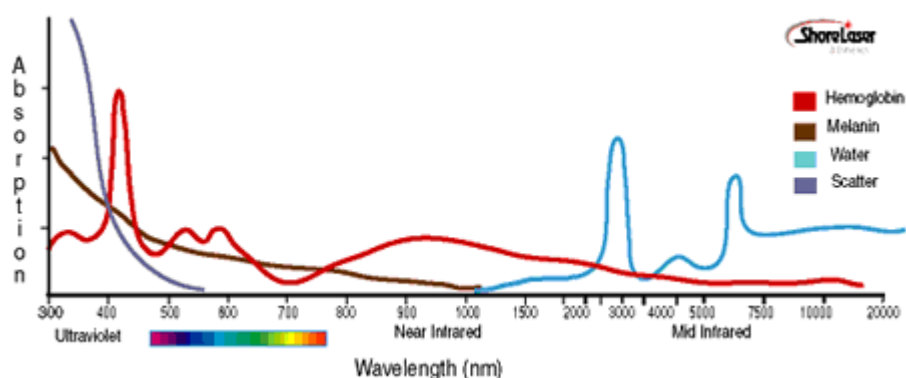
Στην καθημερινή ιατρική πράξη είναι αναγκαία η ύπαρξη μίας μεθόδου, η οποία με εύκολο και γρήγορο τρόπο θα μπορούσε να συμβάλλει στη διάγνωση. Έγινε, λοιπόν επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης μίας μεθόδου, μη παρεμβατικής (επεμβατικής), ικανής να ανιχνεύσει τις ιστολογικές ανομοιομορφίες στα αρχικά στάδια εκδήλωσης της ασθένειας. Έτσι, αναπτύχθηκαν μέθοδοι, οι οποίοι συμβάλλουν στη λεγόμενη οπτική βιοψία. Οι τεχνικές οπτικής βιοψίας βασίζονται στη βιοϊατρική ανάλυση του δείγματος μέσω των χαρακτηριστικών οπτικών ιδιοτήτων των ιστών. Για τη μελέτη αυτή είναι απαραίτητη τόσο η γνώση όσο και ο προσδιορισμός των οπτικών ιδιοτήτων των ιστών καθώς και των μοντέλων μετάδοσης, τα οποία περιγράφουν τους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης της φωτεινής ακτινοβολίας με τον ιστό.

Ο βιολογικός ιστός είναι ένα μη διαυγές οπτικό μέσο, με αρκετά μικρές διακυμάνσεις των οπτικών του ιδιοτήτων. Έτσι χρησιμοποιούνται ογκομετρικές παράμετροι σκέδασης και απορρόφησης και όχι μοντέλα διακριτών κέντρων σκέδασης και απορρόφησης κατανεμημένα σε ένα μη σκεδαστικό και μη απορροφητικό μέσο.

Οι βασικές οπτικές παράμετροι για τη μελέτη της διάδοσης φωτεινής ακτινοβολίας σε μαλακό ιστό είναι: ο συντελεστής απορρόφησης μ_a , ο συντελεστής σκέδασης μ_s , και ο βαθμός ανισοτροπίας g .

Το φως στους ιστούς σκεδάζεται και απορροφάται. Γενικότερα θα μπορούσε να πει κανείς ότι υπάρχουν περιοχές όπου κυριαρχεί η απορρόφηση, άλλες όπου κυριαρχεί η σκέδαση και περιοχές όπου και τα δύο φαινόμενα είναι συγκρίσιμα.

Η απορρόφηση του φωτός στο υπεριώδες οφείλεται στην παρουσία πρωτεϊνών και DNA. Από τη άλλη στο ορατό και στο εγγύς υπέρυθρο καθορίζεται από τη συγκέντρωση χρωμοφόρων, όπως η αιμοσφαιρίνη και η μελανίνη, ενώ στα μεγαλύτερα μήκη κύματος, στο υπέρυθρο, το νερό παρουσιάζει έντονη απορρόφηση (Εικόνα 9.1)



Εικόνα 9.1 Απορρόφηση του φωτός σε διάφορα μήκη κύματος

Το μέγιστο απορρόφησης για τους αρωματικούς δακτύλιους των πρωτεϊνών εντοπίζεται στην περιοχή του υπεριώδους μεταξύ 260 και 280nm. Η απορρόφηση της αιμοσφαιρίνης είναι ισχυρά εξαρτώμενη από το μήκος κύματος. Αυξάνεται δηλαδή με ένα πολλαπλασιαστικό παράγοντα περίπου 5 από το ιώδες στο κίτρινο και ελαττώνεται κατά 10 και 100 φορές για μετάβαση από το κίτρινο στο κόκκινο ή στο εγγύς υπέρυθρο. Η απορρόφηση της μελανίνης παρουσιάζει μια συνεχή μείωση με το μήκος κύματος και ο αντίστοιχος συντελεστής κατά 5 περίπου φορές από το ιώδες προς το κοντινό υπέρυθρο. Στο νερό η απορρόφηση αυξάνεται σημαντικά για μήκη κύματος μεγαλύτερα από 1,4 μ m. Για μήκη κύματος $\lambda < 250$ nm και $\lambda > 2000$ nm το φαινόμενο που επικρατεί είναι της απορρόφησης.

Η σκέδαση κυριαρχεί της απορρόφησης για μήκη κύματος στην περιοχή του μακρινού ορατού και κοντινού υπέρυθρου (600-1200 nm). Η περιοχή αυτή χαρακτηρίζεται σαν οπτικό παράθυρο εύκολης διέλευσης της ακτινοβολίας. Αυτό είναι αποτέλεσμα του γεγονότος ότι στην περιοχή αυτή δεν υπάρχει έντονη απορρόφηση από τα βιολογικά μόρια των ιστών.

Για μήκη κύματος που δε συγκαταλέγονται στα προαναφερόμενα τα φαινόμενα της σκέδασης και της απορρόφησης είναι ισότιμα. Όταν στον ιστό προσπίπτει ακτινοβολία περίπου το 5% της κάθετα προσπίπτουσας δέσμης ανακλάται από την επιφάνεια. Αυτό οφείλεται στους διαφορετικούς δείκτες διάθλασης του αέρα και του ιστού. Το υπόλοιπο της δέσμης διαδίδεται μέσα στον ιστό, σκεδάζεται πολλαπλά και ένα μέρος απορροφάται.

Η απορρόφηση της φωτεινής ακτινοβολίας προκαλεί στους ιστούς θέρμανση, αλλά και φωτοχημικές αντιδράσεις.

Οι θερμικές ιδιότητες των ιστών καθορίζονται από τρεις διαφορετικούς μηχανισμούς: την ικανότητα μεταφοράς θερμότητας με θερμική αγωγιμότητα, την ικανότητα αποθήκευσης θερμότητας και το ρυθμό αιματικής ροής. Η εκκίνηση της θερμικής αγωγιμότητας καθορίζεται από τις χωρικές διακυμάνσεις θερμοκρασίας και πραγματοποιείται ροή θερμότητας από περιοχές υψηλής θερμοκρασίας σε χαμηλότερες θερμοκρασιακά περιοχές. Η παράμετρος που περιγράφει το μηχανισμό της αποθήκευσης θερμότητας είναι η ειδική θερμότητα, η οποία εκφράζει την αλλαγή στην αποθηκευόμενη θερμότητα ανά μονάδα μάζας ιστού για αύξηση της θερμοκρασίας κατά ένα βαθμό Κελσίου.

Η θέρμανση του ιστού πραγματοποιείται με τη μετατροπή της ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας σε θερμική. Η φωτοθερμική αυτή διαδικασία συμβαίνει όταν βιομόρια που έχουν απορροφήσει κβάντα φωτός και έχουν μεταβεί σε διεγερμένη κατάσταση επιστρέφουν στη βασική κατάσταση με μη ακτινοβολητικό τρόπο, μεταφέροντας την ενέργεια στον ιστό.

Στο θερμικό τρόπο αλληλεπίδρασης η επιλογή του μήκους κύματος και του είδους του ιστού καθορίζουν το βάθος διείσδυσης της φωτεινής ακτινοβολίας.

Οι τύποι των θερμικών αποτελεσμάτων είναι οι παρακάτω.

Υπερθερμία: Παρατηρείται αύξηση ορισμένων βαθμών της θερμοκρασίας του ιστού (γύρω στους 41°C). Μπορεί να αξιοποιηθεί λόγω της διαφορετικής θερμοευαισθησίας που παρουσιάζουν υγιή και καρκινικά κύτταρα.

Θερμοπηξία: Η θερμοκρασία αυξάνεται από 50 - 100°C και διαρκεί ορισμένα δευτερόλεπτα. Μπορεί να επάγει αποξήρανση του ιστού, συνοδευόμενη από αναδιάταξη πρωτεϊνών και κολλαγόνου. Κυρίως χρησιμοποιείται για αιμόσταση.

Εξάτμιση: Τα διάφορα συστατικά του ιστού εξαχνώνονται σε θερμοκρασία ανώτερη των 100°C, σε σύντομο χρονικό διάστημα (δέκατα του δευτερολέπτου).

Κατά την επίδραση του φωτός τα φωτόνια στην περιοχή του υπεριώδους και με μικρό μήκος κύματος στην περιοχή του ορατού απορροφώνται από τα ενδογενή χρωμοφόρα μόρια του ιστού και προκαλούν φωτοχημικές αντιδράσεις. Όταν ένα φωτόνιο απορροφηθεί από ένα χρωμοφόρο μόριο και προκαλέσει μετάβαση του μορίου σε μια διεγερμένη ενεργειακή κατάσταση, η ενέργεια του φωτονίου έχει αποθηκευτεί ως χημική ενέργεια. Η διεγερμένη κατάσταση του μορίου μπορεί να συμμετάσχει στη συνέχεια σε μια χημική αντίδραση. Μια ποικιλία φωτοχημικών αντιδράσεων μπορούν να λάβουν χώρα, όπως σπάσιμο δεσμών, σχηματισμός ελεύθερων ριζών ή φωτοκαταστροφή του χρωμοφόρου.

Μια ειδικού τύπου φωτοχημική αντίδραση είναι η φωτοδυναμική θεραπεία. Μια φωτοευαίσθητοποιός ουσία εισάγεται στο σώμα και συγκεντρώνεται επιλεκτικά σε καρκινικά κύτταρα. Ακτινοβολήση με κατάλληλου μήκους κύματος φωτεινή πηγή προκαλεί διέγερση της ουσίας.

Μάλιστα η ενεργοποίηση των εξωγενών αυτών χρωμοφόρων γίνεται συνήθως από λιγότερο ενεργητικά φωτόνια με μεγαλύτερα μήκη κύματα στην περιοχή του ορατού. Η διεγερμένη κατάσταση αντιδρά με το οξυγόνο, παράγοντας τοξικά προϊόντα όπως είναι το μονήρες οξυγόνο που καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα.

Πολυφασματική και Υπερφασματική απεικόνιση

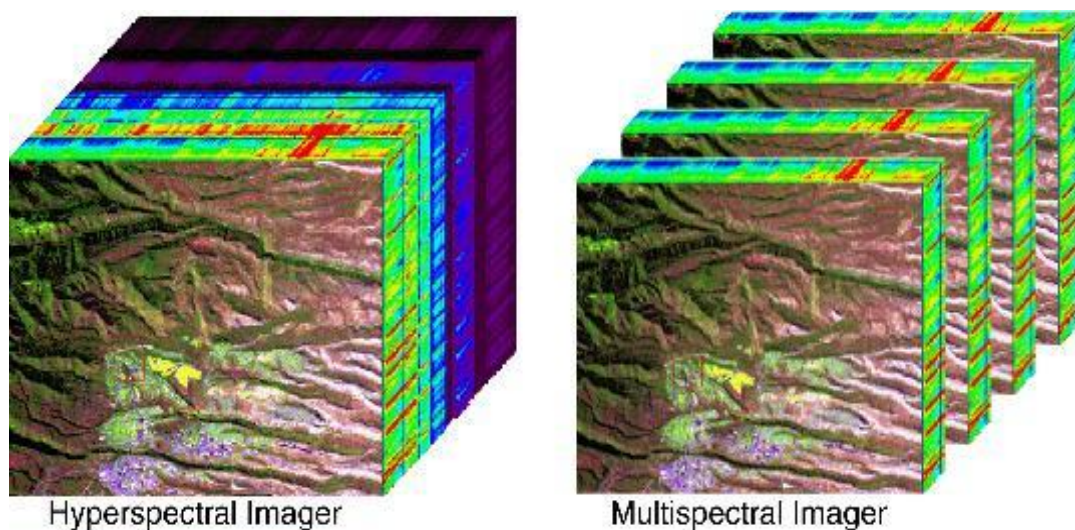
Για την ανάλυση των δομικά ανομοιογενών φυσικών αντικειμένων, όπως είναι οι ανθρώπινοι ιστοί, είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν απεικονιστικά συστήματα ικανά να παράσχουν πληροφορίες για τη σύσταση και τη δομή τους σε κάθε σημείο της υπό ανάλυσης περιοχής. Για το λόγο αυτό είναι αναγκαία η ανάπτυξη μίας τεχνολογίας που να καθιστά δυνατή τη μέτρηση των φασματικών χαρακτηριστικών ενός μεγάλου αριθμού σημείων του υπό εξέταση ανομοιογενούς πεδίου. Με την υπάρχουσα τεχνολογία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ένας πολύ μεγάλος αριθμός φασματόμετρων το ένα δίπλα στο άλλο (πάνω από 500.000) σε παράλληλη διάταξη. Στην περίπτωση αυτή κάθε ένα από αυτά καταγράφει φασματική πληροφορία από κάθε ένα επιμέρους σημείο. Όπως γίνεται κατανοητό η κατάσταση αυτή είναι ασύμφορη και πρακτικά μη υλοποιήσιμη.

Η προσπάθεια συνδυασμένης καταγραφής χωρικής και φασματικής πληροφορίας ξεκίνησε εδώ και αρκετά χρόνια με κύριο πεδίο εφαρμογής τις επιστήμες περιβάλλοντος και της δορυφορικής παρατήρησης. Οι πρώτες προσεγγίσεις βασίζονταν στη χρήση δέσμης οπτικών ινών σε γραμμική διάταξη η οποία μετέφερε το ανακλώμενο φως από μια διαμήκη περιοχή του εξεταζόμενου πεδίου σε έναν μονοχρωμάτορα. Η διάταξη αυτή επιτρέπει την καταγραφή φασματικής πληροφορίας κατά μήκος της μίας χωρικής διάστασης. Η καταγραφή διδιάστατης πληροφορίας απαιτεί σάρωση του πεδίου κατά μήκος της άλλης διάστασής του, η οποία στις προαναφερθείσες εφαρμογές εξασφαλίζεται με την κίνηση της φέρουσας το σύστημα πλατφόρμας (π.χ.δορυφόρος).

Η μέθοδος αυτή απαιτεί απόλυτη σταθερότητα σχετικής θέσης της μετρητικής διάταξης σε σχέση με τη μετρούμενη περιοχή. Ταυτόχρονα δεν είναι δυνατή η σε πραγματικό χρόνο παρατήρηση και καταγραφή της εικόνας του αντικειμένου. Λόγω της δυσκολίας της παραπάνω μεθόδου άρχισε να διερευνάται η δυνατότητα χρήσης διδιάστατων απεικονιστικών ανιχνευτών για την καταγραφή διακεκριμένων φασμάτων σε κάθε εικονοστοιχείο τους. Έτσι καταλήξαμε στην ανάπτυξη μονοχρωματόρων οριοθετώντας τη σύνθεση διαφόρων μεθόδων και τεχνολογιών απεικόνισης και φασματοσκοπίας, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη συστημάτων πολυφασματικής και υπερφασματικής απεικόνισης με σαφώς αναβαθμισμένες διαγνωστικές δυνατότητες. Στα συστήματα Πολυφασματικής απεικόνισης, οι απεικονιστικοί μονοχρωμάτορες, οι σχετικά απλές διατάξεις επιτρέπουν την λήψη εικόνων σε δέκα ή λιγότερες διαφορετικές περιοχές του οπτικού φάσματος. Αντίθετα στην περίπτωση της υπερφασματικής απεικόνισης οι μονοχρωμάτορες επιτρέπουν την λήψη διαδοχικών εικόνων σε 30-100 διαφορετικές περιοχές του οπτικού φάσματος.

Η υπάρχουσα τεχνολογία συστημάτων Υπερφασματικής Απεικόνισης συνίσταται ουσιαστικά σε ειδικά φίλτρα τα οποία συζευγνύονται οπτικά με απεικονιστικούς ανιχνευτές οι οποίοι καταγράφουν τις διερχόμενες από το φίλτρο στενές φασματικά εικόνες. Τα εν λόγω φίλτρα έχουν την ιδιότητα να αλλάζουν την φασματική περιοχή στα οποία αυτά είναι διαπερατά, κάτω από την επίδραση μεταβαλλόμενου ηλεκτρικού πεδίου (Εικόνα 9.2). Έτσι, αντί της χωρικής σάρωσης η τεχνολογία αυτή βασίζεται στην φασματική σάρωση, η οποία επιτρέπει την παρατήρηση σε πραγματικό χρόνο και την καταγραφή στενών φασματικά εικόνων με την δυνατότητα άμεσης επιλογής του μήκους κύματος απεικόνισης. Ακόμη, παρέχεται η δυνατότητα αποθήκευσης διαδοχικών εικόνων κατά μήκος του φάσματος με αρκετά μεγάλη ταχύτητα και δυνητικά ο

μετέπειτα υπολογισμός των φασμάτων σε διάφορα χωρικά σημεία από τις καταχωρημένες εικόνες.



Εικόνα 9.2 Υπερφασματική και πολυφασματική απεικόνιση

Οι μονοχρωμάτορες είναι ταξινομημένοι βάσει της τεχνολογίας που εφαρμόζεται στον τρόπο επιλογής-ελέγχου του μήκους κύματος. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν τρεις κύριες κατηγορίες μονοχρωμάτορων απεικόνισης: τα ακουστικοοπτικά μεταβλητά φίλτρα (AOTF), τα μεταβλητά φίλτρα υγρών κρυστάλλων (LCTF) και τα μετασχηματισμένα Fourier παρεμβαλλόμετρα (FTI).

Τα σχετικά εξαρτήματα-όργανα είναι σε όλες τις περιπτώσεις ευαίσθητα, περίπλοκα και με υψηλό κόστος. Οι προαναφερόμενοι τεχνολογικοί περιορισμοί αποτρέπουν τη δυνατότητα εφαρμογής των συστημάτων αυτών στην *in vivo* (εντός του οργανισμού) ανάλυση των ζωντανών ιστών. , επειδή παράμετροι απεικόνισης όπως ο φωτισμός δεν μπορούν να ελεγχθούν με μεγάλη ακρίβεια, σε αντίθεση με την μικροσκοπία.

Η φασματική ανάλυση των ζωντανών ιστών απαιτεί την ανάπτυξη προηγμένων μονοχρωματόρων απεικόνισης που πρέπει να συνδυάζουν τα ακόλουθα τεχνικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα: α) φασματική απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο για την επιθεώρηση και την εστίαση, β) υψηλή φασματική ανάλυση και ευρεία φασματική έκταση, γ) υψηλή ρυθμοαπόδοση προκειμένου να αποφευχθούν η μακροχρόνια έκθεση και έντονη διέγερση από το φως και δ) γρήγορη σύλληψη των ακολουθιών εικόνας (video) έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επιρροή των μικροκινήσεων στην εγγραφή της εικόνας.

Οι απαιτήσεις της βιοϊατρικής τεχνολογίας αυξάνονται συνεχώς με απώτερο σκοπό την άμεση διάγνωση και θεραπεία ασθενειών σε μικροδομικό επίπεδο. Η προαναφερόμενη

τεχνολογία μπορεί να κατανοήσει τις δομικές και λειτουργικές δομές των ιστών, είναι μη επεμβατική, τα αποτελέσματα προκύπτουν σε πραγματικό χρόνο, προσαρμόζεται σε μικροσκόπια και ενδοσκόπια, ενώ ταυτόχρονα προσφέρει ποιοτικές πληροφορίες που συμβάλλουν τόσο στη διάγνωση, όσο και στην παρακολούθηση. Ο βασικός περιορισμός της οπτικής βιοτεχνολογίας αποτελεί το βάθος διήθησης της οπτικής ακτινοβολίας στους ιστούς, καθώς τα μήκη κύματος που χρησιμοποιούνται έχουν συνήθως μικρή ενέργεια .

Η φασματοσκοπία έχει κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση διάφορων παθολογικών καταστάσεων με βάση τη φασματική τους ταυτότητα. Η φασματοσκοπία εξετάζει το φαινόμενο της επίδρασης του φωτός στους ιστούς, παρέχοντας πληροφορίες για τις βιοχημικές και μικρο-δομικές αλλαγές κατά την ανάπτυξη των νεοπλασμάτων κυρίως. Υπάρχουν διάφοροι τύποι φασματοσκοπίας ανάλογα με το ποια οπτική ιδιότητα μελετάται.

Η φασματοσκοπία διάχυσης έχει το πλεονέκτημα ότι είναι φθηνό προϊόν, αφού στην πραγματικότητα χρησιμοποιούνται καθετήρες οπτικών ινών, οι οποίοι συμβάλλουν τόσο στο φωτισμό, όσο και στη συλλογή της ανακλώμενης ακτινοβολίας. Στη συνέχεια αυτή, αφού συλλεχθεί, μέσω ενός συστήματος ηλεκτρονικού υπολογιστή επεξεργάζεται και καταγράφεται το αντίστοιχο φάσμα. Επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν προσαρμοσμένες στα ενδοσκόπια. Ο φωτισμός των ιστών μπορεί να πραγματοποιηθεί με φως ευρείας φασματικής ζώνης (λευκό) ή στενής φασματικής ζώνης . Στην πρώτη περίπτωση παρέχονται πληροφορίες για τη διασπορά και την απορρόφηση των ιστών, ενώ στην άλλη περίπτωση τα χαρακτηριστικά φθορισμού των ιστών. Τα χαρακτηριστικά αυτά των ιστών επηρεάζονται ανάλογα με τη δομή τους , το πάχος, την ποιότητά τους.

Πάνω από είκοσι χρόνια γίνονται μελέτες για τη διαγνωστική αξία του φαινομένου απορρόφησης/διασποράς του φωτός στους ιστούς, πιο συγκεκριμένα στην ουροδόχο κύστη , στο παχύ έντερο, στον οισοφάγο, στη στοματική κοιλότητα, στο δέρμα, τράχηλο και τον πνεύμονα. Επίσης, τα χαρακτηριστικά αυτά των ιστών χρησιμοποιήθηκαν στον υπολογισμό του συνολικού ποσού αίματος, της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και του οξυγόνου, αλλά και της ταυτοποίησης των δυσπλαστικών ή μη ιστών.

Ταυτόχρονα η φασματοσκοπία φθορισμού έχει ιδιαίτερος μελετηθεί την τελευταία δεκαετία. Στην περίπτωση αυτή αναγνωρίζονται οι φθορίζουσες ιδιότητες των ιστών κατά τη φάση της νεοπλασματικής ανάπτυξης.

Η φασματοσκοπία διάχυσης και φθορισμού έχουν μειονεκτήματα λόγω της μεγάλης ποικιλότητας των ιστών. Προκειμένου, λοιπόν, να αυξηθεί η διαγνωστική πληροφορία με τις μεθόδους αυτές, τα δεδομένα συνδυάστηκαν με ειδικούς αλγόριθμους. Υπάρχουν μελέτες

που υποστηρίζουν πως η χρήση της multimodal (πολυτροπικής) φασματοσκοπίας θα είχε καλύτερο αποτέλεσμα. Παρόλα αυτά, όσο πιο συνδυαστικές γίνονται οι διάφοροι μέθοδοι, τόσο αυξάνεται το κόστος της τεχνικής και η πολυπλοκότητα. Συμπληρωματικά αναπτύχθηκαν και εμπειρικά μοντέλα προκειμένου να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της μεθόδου και να αναλυθούν τα δεδομένα, από στατιστικά μοντέλα έως και νευρωνικά δίκτυα.

Το 1977 εφαρμόστηκε για πρώτη φορά η NIR φασματοσκοπία (Near Infra Red - κοντινό υπέρυθρο), η οποία χρησιμοποιεί πηγή φωτός στο οπτικό παράθυρο 700-900 nm και δίνει πληροφορίες για μεγαλύτερο βάθος ιστών. Με τη βοήθεια του τύπου αυτού φασματοσκοπίας αναπτύχθηκε η οπτική απεικόνιση διάχυσης (DOI), στην οποία εκτός από τη NIR χρησιμοποιούνται διατάξεις πολλαπλών πηγών ή πολλαπλών αισθητήρων ή αισθητήρων σημείου κατόπιν χωρικής σάρωσης NIRS –FD και αποτελούν την πιο σύγχρονη προσέγγιση και αποτελεσματική στη λήψη πληροφοριών από μεγαλύτερο βάθος. Τόσο στην τεχνική NIRS, όσο και στη DOI η λήψη της πληροφορίας γίνεται γρήγορα, οπότε είναι ιδανικές για δυναμικά φαινόμενα, όπως η μελέτη του ανθρώπινου μυαλού, όπου μελετάται η συγκέντρωση της δεόξυ- και οξυ-αιμοσφαιρίνης. Επίσης οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη του μεταβολισμού των μυών.

Σε μία σειρά από εφαρμογές η μέθοδος NIRS συνδυάζεται με διατμηματικές (cross-sectional) ή τρισδιάστατες εικόνες ιστών. Η μέθοδος αυτή είναι γνωστή ως διάχυτη οπτική τομογραφία (DOT). Με τον τρόπο αυτό εξάγονται πληροφορίες σχετικά με τη ροή του αίματος, το μεταβολισμό του οξυγόνου, τον καρκίνο του μαστού και την αγγειογένεση. Τελευταία η μέθοδος DOT έχει τη δυνατότητα να παρέχει τομογραφικές εικόνες φθορισμού (FDOT) μετά από ενδοφλέβια έγχυση πράσινου ινδοκυανίου (ICG) σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί σαν πηγή ενέργειας τεχνολογία laser στα 786nm και ειδικά φίλτρα CCD. Τα αποτελέσματα από τη μέθοδο αυτή είναι θετικά και πλέον υπάρχουν μηχανήματα που θα μπορούσαν να βοηθήσουν το γιατρό στην καθημερινή άσκηση της ιατρικής.

Στη φασματοσκοπία εντοπίζεται το μειονέκτημα ότι η πληροφορία προέρχεται αποκλειστικά και μόνο από ένα σημείο, ενώ στα συμβατικά απεικονιστικά μέσα η φασματική ανάλυση είναι πολύ φτωχή (3 μπάντες). Πολλές φορές οι χρωμοφόρες και φθορίζουσες ουσίες έχουν ευρεία φάσματα και συνήθως μπορούν να διακριθούν μόνο από πολύ μικρές φασματικές διαφορές. Έτσι είναι δύσκολο να εντοπιστούν με τα συμβατικά μέσα αυτές οι διαφορές, από την άλλη η ετερογένεια του δείγματος δεν επιτρέπει στη φασματοσκόπηση τη διαμόρφωση ενός χάρτη με έναν μικρό αριθμό σημείων.

Οι απαιτήσεις λοιπόν οδήγησαν στην ανάπτυξη της φασματοσκοπικής απεικόνισης (spectral imaging), η οποία μπορεί να συνδυάζει τα πλεονεκτήματα και των δύο τεχνικών (imaging and spectroscopy), δηλαδή τη χωρική και τη φασματική απεικόνιση από μία συσκευή. Με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται η λήψη μίας εικόνας σε πολλά διαφορετικά μήκη κύματος (spectral cube). Ο αριθμός των φασματικών μπάντων που μπορεί ένα τέτοιο απεικονιστικό σύστημα να καταγράψει αποτελεί και τη διαφορά μεταξύ πολυφασματοσκοπίας και υπερφασματοσκοπίας (multispectral-hyperspectral). Θα πρέπει να σημειωθεί πως η φασματοσκοπία απεικόνισης δίνει χωρικές και φασματικές πληροφορίες υψηλής ανάλυσης για την επιφάνεια και για περιοχές κοντά σε αυτή. Παρόλα αυτά σε σχέση με τη DOT και DOI έχει χειρότερα αποτελέσματα στις περιοχές με μεγαλύτερο βάθος. Το πλεονέκτημα της τεχνικής της φασματοσκοπίας απεικόνισης είναι ότι επιτρέπει τη δημιουργία θεματικών χαρτών, οι οποίοι προσφέρουν την πληροφορία συμπυκνωμένη. Ο απώτερος σκοπός είναι μέσω της τεχνικής αυτής και μετά από μεγάλες κλινικές μελέτες, η μέθοδος να δίνει ένα αποτέλεσμα από μόνη της για την κατάσταση του ασθενούς. Και σε αυτό τον τομέα υπάρχουν εμπορικά μηχανήματα τα οποία μελετούν τους ανθρώπινους ιστούς και τα χαρακτηριστικά τους, όπως είναι τα αγγεία, ο τράχηλος της μήτρας, το δέρμα και ο αμφιβληστροειδής.

Η OCT (Optical Coherence Tomography-Οπτική Τομογραφία Συνοχής) είναι μία μέθοδος η οποία ξεκίνησε το 1990. Βασίζεται στη παρεμβολομετρία χαμηλής συνοχής. Πρόκειται για μία μέθοδο η οποία είναι σημαντική για την οπτικοποίηση της μικροαρχιτεκτονικής και της μικροαγγείωσης σε κυτταρικό επίπεδο, με ευαισθησία ταχύτητας που πλησιάζει κάποια μικρομέτρα το δευτερόλεπτο. Αν και τα αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά σε ότι αφορά τη μελέτη του καρκίνου, οι προκαρκινικές καταστάσεις αποτελούν μία πρόκληση για τη μέθοδο.

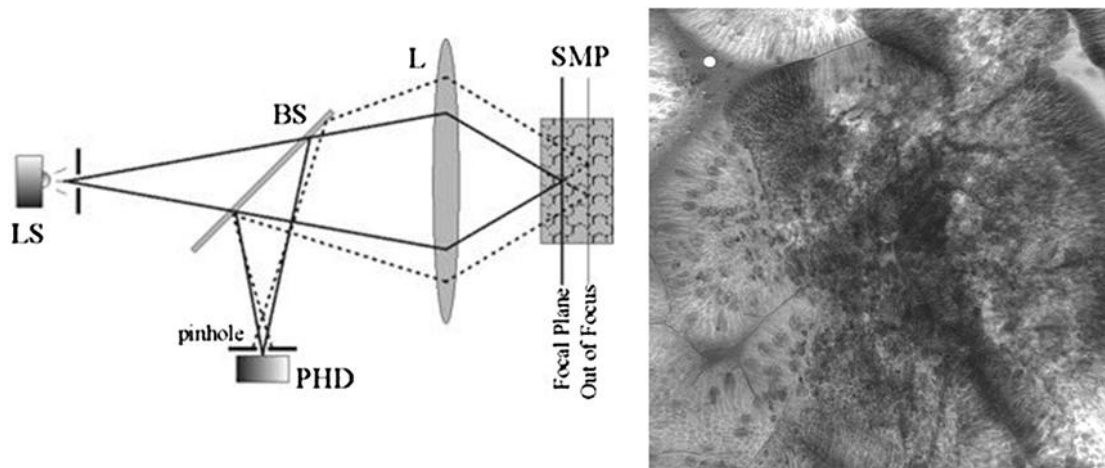
Η αρχή λειτουργίας της συνεστιακής απεικόνισης παρουσιάστηκε το 1957, από τον Martin Minsky. Η βασική σχεδιαστική παράμετρος ενός συνεστιακού μικροσκοπίου, συγκριτικά με ένα συμβατικό μικροσκόπιο, είναι η συνεστιακή οπή (pinhole), διατεταγμένη σε ένα επίπεδο συζευγμένο ενδιάμεσα με το επίπεδο απεικόνισης και το επίπεδο της εικόνας του μικροσκοπίου. Σύμφωνα με αυτή τη διάταξη, ο ανιχνευτής μπορεί να ανιχνεύσει μόνο το φως που έχει περάσει διαμέσου της οπής. Μια ακτίνα λέιζερ εστιάζεται σε μια περιοχή, μέσω περιορισμών περίθλασης, φωτίζοντας μόνο ένα σημείο του αντικειμένου κάθε χρονική στιγμή. Η ακτίνα λέιζερ σαρώνει όλη την επιφάνεια του δείγματος, το οποίο έχει βαφεί με μια φθορίζουσα χρωστική ουσία.

Το φως του φθορισμού από τα επίπεδα πάνω και κάτω από το εστιακό βρίσκεται εκτός του εστιακού πεδίου και αποκόπτεται από την οπή. Έτσι δε συμμετέχει στο σχηματισμό της εικόνας. Τα οπτικά υποσυστήματα μπορούν να εστιαστούν σε διάφορα βάθη, παρέχοντας τη δυνατότητα τρισδιάστατης (3D) απεικόνισης υψηλής ανάλυσης.

Καθώς η διάμετρος της οπής περιορίζεται προς ένα «απείρως» μικρό μέγεθος, η διακριτική ικανότητα βάθους αυξάνεται. Δηλαδή το πάχος της οπτικής τομής μειώνεται και αυξάνεται η ανάλυση. Η ποιότητα της εικόνας βελτιώνεται ακόμα περισσότερο με την αποκοπή από την οπή του φωτός που έχει εκτραπεί. Ωστόσο, με τη μείωση της διαμέτρου της οπής, η οπτική απόδοση του συστήματος μειώνεται. Για να διατηρηθεί ο λόγος του σήματος προς θόρυβο σε αποδεκτά επίπεδα, η ισχύς της οπτικής πηγής διέγερσης πρέπει να αυξηθεί, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό μπορεί να οδηγήσει στην καταστροφή του δείγματος ή στη φωτολεύκανση (photobleaching) των φθορισμοφόρων ουσιών.

Πρόσφατα, αναπτύχθηκε μια προσέγγιση πολυφωτονικής (συνήθως 2 φωτονίων) συνεστιακής απεικόνισης. Βασίζεται στη μη γραμμική διέγερση με πολλούς σύντομους παλμούς laser με μεγαλύτερα μήκη κύματος από το φως φθορισμού που παράγεται. Οι πολυφωτονικές προσεγγίσεις δεν απαιτούν οπή για τη συνεστιακή απεικόνιση, έχοντας έτσι καλύτερη οπτική απόδοση. Επίσης, τα μεγάλα μήκη κύματος αυξάνουν το βάθος διεξόδουσης. Τα συνεστιακά μικροσκόπια υπάρχουν εδώ και χρόνια ως επιτραπέζια συστήματα, αλλά η εμφάνιση της συνεστιακής ενδοσκόπησης αποτελεί μια σχετικά νέα και συναρπαστική προσέγγιση (Εικόνα 9.3α). Το επονομαζόμενο Confocal Laser Endomicroscope (CLE) καταγράφει πολλαπλές εικόνες σε διάφορα βάθη που κυμαίνονται από 0 έως 250 μm , με ανάλυση 0,7 μm . Ένας καθετήρας (probe) CLE μικρών διαστάσεων περνάει μέσα από το ενεργό κανάλι ενός συνηθισμένου ενδοσκοπίου και το άκρο του τοποθετείται σε κοντινή επαφή με τον ιστό. Εξωγενείς φθορίζουσες χρωστικές χορηγούνται συστηματικά ή τοπικά. Οι ιστολογικές εικόνες που καταγράφονται (Εικόνα 9.3β) είναι ευκρινείς, in vivo και μπορούν να αξιοποιηθούν άμεσα για τη διάγνωση της εξεταζόμενης περιοχής, χωρίς τη λήψη βιοψίας.

Η μοριακή απεικόνιση δίνει τη δυνατότητα σε in vivo συνθήκες να μελετηθεί η εικόνα των διάφορων γεγονότων σε μοριακό επίπεδο. Το στοιχείο που μελετάται μπορεί να είναι ένα αντίσωμα ή και μία ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη. Έχουν γίνει προσπάθειες μελέτης κάποιων πρωτεασών ποντικού in vivo με το συνδυασμό της DOI και της μέτρησης NRI σήματα φθορισμού (FMT). Φαίνεται ότι έχει ξεκινήσει μία νέα εποχή σε ότι αφορά τη μοριακή απεικόνιση. Σε επίπεδο εργαστηριακό γίνεται η στοχοποίηση και στη συνέχεια σε in vivo επίπεδο η κλινική χρήση.



Εικόνα 9.3 (α) Τυπική διάταξη ενός συστήματος συνεστιακής απεικόνισης (LS) οπτική πηγή, (BS) beam splitting element, (L) εστιακός φακός, (SMP) δείγμα, (PHD) φωτοανιχνευτής. (β) Ενδοσκοπική πτυχή της γαστρικής εντερικής μεταπλασίας

Η δυναμική φασματοσκοπική ανάλυση αποτελεί μία μέθοδο που έχει ως σκοπό τη μέτρηση και την ανάδειξη της *in vivo* κινητικής πρόσληψης βιοδεικτών. Η αντίληψη ενός βιολογικού δείκτη εξαρτάται από τα συστατικά τους και από τα φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα στο επιθήλιο και τους διάφορους οδούς ώστε να φτάσει στο στόχο και να γίνει οπτικά ορατός. Με τη χρήση ενός διαλύματος οξικού οξέως 3-5 στον τράχηλο της μήτρας εμπειρικά οι γυναικολόγοι προσπαθούσαν να βελτιώσουν την εικόνα των διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Έτσι οι παθολογικές καταστάσεις αποκτούν ένα λευκωπό χρώμα. Υπάρχει ένα σύστημα καταγραφής της εικόνας που πραγματοποιεί δυναμική και φασματική απεικόνιση ταυτόχρονα. Μετά από μελέτες έχει ταυτοποιηθεί το σύστημα ώστε να αναγνωρίζεται ανά pixel την αντίστοιχη εικόνα του δείκτη και τελικά να δημιουργείται ένας ψευδοχρωματικός χάρτης καταγραφής. Με τον τρόπο αυτό αναγνωρίζεται η επικίνδυνη περιοχή και είναι πιο ακριβής η λήψη βιοψιών, αλλά και θεραπείας. Αντίστοιχες μελέτες έχουν γίνει στο λάρυγγα και στο δέρμα με καλά αποτελέσματα.

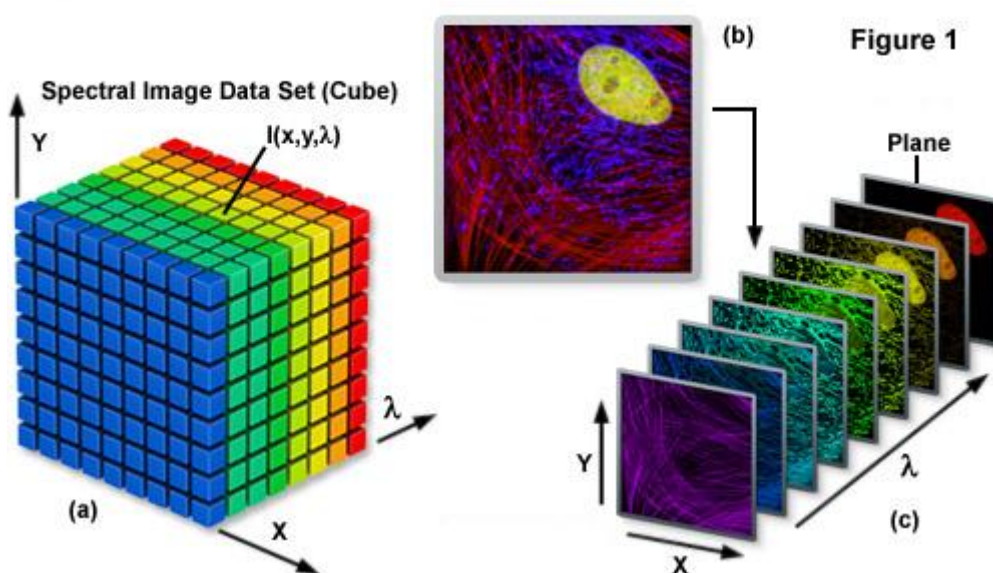
Σήμερα υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τη φασματοσκοπία κι έχουν γίνει πολλές μελέτες με νέες μεθόδους, οι οποίες όμως δεν έχουν χρησιμοποιηθεί *in vivo*. Από τα δεδομένα είναι εμφανές ότι η χρήση των υπολογιστών και η ανάπτυξη της τεχνολογίας θα βοηθήσουν ακόμη περισσότερο, ώστε η δυναμική φασματοσκοπία να πραγματοποιείται *in vivo*, προσφέροντας πληροφορίες άγνωστες μέχρι εκείνη τη στιγμή και με χαμηλό κόστος.

Η φασματική απεικόνιση των ιστών αποτελεί κατά συνέπεια, μία ιδιαιτέρως υποσχόμενη μέθοδο. Η τεχνική αυτή συνδυάζει τη φασματοσκοπία με τα απεικονιστικά συστήματα. Ένα σύστημα φασματικής απεικόνισης (Φ.Α.) παρέχει φασματική πληροφορία σε κάθε

εικονοστοιχείο ενός δισδιάστατου οπτικού ανιχνευτή. Τα συστήματα Φ.Α. καταγράφουν ένα τρισδιάστατο σύνολο φασματικής και χωρικής πληροφορίας, το οποίο είναι γνωστό ως φασματικός κύβος. Μπορεί να θεωρηθεί ως μία στοίβα από εικόνες, καθεμία καταγεγραμμένη σε διαφορετικό μήκος κύματος. Συνδυάζοντας λοιπόν τη χωρική με τη φασματική πληροφορία μπορούμε να εξάγουμε διαγνωστικές παραμέτρους με μη επεμβατικό τρόπο από διάφορους ιστούς.

Φασματοσκοπία

Η φασματοσκοπία εφαρμόζεται στην αναλυτική χημεία εδώ και πολλά χρόνια. Υπάρχουν διάφοροι τύποι και συστήματα φασματοσκοπίας, ανάλογα με τις οπτικές ιδιότητες που μελετώνται. Τα φασματόμετρα μετρούν την εκπεμπόμενη ένταση του φωτός από κάποιο δείγμα ως συνάρτηση του μήκους κύματος. Το συλλεγόμενο φως καθώς διαπερνά ένα μέσο διασποράς του φωτός, διαχωρίζεται χωρικά στα διάφορα μήκη κύματος πάνω στην επιφάνεια ενός οπτικού αισθητήρα, ο οποίος συνδέεται με ένα ηλεκτρονικό υπολογιστή για την καταγραφή και στη συνέχεια την επεξεργασία του φάσματος. Η πηγή φωτός μπορεί να είναι ευρείας φασματικής ζώνης (λευκού φωτός) ή στενής ζώνης. Η πηγή στενής φασματικής ζώνης χρησιμοποιείται κυρίως για την φασματοσκοπία φθορισμού και οι τύποι πηγών είναι κυρίως Lasers, LEDs ή συνδυασμοί πηγών – ζωνοπερατών φίλτρων (Εικόνα 9.4).



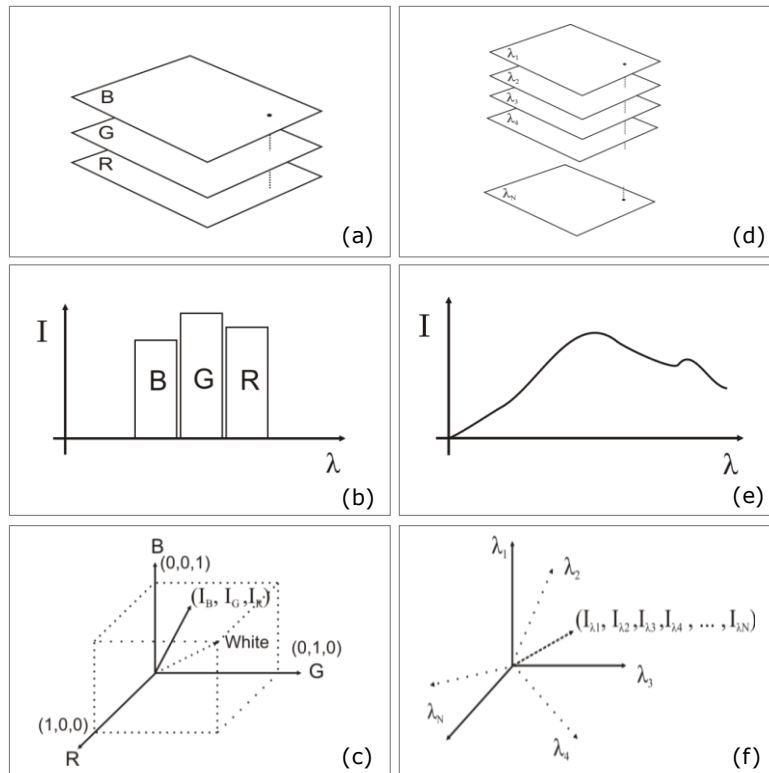
Εικόνα 9.4 Γραφική αναπαράσταση ενός φασματικού κύβου

Με την παραπάνω μεθοδολογία μπορούμε να εξάγουμε διαγνωστικές πληροφορίες με πρωτοφανή τρόπο, αλλά και να παρακολουθήσουμε την πορεία της νόσου. Η φασματοσκοπία

ανιχνεύει τις χρωμοφόρες και φθορίζουσες ουσίες των ιστών ,τη συγκέντρωσή τους και τις διαφοροποιήσεις τους ανάλογα με την πορεία της νόσου. Τα κλασικά συστήματα ΦΑ συλλέγουν τον φασματικό κύβο κατόπιν χωρικής ή φασματικής σάρωσης του αντικειμένου. Ο χρόνος σάρωσης εξαρτάται από την επιθυμητή χωρική ή φασματική ανάλυση και σε κάθε περίπτωση διαρκεί μερικά λεπτά. Στον χρόνο σάρωσης προστίθεται και ο χρόνος ανάλυσης δεδομένων, αυξάνοντας έτσι το συνολικό χρόνο εξέτασης του αντικειμένου. Είναι λοιπόν προφανές ότι αν το υπό ανάλυση βιολογικό σύστημα μεταβάλλεται φασματικά ή κινείται χωρικά, σε χρόνους μικρότερους της φασματικής σάρωσης , τότε δεν είναι δυνατή η συλλογή εικόνων φασματικού κύβου με χωρική ή φασματική αντιστοιχία. Συνεπώς η ΦΑ σάρωσης δεν είναι εφαρμόσιμη σε δυναμικά εξελισσόμενα βιολογικά συστήματα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι λόγω του προβλήματος αυτού δεν είναι σήμερα η μέτρηση της κινητικής πρόσληψης πολλαπλών διαγνωστικών δεικτών με διαφορετικά φασματικά χαρακτηριστικά στο ίδιο βιολογικό δείγμα.

Φασματική έναντι Χρωματικής απεικόνισης

Τα φωτόνια που προσπίπτουν στα χωρία ενός αισθητήρα απεικόνισης προκαλούν την εκπομπή ηλεκτρονίων στις κυψελίδες των εικονοστοιχείων (φωτοηλεκτρικό φαινόμενο). Έτσι ο αριθμός των προσπιπτόντων φωτονίων είναι ανάλογος του αριθμού των παραγόμενων ηλεκτρονίων. Η πληροφορία όμως του μήκους κύματος του φωτονίου δε «μεταβιβάζεται» στα παραγόμενα ηλεκτρόνια. Η εικόνα, λοιπόν, από απεικονιστικούς αισθητήρες χωρίς τη χρήση φίλτρων είναι χωρίς χρώμα. Τα συστήματα χρωματικής και φασματικής απεικόνισης συμπεριλαμβάνουν τη χρήση ειδικών φίλτρων, τοποθετημένων μπροστά από τον οπτικό αισθητήρα. Οι κάμερες συνήθως χρησιμοποιούν αισθητήρες τύπου CCD ή C-MOS, οι οποίοι είναι ευαίσθητοι στο ορατό και το κοντινό υπέρυθρο φως (400-100nm). Αυτές στηρίζονται στην αντίληψη των τριών βασικών χρωμάτων (κόκκινο, πράσινο, μπλε, RGB). Αυτές είτε καταγράφονται από 3 ξεχωριστούς αισθητήρες (3-chip) ή εναλλακτικά με τη χρήση ενός μωσαϊκού φίλτρου, όπου επιτρέπει σε κάθε εικονοστοιχείο να ανιχνεύει μόνο μία από τις τρεις βασικές μπάντες χρώματος (μπλε, κόκκινο, πράσινο). Στην περίπτωση αυτή, με τη βοήθεια αλγορίθμων μπορεί να υπολογιστεί κατά προσέγγιση η χρωματική απεικόνιση. Αυτό μπορεί να έχει ως συνέπεια το θόλωμα της εικόνας, όπως μπορεί κάποιες φορές να συμβεί και στην περίπτωση της ανθρώπινης όρασης, όπου κάποιες βασικές πληροφορίες είναι δυνατό να χαθούν.



Εικόνα 9.5 Χρωματική απεικόνιση

Οι ιστοί, αν και απορροφούν διαφορετικού μήκους κύματος ακτινοβολία, μπορεί να φαίνεται ότι έχουν το ίδιο χρώμα (φαινόμενο μεταμερισμού). Άρα, η χρωματική απεικόνιση δεν μπορεί να διακρίνει υλικά που έχουν διαφορετική χημική σύσταση, αλλά την ίδια χρωματική απεικόνιση. Αυτό θέτει σημαντικούς περιορισμούς στην αναλυτική ικανότητα της μεθόδου και κατά συνέπεια στη διαγνωστική τους δυνατότητα (Εικόνα 9.5).

Μία χρωματική κάμερα τυπικά προσλαμβάνει τρεις εικόνες που ανταποκρίνονται στα πεπερασμένα χαρακτηριστικά RGB. Οι εικόνες αυτές χάνουν σημαντικές φασματικές πληροφορίες. Αντίθετα με την εικόνα από της συμβατικές κάμερες (RGB), η πληροφορία από τη φασματική απεικόνιση δεν είναι αντιληπτή από το ανθρώπινο μάτι. Οι φασματικές κάμερες συλλέγουν ένα πλήθος εικόνων, όπου η κάθε εικόνα αντιστοιχεί σε μία στενή φασματική μπάντα και όλες μαζί συμβάλλουν στη δημιουργία του φασματικού κύβου. Ένα ολοκληρωμένο φάσμα μπορεί να υπολογιστεί για κάθε χωρικό σημείο, το οποίο μπορεί να αναπαραστηθεί ως διάνισμα σε ένα πολυδιάστατο φασματικό χώρο.

Ένας φασματικός κύβος αποτελείται από ένα πλήθος εικόνων σε N διαφορετικά μήκη κύματος. Οι φασματικές υπογραφές των ιστών αντιπροσωπεύουν διαφορετικές κατηγορίες υλικών με διαφορετική χημική και δομική σύνθεση. Στο τέλος προκύπτει ένας θεματικός

χάρτης, ο οποίος είναι αποτέλεσμα της κατηγοριοποίησης τη διαδικασίας και συντίθεται από διαφορετικές αποχρώσεις του γκρι ή τεχνητά χρώματα, ανάλογα με την κλάση που ανήκει το κάθε εικονοτοιχείο. Οι κατηγοριοποιήσεις δεν αφορούν μόνο το στοιχείο μελέτης, αλλά και όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά τα οποία αποτελούν την «εικόνα». Για το λόγο αυτό είναι αναγκαία η σωστή κατηγοριοποίηση και όχι μόνο η αναγνώριση της παθολογίας ή όχι. Επιπλέον κάθε κατηγορία οφείλει να έχει ειδικά φασματικά χαρακτηριστικά, τα οποία είναι σαφώς διαχωριζόμενα μεταξύ τους.

Τις περισσότερες φορές, κάθε χωρικό μπορεί να περιέχει στοιχεία που ανήκουν σε διαφορετική κατηγορία. Η αναγνώριση του φαινομένου αυτού οδηγεί σε μία αντίστροφη διαδικασία, κατά τη οποία πρέπει να γίνει η διερεύνηση και ο διαχωρισμός των στοιχείων αυτών. Η ανάγκη, λοιπόν, για υπο-χωρικό ανάλυση ικανοποιείται από τη φασματοσκοπία.

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της δισδιάστατης λήψης πληροφοριών και απεικόνισης της φασματοσκοπίας είναι ότι τόσο η φασματική, όσο και η χωρική πληροφορία μπορεί να διαφοροποιηθεί και να υποδειχθεί με τη χρήση των θεματικών χαρτών. Στους χάρτες αυτούς, όταν αναφερόμαστε σε δύο μόνο διαφορετικές καταστάσεις, πχ η αναγνώριση των καλοήθων και κακοήθων καταστάσεων χρησιμοποιούμε τη σκάλα του γκρι. Σε αντίθετη περίπτωση, οπότε και η πληροφορία αναφέρεται σε περισσότερες από δύο καταστάσεις χρησιμοποιούμε ψευδοχρωματικούς χάρτες. Το ίδιο χρώμα αναγνωρίζει περιοχές με ίδια ή παρόμοια χαρακτηριστικά. Προκειμένου να αναγνωριστεί η ακρίβεια των θεματικών χαρτών είναι απαραίτητη η λήψη βιοψιών από τις αντίστοιχες περιοχές και η σύγκριση των αποτελεσμάτων.

Βιβλιογραφία

1. Weissleder R, Ntziachristos V. Shedding light onto live molecular targets. Nat. Med 2000;9:123–8
2. Dzik-Jurasz A S K. Molecular imaging in vivo: an introduction. Br. J. Radiol. 2003; 76:98–109
3. Drezek R, Guillaud M, Collier T et al. Light scattering from cervical cells throughout neoplastic progression: influence of nuclear morphology, DNA content, and chromatin texture. J. Biomed. 2003;8:7–16

4. Heppner K L, Matrisian L M, Jensen R A et al. Expression of most matrix metalloproteinase family members in breast cancer represents a tumor-induced host response. *Am. J. Pathol* 1996; 149 273–82
5. Koenig F, Larne R, Enquist H et al. Spectroscopic measurement of diffuse reflectance for enhanced detection of bladder carcinoma. *Urology* 1998;51:342–5
6. Zonios G, Perelman L T, Backman V et al. Diffuse reflectance spectroscopy of human adenomatous colon polyps in vivo *Appl. Opt.*1999;38:6628–37
7. Georgakoudi I et al. Fluorescence, reflectance, and light-scattering spectroscopy for evaluating dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2001;120:1620–9
8. Garcia-Urbe A, Kehtarnavaz N, Marquez G et al. Skin cancer detection by spectroscopic oblique-incidence reflectometry: classification and physiological origins. *Appl. Opt.*2004;43:2643–50
9. Bard M P, Amelink A, Skurichina M et al. Improving the specificity of fluorescence bronchoscopy for the analysis of neoplastic lesions of the bronchial tree by combination with optical spectroscopy: preliminary communication. *Lung Cancer* 2005;47:41–7
10. Pradhan A, Pal P, Durocher G et al. Steady state and time resolved fluorescence properties of metastatic and non-metastatic malignant cells from different species. *J. Photochem. Photobiol. B* 1995;3:101–12
11. Romer T J, Fitzmaurice M, Cothren R M et al. Laser-induced fluorescence microscopy of normal colon and dysplasia in colonic adenomas: implications for spectroscopic diagnosis *Am. J. Gastroenterol.* 1995;90:81–7
12. Andersson-Engels S, Johansson J, Stenram U et al. Malignant tumor and atherosclerotic plaque diagnosis using laser induced fluorescence *IEEE J. Quantum Electron* 1990;26:2207–17
13. Andersson-Engels S, Wilson B C. In vivo fluorescence in clinical oncology: fundamentals and practical issues. *J. Cell. Pharmacol* 1992;3:66–79

14. Bigio I J, Mourant J R. Ultraviolet and visible spectroscopies for tissue diagnostics: fluorescence spectroscopy and elastic-scattering spectroscopy *Phys.Med. Biol* 1996;42:803–14
15. Ramanujam N. Fluorescence spectroscopy in vivo *Encyclopedia of Analytical Chemistry* ed R A Meyers(New York: Wiley) 2000, pp 20–56
16. Keijzer M, Richards-Kortum R, Jacques S L et al. Fluorescence spectroscopy of turbid media: autofluorescence of the human aorta *Appl. Opt* 1989;28:4286–92
17. Muller M G, Georgakoudi I, Zhang Q et al. Intrinsic fluorescence spectroscopy in turbid media disentangling effects of scattering and absorption *Appl. Opt* 2001;40:4633–46
18. Ramanujam N, Mitchell M F, Mahadevan-Jansen A et al. Cervical pre-cancer detection using a multivariate statistical algorithm based on laser induced fluorescence spectra at multiple excitation wavelengths. *Photochem. Photobiol* 1996;64:720–35
19. Tuchin V. 2007 *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis* 2nd edn (Bellingham,WA: SPIE Press)
20. Torricelli A, Contini D, Pifferi A et al. Functional brain imaging by multi-wavelength time-resolved near infrared spectroscopy *Optoelectron. Rev* 2008;16:131–5

10. Διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης

Τις πιο συχνές ενδείξεις υστεροσκόπησης αποτελούν η ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία και η διερεύνηση της υπογονιμότητας. Ο κύριος σκοπός της διερεύνησης της ενδομήτριας αιμορραγίας αποτελεί ο αποκλεισμός των επικίνδυνων για τη ζωή της ασθενούς καταστάσεων, όπως ο καρκίνος και η υπερπλασία^{1,2}. Στο παρελθόν, η διερεύνηση της ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας πραγματοποιούνταν με τη διαγνωστική απόξεση, η οποία αποτελεί μία τυφλή μέθοδο. Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται στροφή σε λιγότερο επεμβατικές μεθόδους, όπως είναι η υστεροσκόπηση.

Παράλληλα, κατά τη διερεύνηση της υπογονιμότητας είναι σημαντικό να αναγνωριστούν πιθανές ανωμαλίες διάπλασης της ενδομήτριας κοιλότητας. Η υστεροσκόπηση στις περιπτώσεις αυτές εφαρμόζεται όταν υπάρχει ένδειξη από την υστεροσαλπιγγιογραφία ή όταν όλες οι άλλες διαγνωστικές μέθοδοι είναι αρνητικές^{3,4}.

Αν και η υστεροσκόπηση είναι ευρέως διαδεδομένη μέθοδος, επικρατεί μία συνεχής διαμάχη σχετικά με τη διαγνωστική αξία της μεθόδου όσον αφορά την ενδομήτρια παθολογία, ή και την υπογονιμότητα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι πιο πολλές μελέτες που συσχετίζουν την υστεροσκόπηση με την ιστολογία είναι μικρές και με μεγάλη ετερογένεια^{1,5}. Επίσης, η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου εξαρτάται από την εμμηνοπαυσιακή ή μη φάση στην οποία βρίσκεται ο πληθυσμός μελέτης. Για το λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκε η παρακάτω συστηματική ποιοτική μελέτη, με απώτερο στόχο την ποσοτικοποίηση της διαγνωστικής ακρίβειας της υστεροσκόπησης^{1,6} και τη διερεύνηση των αιτιών της ετερογένειας.

Υλικό και μέθοδος

Διερευνήθηκαν οι δημοσιευμένες μελέτες από τις ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες Medline και Cochrane Library από το 1986 έως το 2011. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν υστεροσκόπηση και ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε μελέτες που αναφέρονταν σε ανθρώπινο πληθυσμό ελέγχου και ήταν όλες γραμμένες στην αγγλική γλώσσα.

Ο πληθυσμός μελέτης αφορά γυναίκες με ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία, προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές. Η διαγνωστική μέθοδος που μελετάται είναι η υστεροσκόπηση και τη μέθοδο αναφοράς αποτελεί η λήψη βιοψιών υπό άμεση όραση και το

ιστολογικό αποτέλεσμα. Το πρωτογενές αποτέλεσμα της μελέτης αποτελεί η διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκοπησης στη διερεύνηση της ενδομήτριας παθολογίας. Οι μελέτες εκτιμήθηκαν από δύο διαφορετικούς ερευνητές. Η τελική επιλογή των επιμέρους μελετών πραγματοποιήθηκε με βάση μία λίστα με κριτήρια επιλογής.

Όλες οι μελέτες που επιλέχθηκαν αξιολογήθηκαν για την ποιότητα της μεθοδολογίας τους, εξετάζοντας τον τρόπο σχεδιασμού τους, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, τη διαγνωστική μέθοδο και το πρότυπο αναφοράς^{1,7}. Τα χαρακτηριστικά αυτά εμπεριέχουν τη μέθοδο συλλογής των δεδομένων και την επιλογή των ασθενών, την περιγραφή της διαγνωστικής μεθόδου και του ιστολογικού πρότυπου αναφοράς, την παρουσία της πιθανότητας προκαταβαλλόμενων δεδομένων (bias) και την τυφλή ή μη μεθοδολογία⁸.

Μελετώνται τέσσερα αποτελέσματα. Ο ενδομητρικός καρκίνος, η υπερπλασία του ενδομητρίου, οι ενδομητρικοί πολύποδες και τα υποβλεννογόνια ινομυώματα. Τα δεδομένα προκύπτουν ως υστεροσκοπικά αποτελέσματα σε πίνακα 2X2 (θετική διαγνωστική εξέταση ή όχι για καρκίνο, υπερπλασία, πολύποδες και υποβλεννογόνια ινομυώματα, μετά από οπτικά κατευθυνόμενη βιοψία. Υπάρχουν διαφορετικές αιτίες για την ενδομητρική αιμορραγία, αλλά η μελέτη αυτή αναφέρεται στις τέσσερις προαναφερόμενες παραμέτρους, διότι είναι οι πιο συχνές και με το υψηλότερο ρίσκο για την υγεία των ασθενών. Τα λάθη της διαγνωστικής μεθόδου, οι περιπτώσεις δηλαδή που τα αποτελέσματα της υστεροσκοπησης ήταν φυσιολογικά, αλλά το πρότυπο αναφοράς έδειξε παθολογία, ονομάστηκαν ψευδώς αρνητικά (FN). Ψευδώς θετικές ήταν οι περιπτώσεις στις οποίες η υστεροσκοπηση ήταν θετική, αλλά το ιστολογικό αποτέλεσμα ήταν αρνητικό (FP). Φυσικά, οι περιπτώσεις ταύτισης της υστεροσκοπησης και της ιστολογίας χαρακτηρίζονται πραγματικά θετικά (TP) και πραγματικά αρνητικά (FP), ανάλογα αν οι διαγνωστική μέθοδος και το πρότυπο αναφοράς ήταν θετικό ή αρνητικό.

Τα κριτήρια που αποκλείουν μία μελέτη είναι εκτός της γλώσσας που προαναφέρθηκε, η μη οπτικά κατευθυνόμενη βιοψία, αλλά και τα μη επαρκή δεδομένα, όπως είναι τα ελλιπή στοιχεία που αφορούν τα πραγματικά θετικά αποτελέσματα (true positive, TP), τα πραγματικά αρνητικά αποτελέσματα (true negative, TN), τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα (false positive, FP) και τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (false negative, FN) και το ακριβές μέγεθος του πληθυσμού. Επίσης, αποκλείστηκαν μελέτες, οι οποίες δεν κατατάσσουν τα αποτελέσματά τους στις τέσσερις προαναφερόμενες κατηγορίες, τον ενδομητρικό καρκίνο, την υπερπλασία του ενδομητρίου, τους ενδομητρικούς πολύποδες και τα υποβλεννογόνια ινομυώματα

Ποσοτική σύνθεση δεδομένων

Για κάθε μία από τις κατηγορίες ενδιαφέροντος (ενδομητρικό καρκίνο, υπερπλασία του ενδομητρίου, ενδομητρικοί πολύποδες και υποβλεννογόνια ινομυώματα) εκτιμήθηκε η ευαισθησία και η ειδικότητα σύμφωνα με τη μέθοδο Moses-Linderberg¹⁹, αλλά και με τη μέθοδο υπολογισμού των καμπύλων HSROC. Αυτό αποτέλεσε ένα τρόπο αξιολόγησης των αποτελεσμάτων. Όπως είναι γνωστό¹⁹, η μέθοδος Moses-Linderberg βρίσκει εφαρμογή σε περιπτώσεις όπου οι μελέτες είναι ομοιογενείς μεταξύ τους. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η υστεροσκόπηση είναι μία μέθοδος υποκειμενική, αφού τα αποτελέσματα αξιολογούνται από τον κάθε υστεροσκόπο και ανάλογα με τις ικανότητες και τις γνώσεις του. Για το λόγο αυτό η εφαρμογή της πρώτης μεθόδου δε θα είχε τη δυνατότητα να αξιολογήσει πλήρως τα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να αποτελέσει ένα τρόπο σύγκρισης των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τον υπολογισμό της καμπύλης HSROC. Όσο πιο κοντά είναι τα αποτελέσματα προερχόμενα και από τις δύο αυτές διαφορετικές μεθόδους, τόσο καλύτερα έχει πραγματοποιηθεί η ανάλυση των μελετών. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης επίσης υπολογίστηκε. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι εξαιτίας του γεγονότος ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα υπολογίζεται ξεχωριστά και ανεξάρτητα, πιθανώς να παρατηρηθεί υποεκτίμηση της διαγνωστικής ακρίβειας της μεθόδου²⁰. Τα αποτελέσματα αυτά χρησιμοποιήθηκαν μόνο σαν μία διερευνητική ανάλυση, τα οποία συγκρίθηκαν με τα τελικά αποτελέσματα, σύμφωνα με το μοντέλο Bivariate²¹. Το μοντέλο αυτό σε περίπτωση έλλειψης συμπαραγόντων ισοδυναμεί το HSROC μοντέλο των Rutter and Gatsonis²², αφού ο αριθμός των μελετών, αλλά και ο πληθυσμός ήταν μικρός. Τα διαγράμματα HSROCs περιγράφουν τα αποτελέσματα των μελετών σε κάθε καμπύλη ROC και η ευαισθησία και ειδικότητα κάθε μελέτης αποτελεί ένα σημείο της καμπύλης. Η συμμετρία των διαγραμμάτων HSROC θεωρήθηκε δεδομένη, αφού τα σχήματα δεν μπορούσαν να αποδοθούν διαφορετικά με αξιοπιστία²³.

Η σύγκριση της ευαισθησίας και της ειδικότητας με βάση την προσέγγιση της μεθόδου Moses-Linderberg σε σχέση με το μοντέλο Bivariate χρησιμοποιήθηκε για να τονιστεί η διαφορά ανάμεσα στις καθορισμένες και τις τυχαίοποιημένες επιδράσεις του μοντέλου σύνθεσης.

Η ευαισθησία και ειδικότητα που προκύπτει στο σύνολο αντανακλούν το μέσο όρο της παρατηρούμενης ακρίβειας, ενώ η περιοχή πρόβλεψης αντανακλά την ετερογένεια των μελετών. Η περιοχή πρόβλεψης είναι ένας τρόπος που απεικονίζει την έκταση της στατιστικής ετερογένειας υποδεικνύοντας μια περιοχή, στην οποία κατά 95% θα βρίσκεται η πραγματική ευαισθησία και η ειδικότητα μιας μελλοντικής μελέτης²⁴. Το μέγεθος της

παρατηρούμενης ετερογένειας απεικονίζεται γραφικά με η διασπορά των σημείων και από την έλλειψη πρόβλεψης. Από την HSROC καμπύλη μπορεί να υπολογιστεί η αναμενόμενη ευαισθησία σε μια δεδομένη τιμή της ειδικότητας (ή αντίστροφα)²³.

Αποφασίσαμε να μην αναζητηθούν οι προγνωστικές αξίες, δεδομένου ότι εξαρτώνται από τη συχνότητα που μπορεί να ποικίλλει μεταξύ των μελετών²³ των λόγων πιθανότητας, αφού αγνοούν συσχετίσεις μεταξύ των θετικών και αρνητικών λόγων πιθανότητας και θεωρητικά μπορεί να παράγουν εκτιμήσεις οι οποίες είναι αδύνατες²⁵. Δημοσίευση των μεθόδων υπολογισμού της πιθανότητας παρουσίασης δεδομένων υπό αμφισβήτηση (bias) από τις διάφορες μελέτες δεν έχει πραγματοποιηθεί, εφόσον τείνουν να είναι αναξιόπιστες για τη μετα-ανάλυση της διαγνωστικής ακρίβειας της μεθόδου²⁶⁻²⁹. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των STATA 9,0.

Αποτελέσματα

Προέκυψαν συνολικά 17 μελέτες (5 μελέτες μη-αγγλικής γλώσσας), με 9.464 γυναίκες, οι οποίες αξιολογούν τη διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης για τον εντοπισμό της ενδομητρίας παθολογίας (ενδομητρικοί πολύποδες, υποβλεννογόνα ινομυώματα, υπερπλασία, καρκίνος του ενδομητρίου). 53 μελέτες με τη μελετόμενη διαγνωστική εξέταση εντοπίστηκαν και εξετάστηκαν κατόπιν της ηλεκτρονικής αναζήτησης. 36 μελέτες αποκλείστηκαν. Από αυτές 6 δεν είχαν ολοκληρωμένες σειρές δεδομένων, σε 8 μελέτες τα ιστολογικά ευρήματα δεν παρουσιάζονταν, 2 μελέτες αναφέρονταν σε σπάνια περιστατικά (case report), σε 14 παρατηρούνταν απουσία των αποτελεσμάτων και σε 6 μελέτες τα ιστολογικά ευρήματα δε διαχωριζόταν από τα υστεροσκοπικά Έτσι καταλήξαμε σε 17 μελέτες (Πίνακας 10.1).

Πίνακας 10.1 Το σύνολο των εργασιών που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη.

Μελέτη	Έτος	Εμμηνόπαυση	Ηλικία	Σχεδιασμός	Πρότυπο	Πλήθος
<u>Nels</u>	1986	Άγνωστη	Άγνωστη	Προδρομική	Οπτική βιοψία	307
<u>Bocanera</u>	1994	Προ και Μετά	52	Αναδρομική	Οπτική βιοψία	68
<u>Widrich</u>	1995	Προ	44.8	Προδρομική	Οπτική βιοψία	64
<u>Loverro</u>	1996	Προ και Μετά	42.5	Άγνωστος	Οπτική βιοψία	980
<u>Haller</u>	1996	Μετά	60	Προδρομική	Οπτική βιοψία	81

Μελέτη	Έτος	Εμμηνόπαυση	Ηλικία	Σχεδιασμός	Πρότυπο	Πλήθος
<u>Vercellini</u>	1997	Προ	41.5	Προδρομική	Οπτική βιοψία	770
<u>Yehuda</u>	1998	Προ και Μετά	48	Αναδρομική	Οπτική βιοψία	373
<u>Schwarzler</u>	1998	Προ και Μετά	42.5	Προδρομική	Οπτική βιοψία	98
<u>Loverro</u>	1999	Μετά	63	Προδρομική	Οπτική βιοψία	106
<u>Loizzi</u>	2000	Μετά	54	Προδρομική	Οπτική βιοψία	155
<u>Ahmed</u>	2001	Μετά	52	Αναδρομική	Οπτική βιοψία	50
<u>Epstein</u>	2001	Μετά	65	Προδρομική	Οπτική βιοψία	105
<u>Sameera</u>	2001	Προ και Μετά	Άγνωστη	Αναδρομική	Οπτική βιοψία	556
<u>Krampl</u>	2001	Προ και Μετά	Άγνωστη	Προδρομική	Οπτική βιοψία	88
<u>Deckardt</u>	2002	Προ και Μετά	>47	Προδρομική	Οπτική βιοψία	1286
<u>Lasmar</u>	2006	Προ και Μετά	Άγνωστη	Αναδρομική	Οπτική βιοψία	4054
<u>Angioni</u>	2007	Μετά	>45	Προδρομική	Οπτική βιοψία	319

Καρκίνος του ενδομητρίου

Η εκτιμώμενη συνολική ευαισθησία, όπως υπολογίζεται από το Bivariate μοντέλο ήταν 82,6% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 66,9%-91,8%) και η ειδικότητα ήταν 99,7% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 98,1%-99,9%), σύμφωνα με 9 μελέτες που αναφέρονται στην υστεροσκόπηση σε σχέση με τη διάγνωση του ενδομητρικού καρκίνου (Πίνακας 10.2,10.3).

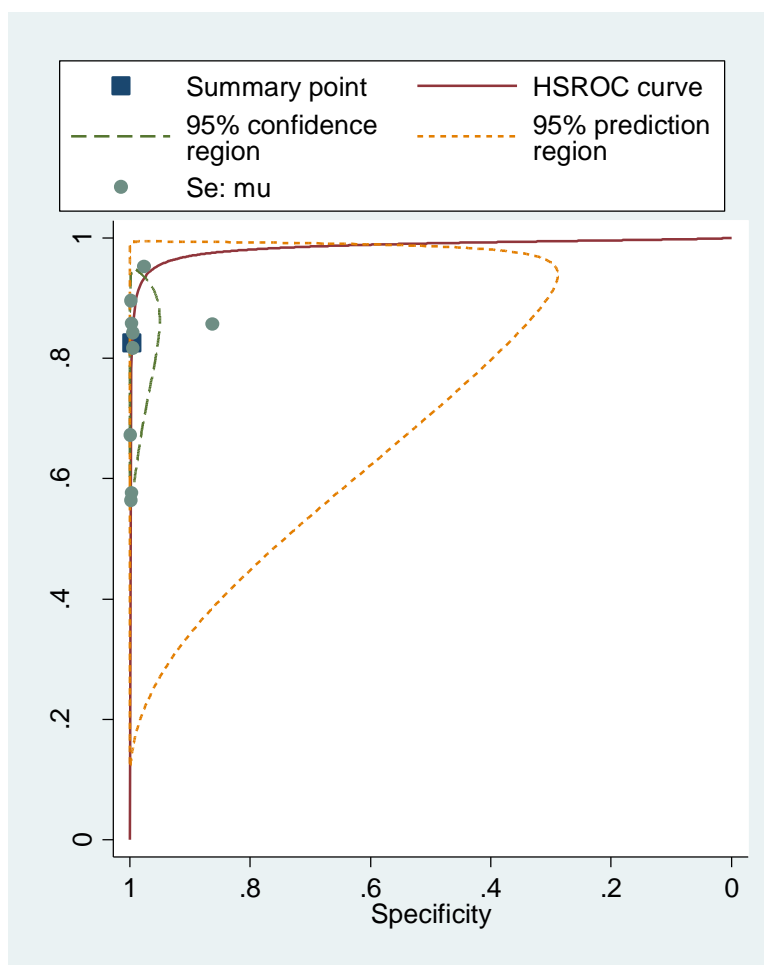
Πίνακας 10.2 Ευαισθησία για τον καρκίνο του ενδομητρίου.

Μελέτη	Ευαισθησία	95% CI	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FN)
Lasmar et al.	0,816	0,727 - 0,885	84/103	3930/3951
Deckardt et al.	0,655	0,457 - 0,821	19/29	1256/1257

Μελέτη	Ευαισθησία	95% CI	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FN)
Epstein et al.	0,840	0,639 - 0,955	21/25	68/80
Nels et al.	0,915	0,796 - 0,976	43/47	260/260
Bocanera et al.	0,909	0,587 - 0,998	10/11	122/122
Loverro et al.	1,000	0,872 - 1,000	27/27	77/79

Πίνακας 10.3 Ειδικότητα για τον καρκίνο του ενδομητρίου.

Μελέτη	Ειδικότητα	95% CI	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FN)
Lasmar et al.	0,995	0,992 - 0,997	84/103	3930/3951
Deckardt et al.	0,999	0,996 - 1,000	19/29	1256/1257
Epstein et al.	0,850	0,753 - 0,920	21/25	68/80
Nels et al.	1,000	0,986 - 1,000	43/47	260/260
Bocanera et al.	1,000	0,970 - 1,000	10/11	122/122
Loverro et al.	0,975	0,912 - 0,997	27/27	77/79



Σχήμα 10.1 Καμπύλη HS ROC για τον καρκίνο του ενδομητρίου

Οι εκτιμήσεις αυτές αλλάζουν σε 82,5% (95% περιοχή εμπιστοσύνης CR 66,8%-91,75%) και 99,6% (95% περιοχή εμπιστοσύνης CR 98,1%-99,9%), για την ευαισθησία και ειδικότητα αντίστοιχα, όταν εφαρμόζεται η μέθοδος Mose-Linderberg. Η περιοχή εμπιστοσύνης και η περιοχή πρόβλεψης, καθώς και το αντίστοιχο σημείο για την ευαισθησία και την ειδικότητα εμφανίζονται στην καμπύλη HSROC (Σχήμα 10.1), οπότε και κατ' επέκταση υπολογίζεται και η ετερογένεια των μελετών. Στην περίπτωση αυτή η περιοχή εμπιστοσύνης είναι στενή για την ειδικότητα και πιο ευρεία για την ευαισθησία. Όσον αφορά την περιοχή της πρόβλεψης η κατανομή της εξηγεί τη μεγάλη ετερογένεια των μελετών.

Υπερπλασία του ενδομητρίου

Η διαγνωστική ακρίβεια ήταν χαμηλότερη για την υπερπλασία του ενδομητρίου από ό,τι για τον καρκίνο του ενδομητρίου. Η εκτιμώμενη συνολική ευαισθησία, όπως υπολογίζεται από το μοντέλο Bivariate ήταν 75,2% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 55,4%-88,1%) και η

ειδικότητα ήταν 91,5% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 85,7%-95,0%), σύμφωνα με τις μελέτες 12 που συνδέουν την υστεροσκόπηση με τη διάγνωση της υπερπλασίας του ενδομητρίου (Πίνακας 10.4,10.5). Οι εκτιμήσεις αυτές τροποποιούνται σε 75,2% (95% περιοχή εμπιστοσύνης CR 55,4%-88,12%) και 91,4% (95% περιοχή εμπιστοσύνης CI 85,7%-95,02%), για την ευαισθησία και ειδικότητα αντίστοιχα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Moses και Linderberg . Η περιοχή εμπιστοσύνης και πρόβλεψης, όπως και το αντίστοιχο σημείο για την ευαισθησία και την ειδικότητα εμφανίζονται στην καμπύλη HSROC, οπότε και κατ' επέκταση υπολογίζεται και η ετερογένεια των μελετών (Σχήμα 10.2). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ευαισθησία αυξάνεται, όταν μιλάμε για προοπτικές μελέτες, σε αντίθεση με την ειδικότητα, η οποία είναι σχεδόν η ίδια και σε αυτή την κατηγορία των μελετών. Πιο συγκεκριμένα, η ευαισθησία είναι 70,6% για τις προοπτικές μελέτες με διάστημα εμπιστοσύνης 95% CI από 62,2% έως 78,1%. Για αναδρομικές μελέτες η ευαισθησία είναι 54,7%, με διάστημα εμπιστοσύνης 95% CI 51,7%-57,6%. Σημειώνεται ότι η ευαισθησία για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι υψηλότερη 79,1% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 70,6%-86,1%) από ό, τι ευαισθησία για την ομάδα των προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η οποία είναι 54,1% (95% εμπιστοσύνη διάστημα CI 51,2-57,1%). Η περιοχή εμπιστοσύνης είναι ευρύτερη για την ευαισθησία από ό,τι για την ειδικότητα.

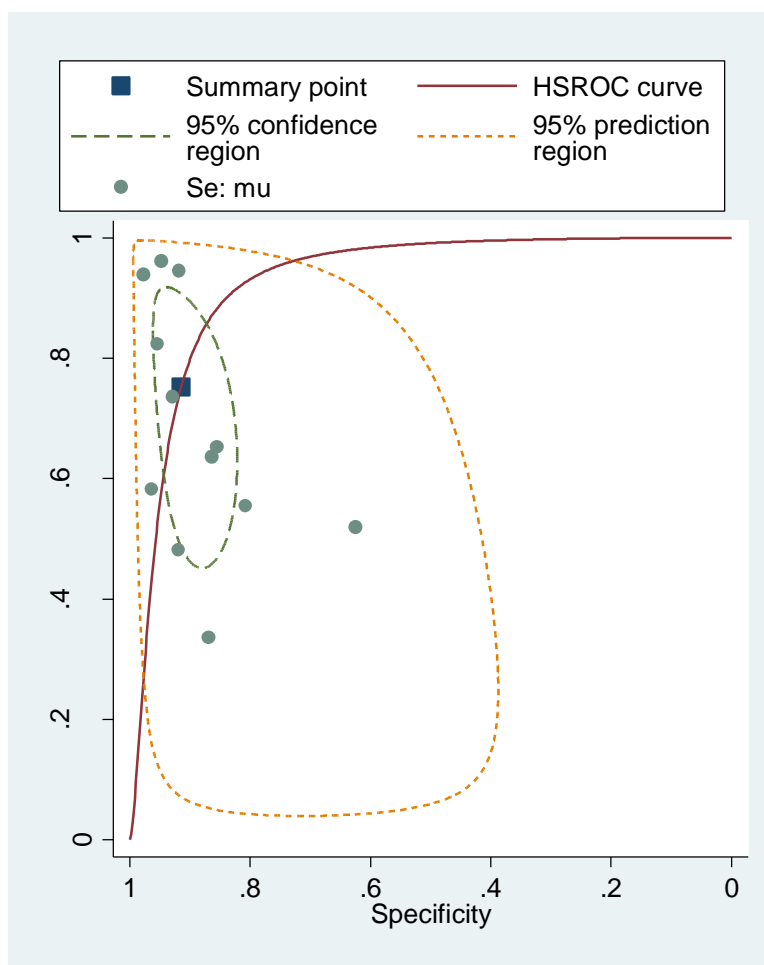
Πίνακας 10.4 Ευαισθησία για την υπερπλασία του ενδομητρίου.

Μελέτη	Ευαισθησία	95% CI	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FN)
Loverro et al.	0,976	0,916 - 0,997	81/83	850/897
Lasmar et al.	0,480	0,443 - 0,517	345/719	3067/3335
Angioni et al.	0,733	0,603 - 0,839	44/60	241/259
Yehuda et al.	0,525	0,393 - 0,654	32/61	177/287
Krampl et al.	0,222	0,028 - 0,600	2/9	69/79
Widrich et al.	0,429	0,099 - 0,816	3/7	57/57
Loizzi et al.	1,000	0,664 - 1,000	9/9	144/146

Μελέτη	Ευαισθησία	95% CI	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FN)
Ahmed et al.	1,000	0,852 - 1,000	23/23	24/27
Sameera et al.	0,554	0,483 - 0,624	112/202	285/354
Nels et al.	0,821	0,631 - 0,939	23/28	267/279
Haller et al	0,652	0,427 - 0,836	15/23	49/58
Bocanera et al	0,632	0,384 - 0,837	12/19	98/114

Πίνακας 10.5 Ειδικότητα για την υπερπλασία του ενδομητρίου.

Μελέτη	Ειδικότητα	95% CI	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FN)
Loverro et al.	0,948	0,931 - 0,961	81/83	850/897
Lasmar et al.	0,920	0,910 - 0,929	345/719	3067/3335
Angioni et al.	0,931	0,892 - 0,958	44/60	241/259
Yehuda et al.	0,617	0,558 - 0,673	32/61	177/287
Krampl et al.	0,873	0,780 - 0,938	2/9	69/79
Widrich et al.	1,000	0,937 - 1,000	3/7	57/57
Loizzi et al.	0,986	0,951 - 0,998	9/9	144/146
Ahmed et al.	0,889	0,708 - 0,976	23/23	24/27
Sameera et al.	0,805	0,760 - 0,845	112/202	285/354
Nels et al.	0,957	0,926 - 0,978	23/28	267/279
Haller et al.	0,845	0,726 - 0,927	15/23	49/58
Bocanera et al.	0,860	0,782 - 0,918	12/19	98/114



Σχήμα 10.2 Καμπύλη HS ROC για την υπερπλασία του ενδομητρίου.

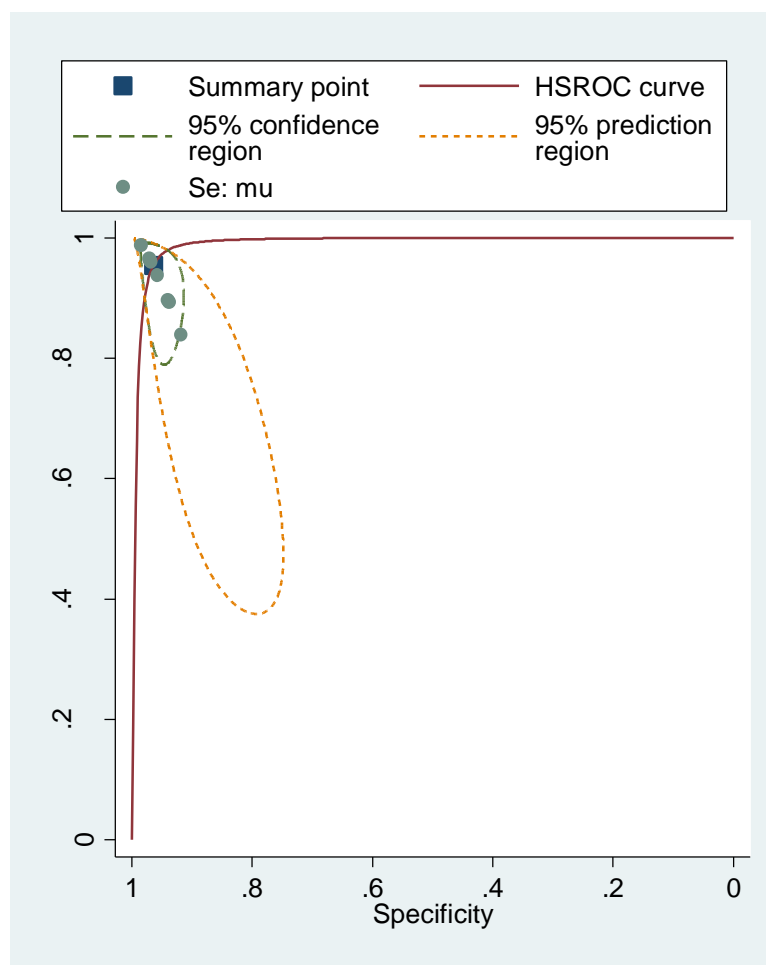
Ενδομητρικοί πολύποδες

Η εκτιμώμενη συνολική ευαισθησία, όπως υπολογίζεται από το μοντέλο Bivariate ήταν 95,4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 87,4%-98,4%) και η ειδικότητα ήταν 96,4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 93,7%-98,0%), σύμφωνα με τις 9 μελέτες που αναφέρονται στην υστεροσκοπική διάγνωση των ενδομητρικών πολυπόδων (Πίνακας 10.6,10.7). Οι εκτιμήσεις αυτές διαφοροποιούνται όταν εφαρμόζεται η μέθοδος Moses-Linderberg. Η ευαισθησία και η ειδικότητα ανέρχονται στο 95,3% (95% περιοχή εμπιστοσύνης CR 87,4%-98,3%) και 96,4% (95% περιοχή εμπιστοσύνης CR 93,7%-98%). Στο γράφημα που ακολουθεί απεικονίζονται η

περιοχή εμπιστοσύνης και η περιοχή πρόβλεψης, όπως επίσης το σημείο για την ευαισθησία και την ειδικότητα που αντιστοιχεί στην καμπύλη HSROC (Σχήμα 10.3). Με τον τρόπο αυτό εξάγονται στοιχεία και για την ετερογένεια των μελετών. Η περιοχή εμπιστοσύνης είναι λιγότερο ευρεία για την ειδικότητα σε σχέση με την ευαισθησία. Όσον αφορά την περιοχή της πρόβλεψης, η κατανομή της σηματοδοτεί την ετερογένεια.

Πίνακας 10.6 Ευαισθησία για τους πολύποδες του ενδομητρίου.

Μελέτη	Ευαισθησία	95% CI	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FN)
Angioni et al.	0,893	0,827 - 0,940	117/131	175/188
Schwarzler et al.	0,920	0,740 - 0,990	23/25	73/73
Widrich et al.	0,938	0,698 - 0,998	15/16	43/48
Loizzi et al.	1,000	0,903 - 1,000	36/36	119/119
Ahmed et al.	1,000	0,664 - 1,000	9/9	40/41
Sameera et al.	0,815	0,700 - 0,901	53/65	451/491
Nels et al.	1,000	0,846 - 1,000	22/22	275/285
Bocanera et al.	0,909	0,587 - 0,998	10/11	119/124
Haller et al.	1,000	0,815 - 1,000	18/18	61/63



Σχήμα 10.3 Καμπύλη HS ROC για τους πολύποδες του ενδομητρίου.

Πίνακας 10.7 Ειδικότητα για τους πολύποδες του ενδομητρίου.

Μελέτη	Ειδικότητα	95% CI	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FN)
Angioni et al.	0,893	0,827 - 0,940	117/131	175/188
Schwarzler et al.	0,920	0,740 - 0,990	23/25	73/73
Widrich et al.	0,938	0,698 - 0,998	15/16	43/48
Loizzi et al.	1,000	0,903 - 1,000	36/36	119/119
Ahmed et al.	1,000	0,664 - 1,000	9/9	40/41
Sameera et al.	0,815	0,700 - 0,901	53/65	451/491

Μελέτη	Ειδικότητα	95% CI	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FN)
Nels et al.	1,000	0,846 - 1,000	22/22	275/285
Bocanera et al.	0,909	0,587 - 0,998	10/11	119/124
Haller et al.	1,000	0,815 - 1,000	18/18	61/63

Υποβλεπνογόνια ινομώματα

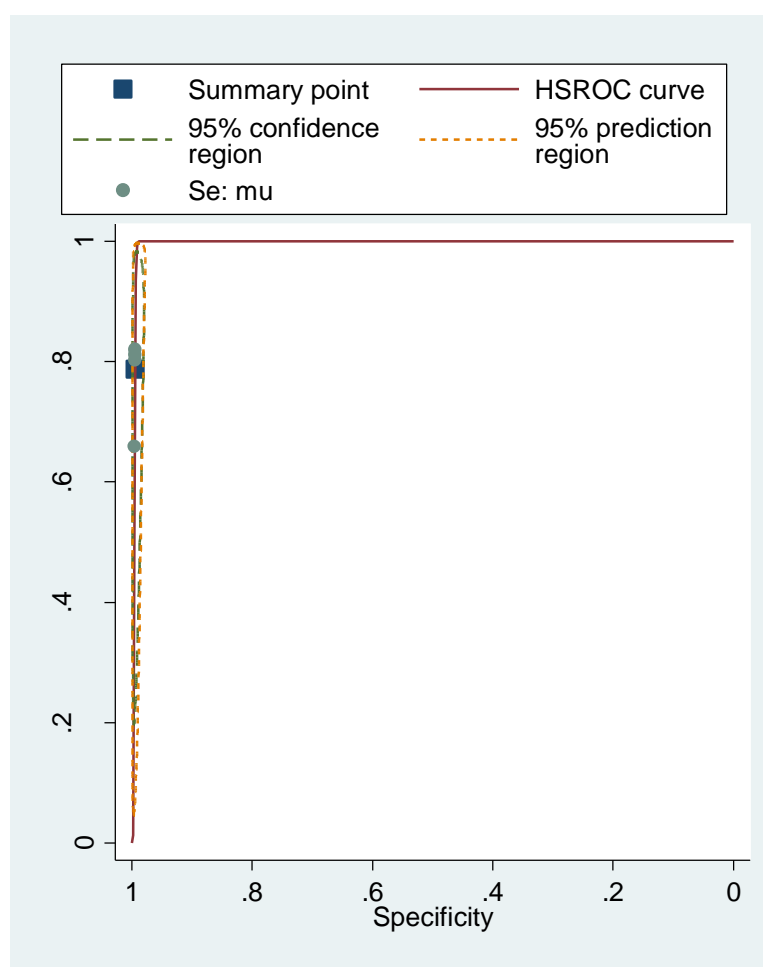
Η εκτιμώμενη συνολική ευαισθησία, όπως υπολογίζεται από το μοντέλο Bivariate ήταν 97,0% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 89,8%-99,2%) και η ειδικότητα ήταν 98,9% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 93,3% -99,8%), σύμφωνα με τις 7 μελέτες, που συσχετίζουν την υστεροσκόπηση με τα υποβλεπνογόνια ινομώματα (Πίνακας 10.8,10.9). Οι εκτιμήσεις αυτές τροποποιούνται σε 97,04% (95% περιοχή εμπιστοσύνης CR 89,8%-99,18) και 98,9% (95% περιοχή εμπιστοσύνης CR 93,3%-99,83%), για την ευαισθησία και ειδικότητα αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Moses-Linderberg. Η περιοχή εμπιστοσύνης και η περιοχή πρόβλεψης εμφανίζονται στο γράφημα που ακολουθεί, όπως και το συνολικό σημείο της καμπύλης HSROC για την ευαισθησία και την ειδικότητα, αλλά και την ετερογένεια των μελετών από την κατανομή της περιοχής πρόβλεψης (Σχήμα 10.4).

Πίνακας 10.8 Ευαισθησία για τα υποβλεπνογόνια ινομώματα.

Μελέτη	Ευαισθησία	95% CI	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FN)
Angioni et al.	1,000	0,631 -1,000	8/8	309/311
Krampl et al.	1,000	0,805 - 1,000	17/17	62/71
Schwarzler et al.	0,882	0,636 - 0,985	15/17	81/81
Widrich et al.	1,000	0,753 - 1,000	13/13	49/51
Loizzi et al.	1,000	0,664 - 1,000	9/9	146/146
Ahmed et al.	1,000	0,398 - 1,000	4/4	46/46
Sameera et al.	0,971	0,847 - 0,999	33/34	489/522

Πίνακας 10.9 Ειδικότητα για τα υποβλενογόνια ινομώματα.

Μελέτη	Ειδικότητα	95% CI	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FN)
Angioni et al.	0,994	0,977 - 0,999	8/8	309/311
Krampl et al.	0,873	0,773 - 0,940	17/17	62/71
Schwarzler et al.	1,000	0,955 - 1,000	15/17	81/81
Widrich et al.	0,961	0,865 - 0,995	13/13	49/51
Loizzi et al.	1,000	0,975 - 1,000	9/9	146/146
Ahmed et al.	1,000	0,923 - 1,000	4/4	46/46
Sameera et al.	0,937	0,912 - 0,956	33/34	489/522



Σχήμα 10.4 Καμπύλη HS ROC για τα υποβλενογόνια ινομώματα.

Συμπεράσματα

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι η διαγνωστική υστεροσκόπηση είναι ασφαλής, με χαμηλή επίπτωση σοβαρών επιπλοκών και ένα μικρό ποσοστό αποτυχίας⁷⁻¹⁵. Όταν η κοιλότητα της μήτρας είναι επαρκώς ορατή, η υστεροσκόπηση είναι ακριβής και κατά συνέπεια κλινικά χρήσιμη στη διάγνωση του ενδομητρίου καρκίνου. Επιπλέον, η απόδοση της διαγνωστικής αυτής μεθόδου δε φαίνεται να τροποποιείται σημαντικά από το κλινικό περιβάλλον ή την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση της ασθενούς^{4,8-10}.

Η μελέτη μας δείχνει ότι η υστεροσκόπηση έχει υψηλή ευαισθησία για τη διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου, αν και η ειδικότητα είναι ακόμη μεγαλύτερη. Η 95% περιοχή εμπιστοσύνης (95% CR) είναι ευρύτερη για την ευαισθησία από ότι για την ειδικότητα. Αυτό σημαίνει ότι η υστεροσκόπηση έχει καλή ευαισθησία για τη διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου, αλλά έχει μια πολύ καλή ειδικότητα όσον αφορά την παθολογική αυτή κατάσταση του ενδομητρίου. Η υστεροσκόπηση έχει λοιπόν υψηλή διαγνωστική ακρίβεια και είναι κατά συνέπεια κλινικά χρήσιμη στη διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες με ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία. Ωστόσο, η υψηλή διαγνωστικής της ακρίβεια συσχετίζεται με τη διάγνωση του καρκίνου αντί τον αποκλεισμό αυτού. Επιπλέον, θα μπορούσε να παρατηρηθεί μια ευρεία περιοχή πρόβλεψης ως αποτέλεσμα της σημαντικής ετερογένειας των μελετών. Οι διαφοροποιήσεις των αποτελεσμάτων στις επιμέρους μελέτες θα μπορούσε να εξηγήσει το αποτέλεσμα αυτό. Για παράδειγμα, η μελέτη των Epstein et al, περιλαμβάνει μόνο τις γυναίκες με πάχος του ενδομητρίου πάνω από 5 mm¹⁷. Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην ευαισθησία και ειδικότητα σε γυναίκες με διαφορετική εμμηνοπαυσιακή κατάσταση^{16,18}.

Όταν μελετάμε την ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου για την υπερπλασία του ενδομητρίου μπορεί να παρατηρηθεί ότι τόσο και οι δύο αυτές παράμετροι είναι σημαντικά υψηλότερες, όταν μελετάμε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και όταν οι μελέτες είναι προοπτικές. Το ίδιο δεν παρατηρείται όταν μελετάμε τους ενδομητρικούς πολύποδες και τα υποβλεννογόνια ινομώματα. Στη μελέτη μας, οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αυτών των κλινικών υποομάδων είναι ποιοτική και όχι ποσοτική. Η ποικιλότητα των διαφορών αυτών εξηγούν μόνο ένα μέρος της ετερογένειας και πιθανά να οφείλονται και στο μικρό αριθμό των μελετών.

Συνολικά αυτή η μελέτη δείχνει ότι η ευαισθησία της υστεροσκόπησης στη διάγνωση των ενδομητρικών πολυπόδων και των υποβλεννογόνιων ινομωμάτων είναι υψηλότερη από εκείνη του καρκίνου του ενδομητρίου και της υπερπλασίας. Την ίδια στιγμή, η ειδικότητα

στη διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου και των πολυπόδων ήταν υψηλότερη από εκείνη της υπερπλασίας και των υποβλεννογόνιων ινομυωμάτων.

Αυτή η ποσοτική αξιολόγηση των μελετών παρέχει συγκεκριμένες εκτιμήσεις της διαγνωστικής ακρίβειας της υστεροσκόπησης όσον αφορά σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις του ενδομητρίου, όπως ο καρκίνος και υπερπλασία. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η υστεροσκόπηση είναι εξαιρετικά ακριβής και για το λόγο αυτό κλινικά χρήσιμη στη διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες με ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία. Επιπλέον, οι άλλες διαγνωστικές μέθοδοι, όπως το διακολπικό υπερηχογράφημα και ενδομήτρια βιοψία αποσκοπούν στην αντικατάσταση της παραδοσιακής διαγνωστικής απόξεσης. Παραμένει, λοιπόν, μία αξιόλογη συζήτηση σχετικά με την καλύτερη σειρά και το συνδυασμό των διαγνωστικών αυτών μεθόδων για την καλύτερη και πρωιμότερη διερεύνηση των γυναικών με ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία. Η μελέτη μας παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ακρίβεια της υστεροσκόπησης. Τα ευρήματα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση της υστεροσκόπησης με άλλες εξετάσεις για τη διάγνωση της σοβαρής ή όχι της νόσου του ενδομητρίου.

Βιβλιογραφία

1. Loverro G, Bettocchi S, Cormio G et al. Transvaginal sonography in postmenopausal uterine bleeding. *Maturitas* 1999;33:139-44
2. Angioni S, Loddo A, Milano F et al. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15:87-91
3. Loverro G, Bettocchi S, Cormio G et al. Diagnostic accuracy of hysteroscopy in endometrial hyperplasia. *Maturitas* 1996;25:187-91
4. Lasmar R.B, Barrozo PRM, Aurélio Pinho de Oliveira M et al. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J Min Inv Gyn,* 2006;13:409–412
5. Ahmed M.E, Abd El Karim M.A, Saad S.A et al. Correlation of vaginal ultrasound and hysteroscopy with endometrial histopathology in postmenopausal women. *Mid East Fert Soc J,*2001;6:26-33

6. Madan S.M, Al-Jufairu Z. Abnormal uterine bleeding. Diagnostic value of hysteroscopy. Saudi Med J,2001;22:153-6
7. Neis K.J, Hepp H. the accuracy of combined hysteroscopy and line biopsy under ambulatory conditions. Acta Eur Fert,1986;17:445-8
8. Garuti G. Sambruni I. Colonnelli M et al. Accuracy of Hysteroscopy in Predicting Histopathology of Endometrium in 1500 Women. J Am Ass Gyn Lap,2001;8:207-13
9. Deckardt R, Lueken R.P, Gallinat A. et al. Comparison of Transvaginal Ultrasound,Hysteroscopy, and Dilatation and Curettage in the Diagnosis of Abnormal Vaginal Bleeding and Intrauterine Pathology in Perimenopausal and Postmenopausal Women. J Am Ass Gyn Lap,2002;9:277-82
10. Vercellinin P, Cortesi I, Oldani S et al. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. Hum Rep,1997;12:1768-71
11. Ben –Yehuda O. Kim Y.B, Leuchter R.S. Does Hysteroscopy Improve upon the sensitivity of Dilatation and Curettage in the diagnosis of endometrial Hyperplasia or Carcinoma? Gyn Onc,1998;68:4-7
12. Krampf E. Bourne T. Hurlen- Solbakken H et al. Transvaginal ultrasonography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand,2001;80:616-22
13. Schwarzler P. Concin H. Berlinger A. Et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. Ultras Obstet Gyn,1998;11:337-42
14. Wildrich T, Bradley L.D, Mitchinson A.R et al. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. Am j Obstet gynecol,1996:1327-34
15. Loizzi V, Bettocchi S, Vimercati A et al.Hysteroscopic evaluation of menopausal women with endometrial thickness of 4mm or more. J Am Ass Gyn Lap,2000;2:191-5

16. Epstein E, Ramirez A, Skoog L et al. Transvaginal sonography, saline contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium >5mm. *Ultr Obstet Gynec*,2001;18:157-62
17. Bocanera A.R, Roncoroni E.C, Schlaen I et al. An articulated rotating brush for office endometrial evaluation of climacteric outpatients. *Maturitas*,1994;19:67-76
18. Haller H, Matejic N, Rukavina B et al. Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gyn&Obstet*,1996;54:155-59
19. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data- analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993;12:1293-1316.
20. Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ* 2001;32:157-62.
21. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58:982-90.
22. Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med* 2001;20:2865-84.
23. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration, 2010. Available from: <http://srdta.cochrane.org>
24. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics* 2007;8:239-51.
25. Zwinderman AH, Bossuyt PM. We should not pool diagnostic likelihood ratios in systematic reviews. *Stat Med* 2008;27:687-97.
26. Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta- analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
27. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.

28. Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med* 2006;25:3443-57.
29. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006;295:676-80.

11.Υστεροσκόπηση: Δυνατότητες και όρια

Είναι γεγονός ότι σε όλες τις επιστήμες και κυρίως στην Ιατρική, η πρόοδος θεμελιώνεται πάνω στη φαντασία και την επιμονή των πρωτοπόρων, το ταλέντο και την υπευθυνότητα των συνεχιστών τους.

Η υστεροσκόπηση από το 1869 που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά μέχρι σήμερα, εξελίχθηκε και αποτελεί βασική πλέον διαγνωστική και επεμβατική μέθοδο στη Γυναικολογία. Τα τελευταία χρόνια στην κοινότητα των υστεροσκόπων έχει τεθεί το ερώτημα «Quo vadis Hysteroscopy». Τα ερωτήματα προς απάντηση ήταν αρκετά και προφανή. Τα πιο συχνά από αυτά είναι αν η υστεροσκόπηση είναι δύσκολη ως τεχνική και μέθοδος και ποιες είναι οι προϋποθέσεις επιτυχίας της. Επίσης, υπάρχουν κάποιοι που δεν έχουν ακόμη αντιληφθεί τα πλεονεκτήματα της μεθόδου, όπως και σε περίπτωση εφαρμογής της ποια τεχνική είναι προτιμότερο να ακολουθηθεί, προκειμένου να εφαρμόζεται η υστεροσκόπηση σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου και να κατοχυρωθεί ως η ελάχιστη επεμβατική διαδικασία¹. Παρόλα αυτά η υστεροσκόπηση έχει κάποια όρια και δεν είναι δυνατό να επιλύσει όλα τα ερωτήματα που προκύπτουν στην κλινική πράξη.

Η υστεροσκόπηση δεν είναι δύσκολη μέθοδος, αλλά προϋποθέτει θεωρητικό υπόβαθρο, εκπαίδευση, γνώση του εξοπλισμού, επιλογή σωστής τεχνικής, ενώ είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε τα όρια και τις δυνατότητες της μεθόδου. Οι πιθανές επιπλοκές θα πρέπει να αναγνωρίζονται εγκαίρως και να αντιμετωπίζονται²⁻⁵. Η υστεροσκόπηση, διεθνώς, είναι μέθοδος ελάχιστα επεμβατική και εφαρμόζεται σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου. Σκοπός του υστεροσκόπου θα πρέπει να είναι ο συνδυασμός της υψηλής διαγνωστικής αξίας της άμεσης οπτικής εξέτασης με ακόλουθη υψηλή αποδοχή από την ασθενή. Η εφαρμοζόμενη υστεροσκοπική τεχνική λοιπόν θα πρέπει να είναι εύκολη, γρήγορη και με μικρή καμπύλη εκμάθησης. Για να είναι επιτυχής η υστεροσκοπική διαδικασία, ο χειριστής θα πρέπει να έχει κατανοήσει τα οπτικά χαρακτηριστικά του υστεροσκοπίου, να γνωρίζει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του χρησιμοποιούμενου μέσου διάτασης, ενώ είναι αναγκαίο να γνωρίζει πολύ καλά τη μέθοδο και την τεχνική που προτίθεται να εφαρμόσει στη συγκεκριμένη ασθενή^{6,7}. Τα παραπάνω αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση, αφού η επιλογή λανθασμένης μεθόδου και τεχνικής θα προκαλέσει άλγος στην ασθενή και η εφαρμογή της υστεροσκόπησης σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου (office hysteroscopy) θα αποτύχει.

Διεθνώς, η εφαρμογή της υστεροσκόπησης σε επίπεδο εξωτερικού ιατρού έχει ποσοστό επιτυχίας 98%^{8,9}, ενώ θεωρείται εγκυρότερη μέθοδος προσέγγισης της ενδομήτριας παθολογίας συγκριτικά με τη διαγνωστική απόξεση. Η υστεροσκόπηση είναι η άμεση οπτική μακροσκοπική εξέταση του ενδοτραχήλου και της ενδομήτριας κοιλότητας, ενώ η διαγνωστική απόξεση είναι μέθοδος λήψης βιοπτικού υλικού από τον ενδοτράχηλο και την ενδομητρική κοιλότητα. Ο συνδυασμός και των δύο μεθόδων θα αποφέρει τα καλύτερα διαγνωστικά αποτελέσματα για την ασθενή¹⁰⁻¹⁴. Η υστεροσκόπηση θα συμπληρώσει άλλες διαγνωστικές μεθόδους με μειωμένη διαγνωστική εγκυρότητα ως προς την ενδομήτρια παθολογία, όπως είναι ο διακολπικό υπέρηχος, η μαγνητική τομογραφία και η αξονική, και θα προετοιμάσει το χειρουργό για την επεμβατική διαδικασία, καθώς αρκετές φορές έμπειροι υστεροσκόποι θα επιτύχουν στον ίδιο χρόνο ταυτόχρονη διάγνωση και θεραπεία (see and treat). Βέβαια, ο υστεροσκόπος θα πρέπει να γνωρίζει ότι η εφαρμοζόμενη μέθοδος είναι μακροσκοπική και δεν αντικαθιστά την ιστολογία. Ο συνδυασμός της υστεροσκόπησης με λήψη βιοπτικού υλικού, με οποιαδήποτε μεθοδολογία, από τον ενδοτράχηλο και την ενδομητρική κοιλότητα αποτελεί σήμερα το χρυσό κανόνα για τη διάγνωση της ενδομήτριας κοιλότητας.

Η υστεροσκόπηση θεωρήθηκε «επαναστατική μέθοδος» διάγνωσης. Αυτό κυρίως απορρέει από την άμεση οπτική απεικόνιση του ενδοτραχήλου και της ενδομητρικής κοιλότητας. Παρέχει τη δυνατότητα λήψης άμεσα οπτικά καθοδηγούμενων βιοψιών για ιστολογική επιβεβαίωση, ενώ αρκετές φορές θεραπεύει τη βλάβη άμεσα (see and treat). Η εκπαίδευση και η εμπειρία στην υστεροσκόπηση θα εξασφαλίσουν την υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου. Ο συνδυασμός της μακροσκοπικής εξέτασης, όπως είναι η υστεροσκόπηση, με τη λήψη βιοπτικού υλικού από τη ενδομήτρια παθολογία αποτελούν χρυσό κανόνα προσέγγισης της παραπάνω παθολογίας¹⁵.

Η υστεροσκόπηση, όμως, δεν είναι η απόλυτη διαγνωστική μέθοδος. Σίγουρα παρέχει αναγνωρισμένες και αποδεκτές κλινικές δυνατότητες, με κυρίαρχη την άμεση οπτική απεικόνιση του ενδοτραχήλου και της ενδομήτριας κοιλότητας. Συμπληρώνει την υπερηχογραφία, αναγνωρίζει συνυπάρχουσα παθολογία, διαγιγνώσκει ανεπαίσθητες αλλοιώσεις που διαφεύγουν άλλων μεθόδων και, τέλος, διαγιγνώσκει επέκταση του αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου στον ενδοτράχηλο, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες στον παθολογοανατόμο και στο θεράποντα¹⁶.

Η υστεροσκόπηση αναγνωρίζεται σήμερα διεθνώς για τις κλινικές της δυνατότητες. Η βελτίωση της διαγνωστικής εγκυρότητάς της, όμως, αποτελεί ερευνητικό πεδίο αρκετών υστεροσκόπων.

Όπως κάθε κλινική μακροσκοπική μέθοδος, έχει και τους περιορισμούς της. Τα αποτελέσματα επηρεάζονται από την εμπειρία, την υποκειμενικότητα του υστεροσκόπου, καθώς και από τις οπτικές ιδιότητες των υπαρχόντων υστεροσκοπίων και των πηγών φωτισμού.

Το τεχνικό υπόβαθρο της συμβατικής υστεροσκόπησης έχει σίγουρα μειονεκτήματα. Το ανακλώμενο λευκό φως ανιχνεύεται από το υστεροσκοπικό σύστημα. Το φάσμα, όμως, του ανακλώμενου φωτός διαφέρει από το φάσμα του εκπεμπόμενου φωτός. Η σύνθεση του φάσματος επηρεάζεται από τη δομή των ιστών και τη ροή του αίματος. Η συμβατική υστεροσκόπηση αναγνωρίζει αλλοιώσεις της επιφανειακής στιβάδας του ενδομητρίου. Εκτός όμως από τα τεχνικά μειονεκτήματα υπάρχουν και κλινικά υστεροσκοπικά όρια. Οι εστιακές (προ-) καρκινικές αλλοιώσεις σε (δυσ)λειτουργικό ενδομήτριο με πολυποειδή μορφολογία είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν μακροσκοπικά και, επίσης, είναι δύσκολο να επιλεγούν οι ύποπτες περιοχές για οπτικά κατευθυνόμενη βιοψία. Η πιθανή επίλυση του παραπάνω υστεροσκοπικού διαγνωστικού ορίου, πιθανά προκύπτει από τη μείωση της υποκειμενικότητας του υστεροσκόπου, την καλύτερη απεικόνιση των υπό έλεγχο περιοχών σε πραγματικό χρόνο (real time) , την εκτίμηση της αγγείωσης, καθώς και από τον έλεγχο και προσδιορισμό των οπτικών ιδιοτήτων των αλλοιώσεων¹⁷.

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί πολλές προσπάθειες με σκοπό τη μείωση της υποκειμενικότητας της υστεροσκόπησης. Οι περισσότερες νέες προτάσεις αφορούν κυρίως τη μελέτη και επεξεργασία της εικόνας.

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται μία μέθοδος, κατά την οποία γίνεται επεξεργασία των εικόνων ή των βίντεο που καταγράφονται και στη συνέχεια αυτόματα με τη χρήση του κατάλληλου λογισμικού επιλέγεται η καλύτερη καταγεγραμμένη πληροφορία. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, με τον τρόπο αυτό μειώνεται η υποκειμενικότητα του υστεροσκόπου, αφού το σύστημα είναι αυτό που επιλέγει την καλύτερη εικόνα. Το μειονέκτημα, βέβαια, της μεθόδου αυτής είναι ότι η επεξεργασία της εικόνας σε πραγματικό χρόνο δεν είναι δυνατή¹⁸. Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη, έχει γίνει επεξεργασία της υστεροσκοπικής εικόνας με τη λεπτομερή περιγραφή κάποιων χαρακτηριστικών, όπως είναι το χρώμα, η διάταξη των αγγείων, η σχέση των αξόνων των αγγείων και η κατεύθυνσή τους σε συγκεκριμένες περιοχές, η ανάπτυξη ή όχι νεοαγγείωσης. Πρόκειται για περιγραφική μέθοδο, στην οποία τα παραπάνω χαρακτηριστικά αποτελούν δείκτη της ενδομητριας παθολογίας, χωρίς όμως να γίνεται ποσοτικοποίηση των παραπάνω στοιχείων. Αυτή η μέθοδος έχει δείξει ελπιδοφόρα μηνύματα όσο αφορά τη διάκριση του καρκίνου ενδομητρίου και του φυσιολογικού ενδομητρίου¹⁹. Άλλοι πάλι εμπλεκόμενοι με την υστεροσκόπηση προσπάθησαν να αυξήσουν

τη μεγέθυνση της εικόνας, εφόσον έχει αυτή αποτυπωθεί. Με την τεχνική αυτή μπορεί να απεικονιστούν με περισσότερες λεπτομέρειες τα διάφορα χαρακτηριστικά του ενδομητρίου, όπως είναι τα αγγεία. Η μεγέθυνση όμως της εικόνας έχει το μειονέκτημα ότι δεν επιτρέπει την καλή χρήση των λαβίδων βιοψίας, αφού μειώνεται το οπτικό πεδίο. Επιπλέον, η αναισθησία, το διατακτικό μέσο, αλλά και η πίεση από τα επεμβατικά εργαλεία μπορεί να επηρεάσει τη διάμετρο των αγγείων, με αποτέλεσμα να μειώνεται η αξιοπιστία της μεθόδου²⁰. Άλλες προσπάθειες αφορούν την καλύτερη επεξεργασία της εικόνας και τη βελτίωση της απεικόνισης της ενδομητρικής κοιλότητας, αυξάνοντας την ανάλυση της εικόνας. Με τον τρόπο αυτό μελετώνται καλύτερα τα αγγεία και τα χαρακτηριστικά τους, όπως είναι ο αριθμός, οι διακλαδώσεις, η μορφολογία, χωρίς όμως και σε αυτή τη περίπτωση να ποσοτικοποιείται η πληροφορία²¹.

Κατά συνέπεια γίνεται αντιληπτό το πρόβλημα της υποκειμενικότητας στην ενδοσκόπηση, το οποίο είναι ένας εγγενής περιορισμός στις δυνατότητες της, καθώς η όποια ανάλυση των δεδομένων γινόταν με τελείως υποκειμενικά κριτήρια²². Έτσι, περιοριζόταν η δυνατότητα συγκριτικής ανάλυσης των δεδομένων και πολλαπλασιαζόταν το πλήθος των πιθανών ερμηνειών τους.

Στο πλαίσιο των προσπαθειών αντικειμενικοποίησης της υστεροσκόπησης αναπτύχθηκε και ένα ακόμη μοντέλο, το οποίο διερευνά τη μεταβλητότητα των χαρακτηριστικών που καθορίζουν την υφή του ενδομητρικού ιστού, με τη λήψη εικόνων από καθορισμένη απόσταση από την «περιοχή ενδιαφέροντος», αλλά και γωνία λήψης της κάθε εικόνας. Η κάθε εικόνα είναι τριχρωματική (μπλε, κόκκινο, πράσινο) και αυτορρυθμίζεται με τη χρήση συγκεκριμένου αλγοριθμικού προγράμματος^{23,24}, ώστε να είναι δυνατή η απεικόνιση των ιστών με διορθωμένο χρωματισμό και, τελικά, η ανάδειξη της υφής τους. Ο σκοπός της μεθόδου είναι να αναδειχθούν οι αντικειμενικές διαφορές ανάμεσα στις εικόνες φυσιολογικού και παθολογικού ιστού σε περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου²⁵. Μολονότι δημοσιεύτηκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την ικανότητα του συστήματος να διακρίνει το φυσιολογικό από τον παθολογικό ιστό σε δύσκολες περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου²⁶⁻²⁹, το μοντέλο δεν μπόρεσε να ακυρώσει εντελώς την «αυθεντία» του εξεταστή, καθώς ο καθορισμός των «περιοχών ενδιαφέροντος» μέσα στο ενδομήτριο καθορίζεται από τον ίδιο³⁰⁻³³.

Η φωτοδυναμική απεικόνιση του ενδομητρίου αποτελεί μία ακόμη προσπάθεια μείωσης της υποκειμενικότητας της υστεροσκόπησης. Στην περίπτωση αυτή, η ενδομητρική κοιλότητα απεικονίζεται με τη βοήθεια μίας φθορίζουσας ουσίας, της 5-άμινο-λεβουλενικό οξύ. Πρόκειται για μία τεχνική, η οποία έχει ξεκινήσει από τους ουρολόγους στην προσπάθειά

τους να διερευνήσουν την ουροδόχο κύστη. Η ουσία αυτή μεταβολίζεται, εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και κατόπιν απορροφάται από τις παθολογικές περιοχές σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις, από ότι στις φυσιολογικές. Αν και αρχικά είχε επιδείξει κάποια ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ότι αφορά την κατευθυνόμενη ενδομήτρια βιοψία, γρήγορα εγκαταλείφθηκε, αφού υπήρχαν πρακτικά προβλήματα κατά την εφαρμογή της.

Η επίλυση του προβλήματος της αντικειμενικοποίησης της υστεροσκόπησης θα προκύψει από την εφαρμογή της φασματοσκοπικής υστεροσκόπησης που παρέχει στοιχεία για τη μελέτη των δομικών και λειτουργικών μεταβολών του ενδομητρικού ιστού, όπως εκφράζονται στις οπτικές τους ιδιότητες, καθώς επίσης και από την εκτίμηση της αγγείωσης των ενδομητρικών αλλοιώσεων. Υστεροσκοπικό διαγνωστικό όριο αποτελεί, επίσης, η εκτίμηση του μυομητρίου διαμέσω του υστεροσκοπίου. Η εκτίμηση του μυομητρίου είναι χρήσιμη για να δούμε το ενδοτοιχωματικό τμήμα ενός υποβλεννογόνιου ινομυώματος, να διερευνήσουμε αδενομυωσικούς όζους και να πάρουμε κλινικές πληροφορίες για πιθανή διήθηση του μυομητρίου από αδenoκαρκίνωμα του ενδομητρίου. Η επίλυση προκύπτει από την εφαρμογή υστεροσκοπικής υπερηχογραφίας. Τεχνικά προβλήματα όμως ως προς την κατεύθυνση σάρωσης του υπερήχου, το υψηλό κόστος, η εύκολη καταστροφή του υστεροσκοπικού υπερηχογραφικού "probe" και η εκπαίδευση του ενδοσκοπού δημιουργούν επιπρόσθετα δισεπίλυτα προβλήματα εφαρμογής.

Τέλος, η εκτίμηση «άγνωστων» και απροσδιόριστης σημαντικότητας υστεροσκοπικών ευρημάτων, με άγνωστη παθοφυσιολογία και κλινική σημασία, αποτελεί ένα κλινικό όριο της συμβατικής υστεροσκόπησης. Η επίλυση θα προκύψει από την επιλογή του κατάλληλου διατακτικού μέσου για την απεικόνισή τους, τη λεπτομερή καταγραφή των υστεροσκοπικών χαρακτηριστικών τους, την εκτίμηση της αγγείωσης και τον προσδιορισμό των οπτικών ιδιοτήτων των αλλοιώσεων. Η πιθανή αύξηση της υστεροσκοπικής εκτίμησης σε «βάθος» ιστού, με ασφαλή οπτικά κατευθυνόμενη βιοψία και ακόλουθη σύγκριση- ταυτοποίηση με το ιστολογικό αποτέλεσμα, θα φέρει τα επιθυμητά διαγνωστικά αποτελέσματα.

Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι η υστεροσκοπική μέθοδος είναι μεν καλά ανεκτή από τις ασθενείς και έχει καλή διαγνωστική ακρίβεια για ορισμένες παθολογικές καταστάσεις του ενδομητρίου. Παρόλα αυτά όμως υπάρχει το πρόβλημα της αντικειμενικοποίησης της προσφερόμενης πληροφορίας, αλλά και της επίλυσης των ορίων της μεθόδου. Για το λόγο αυτό θα αναφερθεί παρακάτω μία πρωτοποριακή μέθοδος υστεροσκόπησης, που αποσκοπεί στην αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών.

Βιβλιογραφία

1. Rafael F. Valle .Development of hysteroscopy: From a dream to a reality, and its linkage to the present and future. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2007) 14, 407-18
2. NAM Cooper et al . Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy: a systematic review of the effect on pain. *BJOG* 2010;117:532-9
3. M. Guida et al. Vaginoscopic versus traditional; office hysteroscopy: a randomized controlled study. *Human Reproduction*, 2006;21:3253-7
4. Ettore Cicinelli .Diagnostic minihysteroscopy with vaginoscopic approach: Rationale and advantages. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2005) 12, 396-400
5. Bettocchi S et al. Hysteroscopy and menopause: past and future. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Aug;17(4):366-75.
6. Bettocchi S et al. What does 'diagnostic hysteroscopy' mean today? The role of the new techniques. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003 Aug;15(4):303-8.
7. S Ghaly et al . Audit of endometrial biopsy at outpatient hysteroscopy. *Australian and New Zealand college of Obstetricians and Gynecologists*,2008;48: 202-6
8. Paschopoulos et al . Selecting distending medium for out-patient hysteroscopy. Does it really matter? *Human Reproduction*,2004;19:2619-25
9. Raimondo et al. A randomized controlled study comparing carbon dioxide versus normal saline a distension media in diagnostic office hysteroscopy: is the dimension with carbon dioxide a problem? *Fertility and Sterility*, 2010; 94:2319-22
10. H van Dongen et al. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding:a systematic review and meta-analysis. *RCOG* 2007;664-75
11. Albers J R et al. Abnormal uterine bleeding. *AmFamPhysician* 2004;69:1915-26
12. Angioni S et al .Detection of Benign Intracavitary Lesions in Postmenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding: A prospective Comparative on Outpatient Hysteroscopy and Blend Biopsy. *Minimally Invasive Gynecology*, 2008;15:87-91
13. Clark JT et al .Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: A systematic quantative review. *Jama* 2009

14. Lasmar RB et al. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J of Minimally Invasive Gynecology*,2006;13:409-12
15. Litta P et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Maturitas*, 2005;50:117-23
16. Balas C. Review of biomedical optical imaging –a powerful, non-invasive, non-ionizing technology for improving in vivo diagnosis. *Meas. Sci. Technol.* 20 (2009)
17. Paschopoulos M. et al. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy. *The Journal of the America Association of Gynecologic Laparoscopists* ,1997;4
18. Moller LMA, Berget A. Prehysterectomy curettage in women with uterine fibromyomata is not worthwhile. *Acta Obstet Gynecol Scand*1993;72:374-376.
19. Emanuel MH, Wamsteker K, Lammes FB. Is dilatation and curettage obsolete for diagnosing intrauterine disorders in premenopausal patients with persistent abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:65-68
20. Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Marelllo F, Impedoro L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2001;75(4):803-805
21. Tantbiroj P, Triratanachat S, Trivijitsilp P, Niruthisard S. Comparison between adenocarcinoma in both endocervical and endometrial specimens from fractional curettage and pathologic findings in subsequent hysterectomy specimens. *J Med Assoc Thai*.2008;91(9):1313-1317
22. Qu Y, Wang L, Zhu H. Value of fractional curettage of prehysterectomy in endometrial neoplasms. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2000;35(5):267-269
23. Gaviao W, Scharcanski J. Evaluating the mid-secretory endometrium appearance using hysteroscopic digital video summarization. *Image and Vision Computing*, 2007;25:70-7
24. Zola F.E, Nogueira A. A, Andrade JM. Hysteroscopic appearance of malignant and benign endometrial lesions: a case- control study. *Arch Gynecol Obstet*, 2007;275:49-52

25. Yu D, Wong YM, Cheong Y et al. Asherman syndrome--one century later. *Fertil Steril*. 2008;89(4):759-79.
26. Hickey M, Dwarte D, Fraser I.S. Precise measurements of intrauterine vascular structures at hysteroscopy in menorrhagia and during Norplant use. *Hum Repro*, 1998;13:3190-6
27. Hickey M, Fraser I.S. Surface vascularization and endometrial appearance in women with menorrhagia or using levonorgestrel contraceptive implants. Implications for the mechanisms of breakthrough bleeding. *Hum Repro*, 2002;19:2428-34
28. Fayez JA, Vogel MF. Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy. *Obstet Gynecol*.1991;78:660-665
29. Plataniotis KN, Venetsanopoulos AN. Color image processing and applications. Springer Verlag Berlin.2000, Grossberg MD, Nayar SK. Modelling the space of camera response functions. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*.2004;26:1272-1282
30. Neofytou MS, Tanos V, Pattichis MS, Pattichis CS, Kyriacou EC, Koutsouris DD. A standardised protocol for texture feature analysis of endoscopic images in gynecological cancer. *Biomed Eng Online*. 2007;6:44.
31. Neofytou MS, Tanos V, Pattichis MS, Kyriacou EC, Pattichis CS, Schizas CN. Color Multiscale texture classification of hysteroscopy images of the endometrium. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*.2008;2008:1226-1229
32. Neofytou MS, Tanos V, Pattichis MS, Pattichis CS, Kyriacou EC, Koutsouris DD. A standardised protocol for texture feature analysis of endoscopic images in gynecological cancer. *Biomed Eng Online*. 2007;6:44
33. Somani BK, Moseley H, Eljamel MS, Nabi G, Kata SG. Photodynamic diagnosis (PDD) for upper urinary tract transitional cell carcinoma (UT-TCC): evolution of a new technique.

Ειδικό μέρος

12.Εισαγωγή

Η υστεροσκόπηση είναι μία μέθοδος μελέτης της ενδομήτριας κοιλότητας, η οποία όμως διέπεται από υψηλή υποκειμενικότητα, αφού μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποια μέθοδος που να ποσοτικοποιεί την υστεροσκοπική πληροφορία. Παρόλα αυτά είναι σαφές πλέον στην παγκόσμια βιβλιογραφία ότι η υστεροσκοπική εξέταση είναι απαραίτητο εργαλείο στη διερεύνηση της ενδομήτριας παθολογίας αλλά και στην ποιοτική μελέτη του ενδομητρίου. Αν και η διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, αφού υπάρχει πολύ μεγάλη ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών του πληθυσμού ελέγχου και των διαγνωστικών κριτηρίων. Για το λόγο αυτό είναι αναγκαία η αναζήτηση κάποιας μεθόδου που να ποσοτικοποιεί την υστεροσκοπική πληροφορία και να μειώνει κατά συνέπεια την υποκειμενικότητα του υστεροσκόπου. Όπως είναι σαφές από τα προαναφερόμενα έχουν γίνει πολλές προσπάθειες προς την κατεύθυνση αυτή με μη ικανοποιητικά αποτελέσματα. Προκειμένου, λοιπόν, να αντιμετωπιστεί αυτό το κενό έγινε στροφή προς την χρήση πιο εξελιγμένων ενδοσκοπικών εργαλείων, αλλά και πιο τεχνολογικά εξελιγμένου εξοπλισμού, όπως είναι οι κάμερες, η πηγή φωτός, αλλά και η χρήση της φασματοσκοπικής επεξεργασίας της εικόνας. Η εφαρμογή πρωτότυπων τεχνικών σε επίπεδο πειραματικό έχει ενδιαφέρον όχι μόνο από ερευνητική άποψη, αλλά είναι αυτή που δίνει το κίνητρο για την πρόοδο και την εξέλιξη της ιατρικής.

Στο πλαίσιο της προσπάθειας μείωσης της υποκειμενικότητας του υστεροσκόπου και της ποσοτικοποίησης της υστεροσκοπικής πληροφορίας κατασκευάστηκε ένας καινούριος, πρωτότυπος υστεροσκοπικός πύργος, στον οποίο εφαρμόζεται η φασματοσκοπική ανάλυση της εικόνας. Από αυτή προκύπτουν ψευδοχρωματικοί χάρτες, οι οποίοι αντικειμενικοποιούν την πληροφορία και συμβάλλουν στη μελέτη της ενδομήτριας κοιλότητας στις διάφορες φάσεις του κύκλου, αλλά και των διάφορων παθολογικών καταστάσεων του ενδομητρίου. Παρακάτω γίνεται εκτενής περιγραφή και ανάλυση της νέας μεθόδου και των αποτελεσμάτων της.

13.Υλικό και μέθοδος

Σύστημα φασματοσκοπικής υστεροσκόπησης

Το σύστημα φασματοσκοπικής υστεροσκόπησης αποτελείται από ένα γραμμικώς μεταβλητό φίλτρο (LVF), μια πηγή φωτός Xenon, ένα καλώδιο οπτικής ίνας για την οδήγηση του φωτός, το υστεροσκόπιο και την κάμερα, με οπτικό αισθητήρα CCD. Επιπλέον, ένας βηματικός κινητήρας, ένας κωδικοποιητής, ένας μικροελεγκτής και ένα σύστημα γραμμικής κίνησης παρέχουν τη δυνατότητα ρύθμισης της θέσης του ευθύγραμμο μεταβλητού φίλτρου (LVF) μπροστά από την πηγή Xenon, μέσω υπολογιστή. Γι' αυτό το σκοπό αναπτύχθηκε ειδικό firmware και λογισμικό.



Εικόνα 13.1 Σύστημα φασματοσκοπική υστεροσκόπησης

Στο πειραματικό μοντέλο (Εικόνα 13.1), που έχει κατασκευαστεί, το καλώδιο της οπτικής ίνας είναι συνδεδεμένο με την πηγή φωτός από τη μία πλευρά και με το φασματόμετρο από την άλλη (Ocean Optics USB4000 spectrometer).

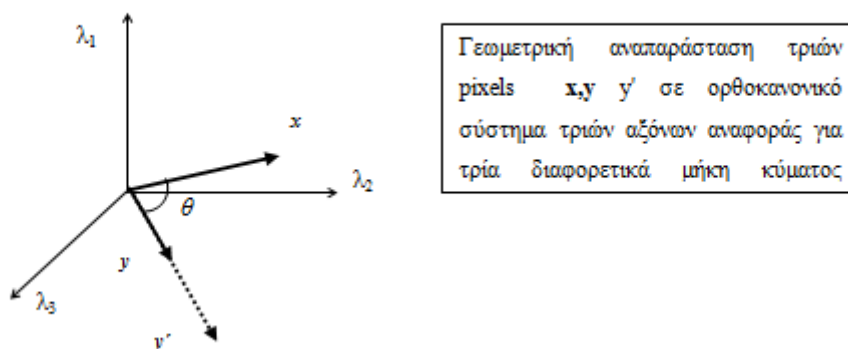
Μετά από επανειλημμένες μετρήσεις καθορίστηκε η δυνατότητα φασματικής ανάλυσης και ακρίβειας του συστήματος, καθώς και η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα των κινήσεων του φίλτρου. Σύμφωνα με αυτά που προαναφέρθηκαν νωρίτερα στο γενικό μέρος, το νέο αυτό σύστημα χρησιμοποιεί τη δυνατότητα της φασματικής ανάλυσης της εικόνας και τη λήψη πολλαπλών κύβων διαφορετικού μήκους κύματος φωτός της ίδιας όμως υστεροσκοπικής εικόνας. Κατά συνέπεια προκύπτει ένας «χάρτης» απεικόνισης των διαφορετικών φασμάτων και μηκών κύματος του φωτός ανάλογα με τις ιδιότητες των ιστών και τη συσχέτισή τους με τις ιδιότητες του φωτός.

Η πρώτη εικόνα που λαμβάνεται είναι η κλασική υστεροσκοπική RGB εικόνα, η οποία ακολουθείται από εικόνες σε διαφορετικά μήκη κύματος του φωτός (440nm, 470nm, 500nm,, 525nm, 550nm, 575nm, 600nm, 625nm, 650nm, 675nm, 700nm IR- 830nm, 80 nm FW/HM). Από την παρατήρηση των εικόνων που προκύπτουν, στην περιοχή του μπλε (400-500nm) τα περισσότερα χαρακτηριστικά των ιστών είναι ορατά. Καθώς μετακινούμαστε προς το πράσινο (500-600nm), τα αγγεία γίνονται καλύτερα αντιληπτά, αφού οι ιστοί είναι καλύτερα διαπερατοί από το φως και τα αγγεία είναι ευκρινώς ορατά. Στην περιοχή του κόκκινου οι ιστοί είναι ακόμη καλύτερα ορατοί και σε ακόμη μεγαλύτερο βάθος.

Όπως είναι αναμενόμενο φασματικές ζώνες στις οποίες τα συγκρινόμενα φάσματα είναι παρόμοια μπορούν να παραλειφθούν τελείως ή στο ελάχιστο όσον αφορά το κόστος στην ακρίβεια ταξινόμησης. Συνεπώς, είναι δυνατό να απομονωθούν τα μήκη κύματος με τη μεγαλύτερη παροχή πληροφορίας εξετάζοντας τα φάσματα και να μειωθεί έτσι ο τεράστιος όγκος των δεδομένων που έχουμε συλλέξει. Σε πιο απαιτητικές εφαρμογές, ωστόσο, χρησιμοποιούνται εξελεγχόμενες μέθοδοι, οι οποίες μπορούν αυτόματα να μειώσουν το πλήθος των δεδομένων. Για την ταξινόμηση των δεδομένων μας χρησιμοποιήσαμε το φασματικό αλγόριθμο Spectral Angle Mapper (SAM).

Ο αλγόριθμος SAM είναι ένας ταξινομητής με επίβλεψη, βασισμένος στη γωνία μεταξύ του φάσματος αναφοράς και του μετρούμενου φάσματος. Τα φάσματα αντιμετωπίζονται ως διανύσματα σε ένα χώρο με διαστάσεις ίσες με τον αριθμό των φασματικών ζωνών, ενώ η γωνία που σχηματίζεται μεταξύ αυτών των διανυσμάτων χρησιμοποιείται ως μέτρηση της φασματικής ομοιότητας. Οι μικρότερες γωνίες αντιπροσωπεύουν μεγαλύτερη ομοιότητα μεταξύ των μετρούμενων φασμάτων και των φασμάτων αναφοράς. Ο αλγόριθμος SAM έχει

επίσης χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών για την επιλογή ενός βέλτιστου υποσυνόλου των φασματικών ζωνών. Σκοπός μας είναι η παροχή ποσοτικών διαγνωστικών κριτηρίων για τη μελέτη της ενδομήτριας κοιλότητας, τα οποία μέχρι σήμερα μόνο κλινικά μπορούν να διακριθούν (Εικόνα 13.2).



Εικόνα 13.2 Γεωμετρική αναπαράσταση 3 εικονοστοιχείων

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι πρόκειται για ένα πρωτότυπο σύστημα υπερφασματικής υστεροσκόπησης, το οποίο μέσω της επεξεργασίας των φασματικών εικόνων και με την εξαγωγή ενός ψευδοχρωματικού χάρτη προσπαθεί να δώσει επιπλέον πληροφορίες για την ενδομήτρια κοιλότητα.

Στη φασματοσκοπική υστεροσκόπηση χρησιμοποιείται το κλασικό υστεροσκόπιο «Bettocchi» από την εταιρεία Carl Storz, με το οποίο η ενδομητρική κοιλότητα απεικονίζεται υπό γωνία 30° . Το διατατικό μέσο κατά την εφαρμογή της εξέτασης είναι ο φυσιολογικός ορός. Ο τελευταίος έχει την ιδιότητα να επιτρέπει την αναγνώριση ακόμη και των ανεπαίσθητων αλλοιώσεων του ενδομητρίου, κάτι που δεν επιτρέπει η χρήση του CO₂ ως διατατικού μέσου.

Ερευνητικό πρωτόκολλο

Στο πλαίσιο της προσπάθειας μείωσης της υποκειμενικότητας του υστεροσκόπου και της χρήσης της φασματοσκόπησης στην υστεροσκόπηση ακολουθήθηκε το παρακάτω ερευνητικό πρωτόκολλο.

Η μελέτη αφορά σε ασθενείς που επισκέπτονται το ιατρείο υστεροσκόπησης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι ασθενείς αυτές υποβάλλονται πρώτα σε

διακολπικό υπερηχογράφημα ανεξάρτητα από τη φάση του καταμήνιου κύκλου. Στη συνέχεια, σε περίπτωση ένδειξης υστεροσκόπησης είτε λόγω κλινικής συμπτωματολογίας είτε παρουσίας ενδομήτριας παθολογίας, η οποία είναι ορατή στον υπέρηχο, η ασθενής, υποβάλλεται σε διαγνωστική υστεροσκόπηση σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου, χωρίς νάρκωση ή χρήση κάποιου αναλγητικού φαρμάκου. Αρχικά καταγράφεται το ιατρικό ιστορικό της ασθενούς με κάποια δημογραφικά στοιχεία. Η υστεροσκόπηση πραγματοποιείται κάθε φορά από τον ίδιο υστεροσκόπο κατόπιν της σύμφωνης γνώμης και της ασθενούς. Κατά την υστεροσκοπική εξέταση καταγράφεται και αποθηκεύεται ψηφιακά η εικόνα που λαμβάνεται από την ενδομήτρια κοιλότητα με τη χρήση του συστήματος υπερφασματικής υστεροσκόπησης. Μετά το πέρας της εξέτασης η ασθενής αποχωρεί από το ιατρείο με τις κλασικές οδηγίες που αφορούν τη διαγνωστική υστεροσκόπηση (αποχή από τη σεξουαλική επαφή για ένα εικοσιτετράωρο και με την υπενθύμιση ότι η σταγονοειδής αιμόρροια που μπορεί να έχει προέρχεται από την εξέταση), χωρίς να λαμβάνει κάποια ιδιαίτερη φροντίδα.

Σε δεύτερο χρόνο, συλλέγονται οι αποθηκευμένες εικόνες με το σύστημα της υπερφασματικής υστεροσκόπησης και ακολουθεί επεξεργασία της εικόνας που λαμβάνεται με το προαναφερόμενο σύστημα. Στο τέλος προκύπτει ο αντίστοιχος ψευδοχρωματικός χάρτης, ανάλογα με τις ιδιότητες των ιστών σε σχέση με την επίδραση του φωτός σε διάφορα μήκη κύματος. Πρόκειται για ένα «χάρτη» απεικόνισης της ενδομητρικής κοιλότητας. Τον ονομάζουμε ψευδοχρωματικό, αφού το ενδομήτριο απεικονίζεται με χρώματα. Τα χρώματα αυτά, έχουν επιλεγεί τυχαία και αντιστοιχούν σε διαφορετικού τύπου ιστούς, με ποικίλες δομικές και λειτουργικές διαφοροποιήσεις. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στον ψευδοχρωματικό χάρτη, σε ιστολογικό επίπεδο, όπου πράσινο-γαλάζιο αντιστοιχεί σε φυσιολογικό ενδομήτριο, κόκκινο-ροζ σε υπεπλασία, μπλε-μωβ σε φλεγμονώδες περιβάλλον, ενώ το κίτρινο σε περιοχές ίνωσης με άφθονο συνδετικό ιστό.

Αφού συλλεχθούν οι εικόνες γίνεται αναγνώριση της κάθε παθολογίας ή ταυτοποίηση της φάσης του καταμήνιου κύκλου, εφόσον δεν αναγνωρίζεται κάποια παθολογία. Οι ασθενείς στις οποίες αναγνωρίζεται η ενδομήτρια παθολογία προγραμματίζονται για επεμβατική υστεροσκόπηση, οπότε και αφαιρείται το παθολογικό εύρημα. Τέλος, γίνεται σύγκριση των ιστολογικών αποτελεσμάτων με τη διαγνωστική υπερφασματοσκοπική υστεροσκόπηση, αλλά και τον ψευδοχρωματικό χάρτη.

Στις ασθενείς στις οποίες δεν αναγνωρίστηκε κάποια ενδομήτρια παθολογία ακολουθείται ένας άλλος τρόπος παρακολούθησης. Κατόπιν συγκατάθεσης της ίδιας της ασθενούς επαναλαμβάνονται ακόμη τρεις διαγνωστικές υστεροσκοπήσεις σε διαφορετικές φάσεις του

καταμήνιου κύκλου, με σκοπό τη λήψη πληροφοριών και εικόνων που αφορούν στις φάσεις του κύκλου αυτού. Όπως είναι γνωστό από τη διεθνή βιβλιογραφία η διαγνωστική υστεροσκόπηση δεν είναι επιβαρυντική για την υγεία της ασθενούς, γεγονός που δίνει τη δυνατότητα της επανάληψης της εξέτασης. Στη συνέχεια και εφόσον αποθηκεύονται και επεξεργάζονται οι προαναφερόμενες εικόνες γίνεται προσπάθεια ταξινόμησης των διαφόρων φάσεων του καταμήνιου κύκλου με τη βοήθεια της υπερφασματικής υστεροσκόπησης.

Δημογραφικά στοιχεία γυναικών

Στη μελέτη συμμετέχουν ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας περίπου 43,3 έτη ζωής. Οι ασθενείς προέρχονται κυρίως από την ευρύτερη περιοχή της Ηπείρου. Δεν υπάρχει κάποιο κριτήριο όσον αφορά στο κοινωνικό τους προφίλ και το μορφωτικό τους επίπεδο. Το Βάρος Σώματος των ασθενών κατά μέσο όρο είναι 24,2 BMI. Το 72% των ασθενών είναι σε προεμμηνοπαυσιακή φάση, ενώ το υπόλοιπο 28% είναι σε εμμηνόπαυση. Μόνο το 8% των γυναικών που συμμετέχουν είναι άτοκες. Όλες οι υστεροσκοπήσεις πραγματοποιούνται από τον ίδιον υστεροσκόπο με την ατραυματική μέθοδο (Vaginoscopic Approach). Στο σύνολό τους οι διαγνωστικές υστεροσκοπήσεις πραγματοποιούνται όλες με εξαίρεση μόνο 6 ασθενείς στις οποίες το τραχηλικό στόμιο δεν είναι βατό, λόγω ανάπτυξης συμφύσεων μετά από αποξέσεις ή λόγω της εμμηνόπαυσης. Για το λόγο αυτό δεν είναι δυνατή η διαγνωστική υστεροσκόπηση σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου, χωρίς κάποιου είδους αναλγησίας.

Οι ασθενείς χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, σε αυτές που προσήλθαν για υστεροσκόπηση αιτιώμενες ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία και σε αυτές που με τη συγκατάθεσή τους μελετήθηκε το φυσιολογικό ενδομήτριο κατά τον καταμήνιο κύκλο. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που προσήλθαν με υπερηχογραφική ένδειξη ενδομητρικού πολύποδα με ή χωρίς ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία μελετώνται σε μία ξεχωριστή κατηγορία. Από τις ασθενείς με ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία ιστολογικά επιβεβαιώνεται η παρουσία υπερπλασίας του ενδομητρίου, τόσο άτυπης όσο και απλής υπερπλασίας χωρίς ατυπία, περιπτώσεις ινομυωμάτων και περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος. Ταυτόχρονα η μελέτη αφορά ασθενείς, οι οποίες παρουσιάζουν ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία, αλλά και πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπογονιμότητα. Οι γυναίκες αυτές διαπιστώνεται υστεροσκοπικά ότι εμφανίζουν εικόνα ενδομητρίτιδας. Παρακάτω αναλύονται οι προαναφερόμενες περιπτώσεις ξεχωριστά και δίνονται πληροφορίες με λεπτομέρειες για τα αποτελέσματα της μελέτης.

14.Αποτελέσματα

Ταυτοποίηση του καταμήνιου κύκλου με υπερφασματική υστεροσκόπηση

Το ενδομήτριο αποτελεί το εσωτερικό επένδυμα της μήτρας και δεν είναι σταθερό , αλλά μεταβαλλόμενο. Ανάλογα με τη φάση του καταμήνιου κύκλου το ενδομήτριο αλλάζει μορφή, αλλά και συμπεριφορά. Είναι, λοιπόν, σαφές ότι το ενδομήτριο έχει διαφορετική εικόνα και απεικόνιση ανάλογα με τη φάση στην οποία βρίσκεται.

Σύμφωνα με τα ιστολογικά δεδομένα το ενδομήτριο εμφανίζει διαφορετικά χαρακτηριστικά στις διάφορες φάσεις του κύκλου και πιο συγκεκριμένα, ο καταμήνιος κύκλος διακρίνεται στην παραγωγική και εκκριτική φάση¹⁻⁴. Η παραγωγική φάση αποτελείται από την πρόιμη, μέση και όψιμη παραγωγική, ενώ κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης παρατηρείται διαφορετική ιστολογική εικόνα κάθε μέρα μετά από την ωοθυλακιορρηξία. Επίσης, είναι δυνατό να αναγνωριστεί το ενδομήτριο κατά την έμμηνο ρύση, αλλά και κατά τη φάση της αναγέννησης του ενδομητρίου (Εικόνα 13.11).

Η παραγωγική φάση του ενδομητρίου διαρκεί περίπου 14 ημέρες, αλλά σε φυσιολογικές επίσης καταστάσεις μπορεί να επεκτείνεται από 10 έως 20 ημέρες. Η παραγωγική φάση διακρίνεται στην πρόιμη, μέση και όψιμη⁶.

Στην πρόιμη παραγωγική φάση το ενδομήτριο είναι χαμηλό με σποραδικούς, στενούς και ευθείς αδένες. Τα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα είναι χαμηλά κυλινδρικά κύτταρα, περιέχουν μικρούς, κυκλικούς ή με οβάλ σχήμα υπερχρωματικούς πυρήνες σε ένα αραιό κυτταρόπλασμα. Τα στρωματικά κύτταρα είναι φτωχά διαφοροποιημένα και όμοια σε μέγεθος με μικρούς, πυκνούς πυρήνες σε αραιό κυτταρόπλασμα. Οι πυρήνες είναι ομοιογενείς και οι μιτώσεις είναι σπάνιες. Τα κύτταρα περιβάλλονται από ένα πυκνό δικτυωτό ιστό. Οι σπειροειδείς αρτηρίες δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί. Το επιφανειακό επιθήλιο είναι επίπεδο⁷⁻¹¹

Στη μέση παραγωγική φάση οι αδένες αρχίζουν να γίνονται σπειροειδείς, λόγω της αύξησης του μήκους τους, το οποίο οδηγεί στην αύξηση του ύψους του ενδομητρίου. Τα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα είναι ψηλά κυλινδρικά κύτταρα και περιέχουν μεγαλύτερους πυρήνες οβάλ σχήματος, πλούσιους σε χρωματίνη και αραιό κυτταρόπλασμα, πλούσιο σε RNA. Τα πυρήνια είναι χαρακτηριστικά της φάσης και οι μιτώσεις συχνές. Τα στρωματικά κύτταρα έχουν σχήμα αδραχτιού είναι ακόμη φτωχά διαφοροποιημένα, αλλά είναι πλούσια σε DNA

και RNA με τυχαίες μιτώσεις και οίδημα. Οι σπειροειδείς αρτηρίες δεν είναι ορατές. Το επιφανειακό επιθήλιο έχει αυξηθεί σε ύψος και είναι τώρα χαμηλό κυλινδρικό⁷⁻⁹.

Στην όψιμη παραγωγική φάση είναι αξιοσημείωτη η σπειροειδής μορφή των αδένων, οι οποίοι περιβάλλονται από ψηλά κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα. Τα τελευταία συσσωρεύονται το ένα απέναντι από το άλλο με τους πυρήνες τους σε διαφορετικά επίπεδα, δίνοντας μία εικόνα ψευδοστιβαδοποίησης. Επίσης, οι πυρήνες τους αυξάνουν σε μέγεθος ακόμη περισσότερο, είναι πλούσιοι σε DNA και πιο επιμηκυμένοι. Τα πυρήνια έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και οι μιτώσεις είναι συχνές. Το κυτταρόπλασμα εξακολουθεί να είναι αραιό και φτωχά διαφοροποιημένο, αλλά πλούσιο σε RNA. Οι μιτώσεις στο στρώμα είναι συχνές, το δίκτυο συνδετικού ιστού είναι πυκνό και τα στρωματικά κύτταρα είναι μεγάλα και περιέχουν μεγάλες ποσότητες DNA και RNA. Τα κύτταρα έχουν όμοιο μέγεθος χωρίς σημεία διαφοροποίησης. Οι σπειροειδείς αρτηρίες είναι ακόμη απύσες. Το γενικότερο ύψος μπορεί να είναι ελαφρώς μειωμένο σε σχέση με τη μέση παραγωγική φάση λόγω της μείωσης του οιδήματος. Το επιθήλιο της επιφάνειας είναι αυστηρά κυλινδρικό⁷⁻⁹.

Σε περίπτωση ανάπτυξης φυσιολογικά του επικρατούντος ωοθυλακίου, η εκκριτική φάση διαρκεί περίπου 14 ημέρες. Οι ημερήσια διαφοροποίηση του ενδομητρίου οφείλεται στην προγεστερόνη, γεγονός που κάνει αδύνατο τον προσδιορισμό της φάσης του ενδομητρίου. Επειδή το κυλινδρικό επιθήλιο αντιδρά πιο γρήγορα στην επίδραση της προγεστερόνης από ότι τα κύτταρα του στρώματος, η ιστολογική διάγνωση στηρίζεται στις αλλαγές που προκαλούνται στο κυλινδρικό επιθήλιο κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της εκκριτικής φάσης και από τις αλλαγές των στρωματικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της δεύτερης εβδομάδας. Οι διαφορές στη εικόνα του ενδομητρίου οφείλονται στη διαφορετική αιματική ροή και σε διάφορους μεταβολικούς παράγοντες, όπως υποδοχείς των οιστρογόνων και της προγεστερόνης.

Στην 1^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία δεν παρατηρούνται μορφολογικές αλλαγές. Σποραδικά αναπτύσσονται κενोटόπια σε κάποια κυλινδρικά κύτταρα αμέσως μετά την ωοθυλακιορρηξία, αλλά παρόλα αυτά είναι αδύνατο αυτά και μόνο να προσδιορίσουν την ωοθυλακιορρηξία¹¹.

Τη 2^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία εμφανίζονται πολυάριθμα βασικά κενोटόπια στο κυλινδρικό επιθήλιο, τα οποία περιέχουν γλυκογόνο (αυτό συμβαίνει τουλάχιστον στο 50% των κυλινδρικών κυττάρων). Πιέζουν τον πυρήνα γύρω από τον αυλό. Ο σχηματισμός της ψευδοστιβαδοποίησης εξαφανίζεται και οι πυρήνες αποκτούν πάχος λεπτής γραμμής. Είναι ακόμη υπερχρωματικοί και έχουν οβάλ σχήμα. Οι αδένες γίνονται ιδιαίτερος σπειροειδείς και

αυξάνουν την επιφάνειά τους στον κυλινδρικό πόρο. Το επιφανειακό επιθήλιο παραμένει ψηλό, χωρίς σημεία εκκρίσεων από τη βασική στιβάδα. Δεν παρατηρείται σημαντική αλλαγή στο στρώμα¹¹.

Η ωορρηξία μπορεί να ταυτοποιηθεί όταν πυκνά βασικά κενοτόπια εμφανίζονται στα περισσότερα κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα.

Την 3^η ημέρα μετά την ωοθυλακιωρρηξία τα βασικά κενοτόπια εμφανίζονται σε όλα τα κυλινδρικά κύτταρα. Το γεγονός αυτό ωθεί τους πυρήνες στην κορυφή των κυττάρων, οπότε και σχηματίζουν μία γραμμή πέριξ του πόρου. Οι πυρήνες παραμένουν πλούσιοι σε χρωματίνη και μόνο λίγες μιτώσεις είναι εμφανείς. Το κυτταρόπλασμα περιέχει RNA.

Κατά την 4^η ημέρα μετά την ωοθυλακιωρρηξία οι πυρήνες των κυλινδρικών επιθηλιακών κυττάρων είναι στρογγυλοί και λιγότερο πυκνοί. Κάποιοι από αυτούς μετατίθενται στη βάση των κυττάρων, ενώ πέριξ των πόρων συγκεντρώνονται μικρές ποσότητες γλυκογόνου.

Την 5^η ημέρα μετά την ωοθυλακιωρρηξία η πλειοψηφία των πυρήνων επιστρέφει στη βάση των κυττάρων και είναι αυστηρά κυκλικά. Το γλυκογόνο έχει μεταφερθεί γύρω από τους πόρους των αδένων και στις δύο πλευρές του πυρήνα, ενώ οι εκκρίσεις είναι ορατές. Τα πυρήνια είναι αρκετά αυξημένα σε μέγεθος.

Στην 6^η ημέρα μετά την ωοθυλακιωρρηξία παρατηρείται διάταση του αυλού που προκαλείται από τη συνεχιζόμενη παραγωγή γλυκογόνου. Όλοι οι επιθηλιακοί πυρήνες είναι τώρα στη βάση των κυττάρων. Τα κυλινδρικά κύτταρα μειώνονται σε ύψος

Την 7^η ημέρα μετά την ωοθυλακιωρρηξία οι διατεταμένοι αυλοί των κυλινδρικών κυττάρων περιέχουν γλυκογόνο. Δεν παράγεται εκ νέου γλυκογόνο από τη βάση του κυττάρου. Για πρώτη φορά παρατηρείται οίδημα του στρώματος.

Την 8^η ημέρα μετά την ωοθυλακιωρρηξία δεν παρατηρείται διαφορά σε ότι αφορά το κυλινδρικό επιθήλιο, αντίθετα το στρώμα φτάνει στο μέγιστο οίδημα για την εκκριτική φάση. Τα στρωματικά κύτταρα ξεχωρίζουν καθαρά μεταξύ τους, ενώ έχουν ήδη αυξηθεί σε μέγεθος. Το συνολικό ύψος του ενδομητρίου αυξάνεται.

Κατά την 9^η ημέρα μετά την ωοθυλακιωρρηξία το οίδημα του στρώματος περιορίζεται αισθητά. Τα στρωματικά κύτταρα περιβάλλουν τα σπειροειδή αρτηριόλια, τα οποία μεγαλώνουν σε μέγεθος και γίνονται πιο κυκλικά σε σχήμα. Οι πυρήνες των κυττάρων μεγαλώνουν και φέρουν λιγότερη πυκνότητα χρωματίνης. Τα κυτταρόπλασμα αυξάνεται,

όπως επίσης και το RNA που περιέχει. Η έκκριση από τα κυλινδρικά κύτταρα δεν παρατηρείται, αλλά υπάρχουν κάποια υπολείμματα στον αυλό.

Την 10^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία μπορούν να παρατηρηθούν δύο στιβάδες ενδομητρίου, η ανώτερη από στρωματικά κύτταρα και η κατώτερη, με σπειροειδείς αδένες, επιθηλιακά κυλινδρικά κύτταρα χωρίς εκκρίσεις και υπολείμματα εκκρίσεων στον αυλό. Τα στρωματικά κύτταρα γύρω από τις σπειροειδείς αρτηρίες αναπτύσσουν ψευδοστιβαδοποίηση με μεγάλους, σφαιρικούς πυρήνες και άφθονο κυτταρόπλασμα ή κυλινδρικά στρωματικά κύτταρα με πυκνούς πυρήνες, με κυτταρόπλασμα πλούσιο σε RNA. Το ποσοστό των δύο αυτών διαφορετικών τύπων στρωματικών κυττάρων είναι περίπου ισότιμο.

Την 11^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία τα στρωματικά κύτταρα διαφοροποιούνται προς κύτταρα του φθαρτού ή κυλινδρικά κύτταρα στην ανώτερη στιβάδα, χωρίς να εμφανίζεται κάποιο μη διαφοροποιημένο στρωματικό κύτταρο. Το επιφανειακό επιθήλιο είναι πιο χαμηλό και έχει μορφή κυβοειδή με κυκλικούς πυρήνες.

Κατά τη 12^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία παρατηρείται μία γενικότερη μείωση του ύψους του ενδομητρίου με μείωση των αδένων, ενώ το στρώμα χάνει την οιδηματώδη μορφή του, γίνεται πιο πυκνό και παραμένει καλά διαφοροποιημένο.

Τη 13^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία επικρατεί εκτεταμένη μείωση του ύψους του ενδομητρίου. Το στρώμα είναι πολύ πυκνό. Το RNA των κυλινδρικών επιθηλιακών κυττάρων έχει μειωθεί, αντίθετα το στρώμα περιέχει μεγάλη ποσότητα RNA.

Τέλος, τη 14^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρηξία είναι ξεκάθαρος ο διαχωρισμός μεταξύ της ανώτερης (συμπαγούς) και κατώτερης (ελαστικής) στιβάδας του ενδομητρίου. Ο κυλινδρικός αυλός στη συμπαγή στιβάδα είναι στενός, το επιθήλιο είναι κοντό, κυβοειδές και φαίνεται ανενεργό. Παρατηρείται έκκριση της ρελαξίνης¹². Τα κυλινδρικά κύτταρα του στρώματος αναγνωρίζονται από τη χαρακτηριστική μορφή του ενδομητρίου και από το κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα. Η ρελαξίνη συμβάλλει και στην εμφύτευση της βλαστοκύστης. Η διαστολή των σπειροειδών αρτηριολίων και ο πολλαπλασιασμός του ενδοθηλίου παρατηρείται στους ανθρώπους και στους πιθήκους συμβάλλει στον έλεγχο της κυκλοφορίας του αίματος στον πλακούντα και στη βλαστοκύστη¹³.

Παρόλο την ύπαρξη της ιστολογικής ταξινόμησης του καταμήνιου κύκλου, υστεροσκοπικά ο καταμήνιος κύκλος διακρίνεται στην πρόιμη και όψιμη παραγωγική, στην πρόιμη και όψιμη εκκριτική και στην προεμμηνορρυσιακή φάση^{14,15}. Η χρήση νέων, πιο εξελιγμένων υστεροσκοπίων σε συνδυασμό με τη μικροϋστεροσκόπηση με δυνατότητα μεγέθυνσης από

1:1 έως 150:1, προσφέρουν τη δυνατότητα πανοραμικής απεικόνισης της ενδομητρίου κοιλότητας, την άμεση παρατήρηση των χαρακτηριστικών και της θέσης των μακροσκοπικών παθολογικών καταστάσεων εντός αυτής, όπως επίσης και την αγγείωση του ενδομητρίου, ως αποτέλεσμα μελέτης σε επίπεδο κυττάρων, αλλά και αιμοφόρων αγγείων. Ανάλογα με τη φάση του κύκλου η αγγείωση του ενδομητρίου και το «αποτύπωμά» της με την μικροϋστεροσκόπηση διαφοροποιείται. Για το λόγο αυτό είναι δυνατή η ταυτοποίηση της φάσης του κύκλου με τη μέθοδο αυτή, ανάλογα με το αγγειακό αποτύπωμα¹⁵.

Με τη χρήση της μικροϋστεροσκόπησης μπορεί ο καταμήνιος κύκλος των γυναικών να διακριθεί σε έξι διαφορετικές φάσεις, στην πρώιμη και όψιμη παραγωγική (3-8/28 και 9-13/28 αντίστοιχα), στη φάση της ωορρηξίας (14-16/28), στην πρώιμη και όψιμη εκκριτική φάση (17-22/28 και 23- 25/28) και τέλος στην προεμμηνορροιασική φάση (26-2/28). Κάθε μία από τις φάσεις αυτές διακρίνεται από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της, τα οποία ταυτοποιούνται με την προαναφερόμενη μέθοδο¹⁶.

Μετά το τέλος της εμμήνου ρύσεως παρατηρείται μόνο η βασική στιβάδα του ενδομητρίου με τις βασικές αρτηρίες. Στην πρώιμη παραγωγική φάση τα νέα αγγεία σχηματίζονται από τα προϋπάρχοντα. Τα αρτηριόλια (σπειροειδείς αρτηρίες) από τις βασικές αρτηρίες αναδεικνύονται υπό δεξιά γωνία και οδεύουν προς την επιφάνεια του ενδομητρίου. Στην αρχή της πορείας τους είναι πολύ μικρά και ευθεία. Κατά συνέπεια, τα κύρια αγγεία που είναι ορατά υστεροσκοπικά είναι οι βασικές αρτηρίες, οι οποίες κατευθύνονται παράλληλα προς την επιφάνεια του ενδομητρίου, αλλά και σε παράλληλη μεταξύ τους πορεία. Μικρά αρτηριόλια διακρίνονται σε διάστικτα σημεία ή διακεκομμένες γραμμές¹⁶⁻¹⁸.

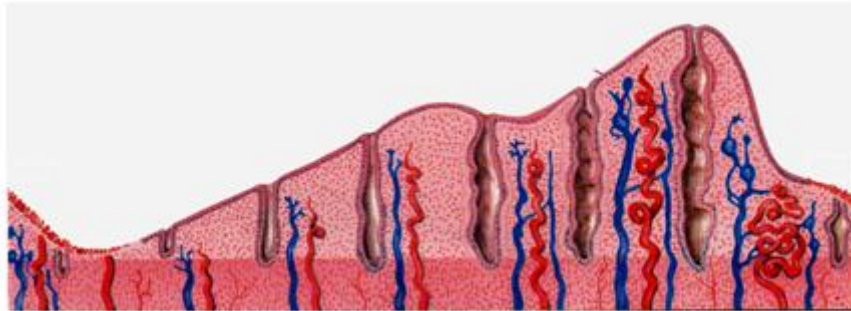
Η όψιμη παραγωγική φάση χαρακτηρίζεται από τη γρήγορη αύξηση του μεγέθους των σπειροειδών αρτηριών, οι οποίες αποκτούν όλο και μεγαλύτερη καμπυλότητα, με αποτέλεσμα να είναι πιο έντονα ορατή η σπειροειδής τους μορφή.

Για τη φάση της ωορρηξίας δεν έχει ταυτοποιηθεί ένα συγκεκριμένο αγγειακό αποτύπωμα με τη χρήση της κλασικής υστεροσκόπησης. Απλώς έχει παρατηρηθεί ένα χάσμα 36- 48 ωρών, μέχρι να γίνουν αντιληπτά τα χαρακτηριστικά της πρώιμης εκκριτικής φάσης.

Στην πρώιμη εκκριτική φάση οι σπειροειδείς αρτηρίες επεκτείνονται έως τη λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου και δημιουργούν ένα πλούσιο αγγειακό δίκτυο πέριξ των αδενικών οπών. Εφόσον δεν υπάρχει ακόμη η πάχυνση του στρώματος, μπορούμε να παρατηρήσουμε τα αγγεία σε δύο διαφορετικά επίπεδα, όπου το ένα τείνει να διαπεράσει το άλλο, μια πιο βαθιά στιβάδα των σπειροειδών αρτηριών και την επιφανειακή στιβάδα των τριχοειδών, που σχηματίζουν ένα δίκτυο πέριξ των αδένων, αμέσως κάτω από την επιφάνεια του επιθηλίου.

Αντίθετα στην όψιμη εκκριτική φάση το πάχος του ενδομητρίου φτάνει στη μεγαλύτερη διάστασή του περί τα 7-8 mm. Στη φάση αυτή σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η πάχυνση του ενδομητρίου, ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης των εκκρίσεων, το οίδημα του στρώματος και η φθαρτοειδής αντίδραση. Οι σπειροειδείς αρτηρίες δεν είναι πλέον ορατές υστεροσκοπικά, σε αντίθεση με το επιφανειακό δίκτυο των τριχοειδών. Το «φιλντισένιο» χρώμα του ενδομητρίου αποτελεί ένδειξη του οιδήματος του στρώματος.

Τέλος, στην προεμμηνορυσιακή φάση το επιφανειακό δίκτυο των τριχοειδών παραμένει ορατό, ενώ ταυτόχρονα παρατηρούνται αιματολίμνες στην επιφάνεια του ενδομητρίου. Εφόσον η έμμηνος ρύση δεν είναι αντένδειξη προκειμένου να πραγματοποιήσουμε μία υστεροσκόπηση, υπό την προϋπόθεση της δυνατότητας παρατήρησης του ενδομητρίου, διαπιστώνουμε ότι η απόπτωσή του ξεκινά στις περιοχές πλησίον των κεράτων του πυθμένα της μήτρας και στη συνέχεια ακολουθεί κυκλική πορεία προς τον ισθμό.



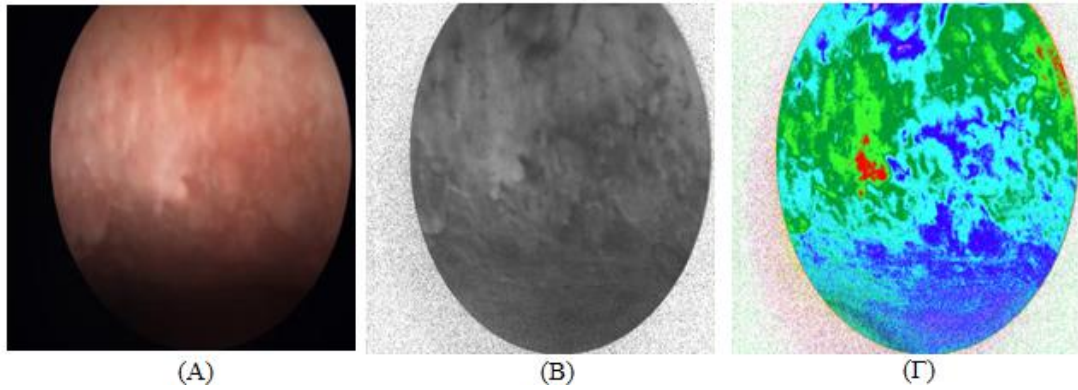
Εικόνα 14.1 Φυσιολογικό ενδομήτριο στις φάσεις του κύκλου

Γίνεται λοιπόν κατανοητό το γεγονός ότι το αγγειακό αποτύπωμα είναι διαφορετικό σε κάθε φάση του καταμήνιου κύκλου, γεγονός που συμβάλλει στην υστεροσκοπική ταυτοποίηση της κάθε φάσης. Θα πρέπει ιδιαιτέρως να τονιστεί πως με την κλασική υστεροσκόπηση δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση της ωθηλακιορρηξίας, η οποία αναγνωρίζεται μόνο αναδρομικά και εφόσον παρατηρηθούν τα σημεία που χαρακτηρίζουν την όψιμη εκκριτική φάση.

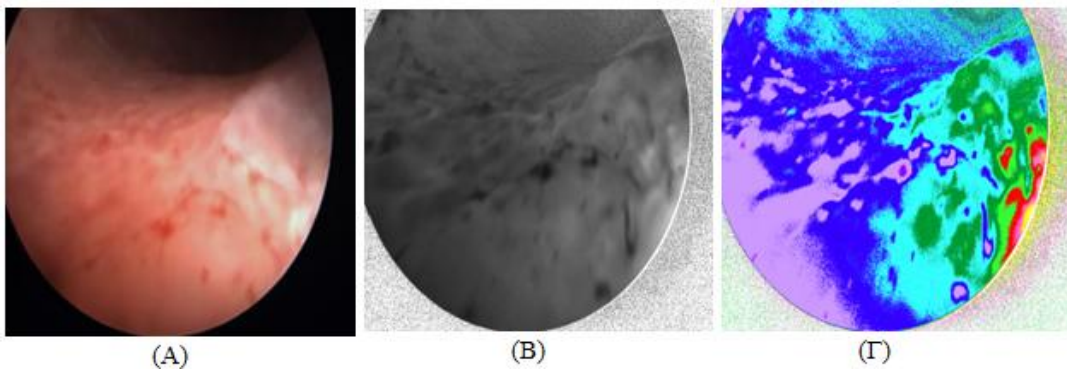
Με το σύστημα φασματοσκοπικής υστεροσκόπησης είναι δυνατή η κατανόηση των διαφορετικών φάσεων του καταμήνιου κύκλου, αφού ανάλογα με την ημέρα του κύκλου της ασθενούς οι εικόνες που λαμβάνονται, όπως και οι φασματοσκοπικοί χάρτες έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά.

Στη μελέτη συμμετείχαν 10 ασθενείς, οι οποίες υστεροσκοπήθηκαν στις πέντε διαφορετικές φάσεις του καταμήνιου κύκλου, σύμφωνα με την υστεροσκοπική διαφοροποίησή τους.

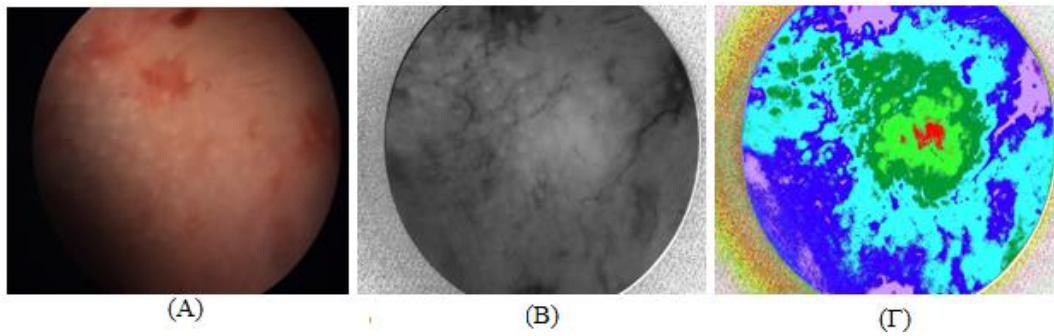
Στην πρώτη παραγωγική φάση ο φασματοσκοπικός χάρτης που προκύπτει χαρακτηρίζεται κυρίως από το πράσινο προς γαλάζιο και το μωβ, σκούρο ή ανοιχτό (Εικόνα 14.2,3,4). Όπου εικόνα Α αντιστοιχεί σε εικόνα κλασικής υστεροσκόπησης, όπου Β είναι η αντίστοιχη εικόνα υπερφασματικής υστεροσκόπησης, ενώ όπου Γ αποτελεί την απεικόνιση του ψευδοχρωματικού χάρτη.



Εικόνα 14.2 Πρώιμη παραγωγική φάση

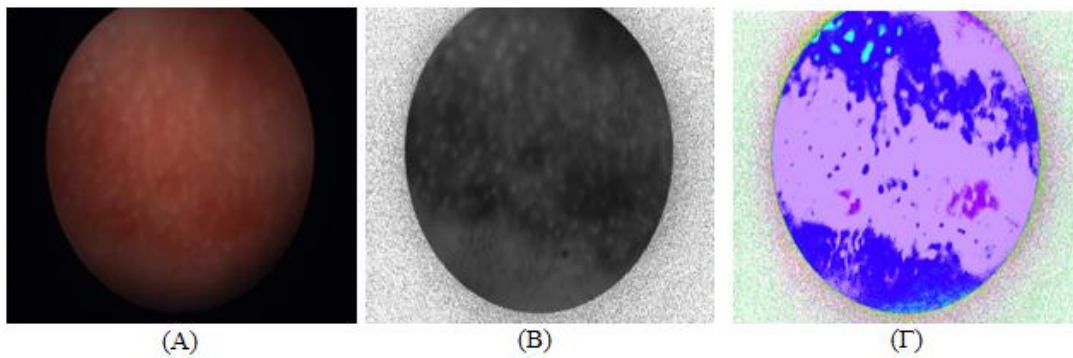


Εικόνα 14.3 Πρώιμη παραγωγική φάση

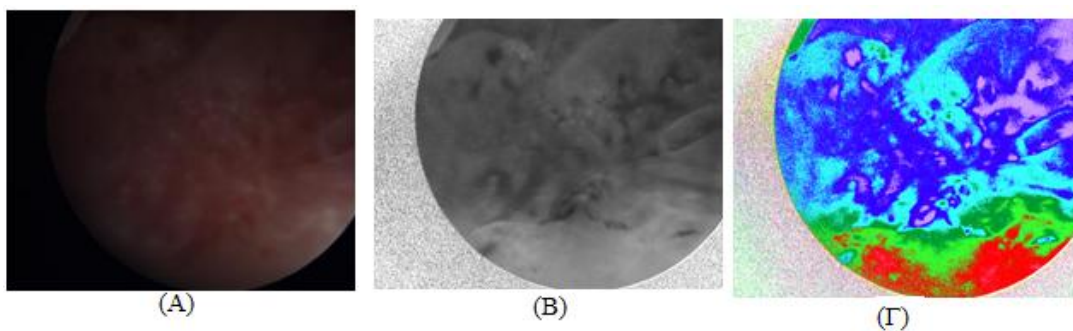


Εικόνα 14.4 Πρώιμη παραγωγική φάση

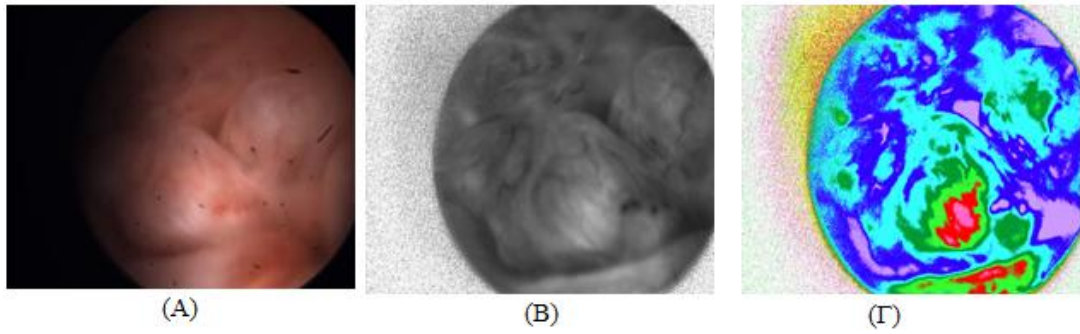
Στην επόμενη φάση, την όψιμη παραγωγική αυξάνεται το πάχος του ενδομητρίου, γεγονός το οποίο ανταποδίδεται με την επικράτηση του μωβ χρώματος, αλλά και του σκούρου πράσινου. Εντοπισμένα αναγνωρίζονται περιοχές με κίτρινο χρώμα, το οποίο αυξάνεται σε περιοχές με περισσότερα ινώδη στοιχεία (Εικόνα 14.5,6,7).



Εικόνα 14.5 Όψιμη παραγωγική φάση

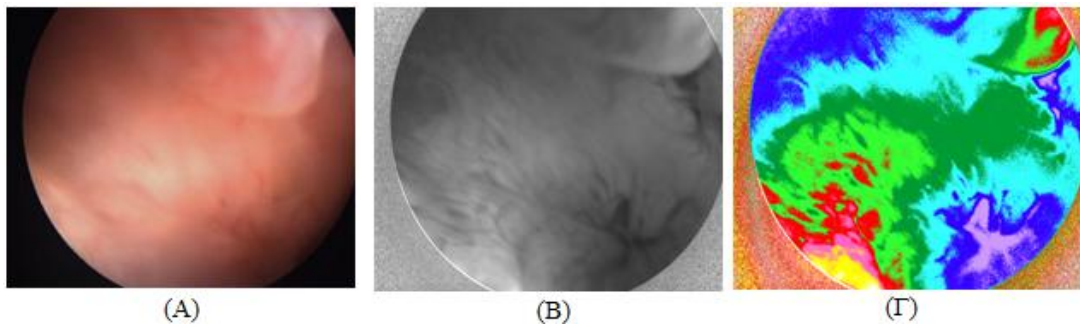


Εικόνα 14.6 Όψιμη παραγωγική φάση

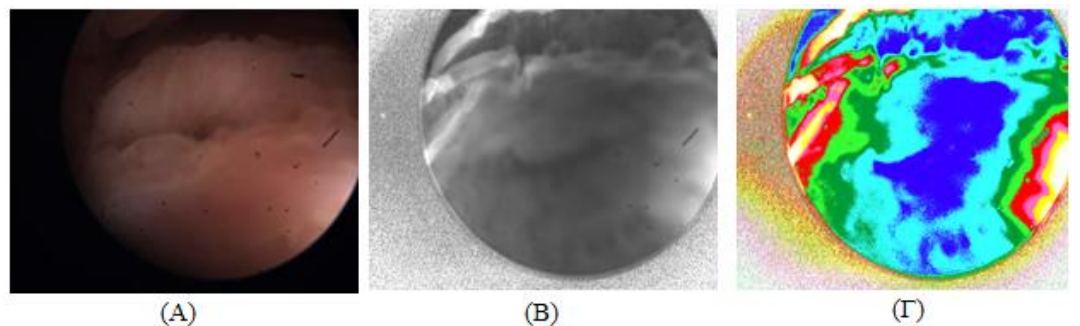


Εικόνα 14.7 Όψιμη παραγωγική φάση

Η φάση της ωορρηξίας με το σύστημα της φασματοσκοπικής υστεροσκόπησης είναι δυνατό να αναγνωριστεί όχι μόνο αναδρομικά, παρατηρώντας υστεροσκοπικά πάντα τα χαρακτηριστικά της πρόιμης υστεροσκοπικής φάσης, αλλά και κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής, αφού ο ψευδοχρωματικός χάρτης είναι χαρακτηριστικός και διαφορετικός από ότι στις υπόλοιπες φάσεις. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται μία ποικιλία χρωμάτων όπου είναι ορατά το μπλε-μωβ, το πράσινο σκούρο λιγότερο από ότι το ανοιχτό, το κόκκινο και το κίτρινο (Εικόνα 14.8,9).

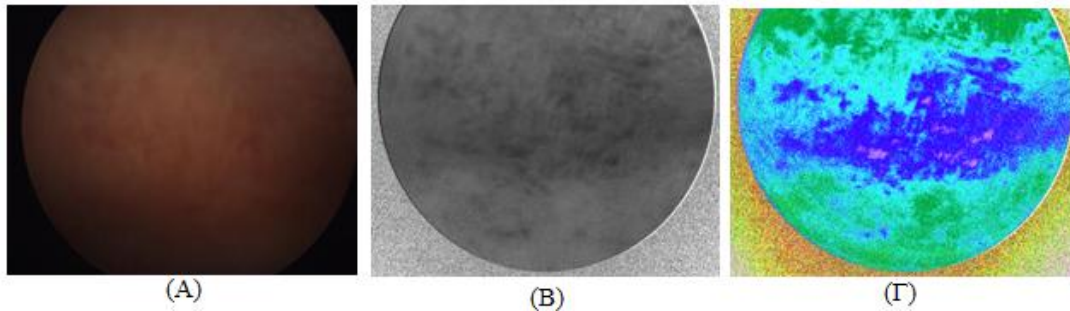


Εικόνα 14.8 Ωορρηξία



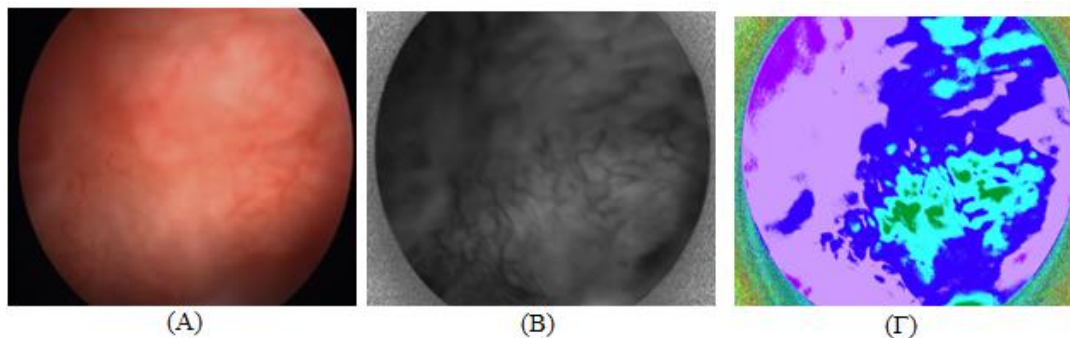
Εικόνα 14.9 Ωορρηξία

Στην επόμενη φάση την πρώιμη εκκριτική, σύμφωνα με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά τα φλεγμονώδη στοιχεία είναι πιο έντονα, ενώ το πάχος του ενδομητρίου αυξάνεται ακόμη περισσότερο. Έτσι, ο ψευδοχρωματικός χάρτης χαρακτηρίζεται από έντονο μωβ-μπλε, με πολύ λιγότερο πράσινο (Εικόνα 14.10).



Εικόνα 14.10 Πρώιμη εκκριτική φάση

Ο ψευδοχρωματικός χάρτης της όψιμης εκκριτικής φάσης χαρακτηρίζεται από πράσινο χρώμα και λίγο μωβ. Στη φάση αυτή παρατηρείται αυξάνεται το πάχος του ενδομητρίου, το οποίο τείνει να αποκτήσει την υφή του ενδομητρίου της πρώιμης παραγωγικής φάσης (Εικόνα 14.11).



Εικόνα 14.11 Όψιμη εκκριτική φάση

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται τα αποτελέσματα της μελέτης του φυσιολογικού ενδομητρίου, μετά από την εφαρμογή τσό της κλασικής υστεροσκόπησης, όσο και της υπερφασματικής (Πίνακας 14.1).

Πίνακας 14.1 Μελέτη του φυσιολογικού ενδομητρίου.

Φάση	Χαρακτηριστικά	
	Υστεροσκοπική εικόνα	Ψευδοχρωματικός χάρτης
Πρώιμη παραγωγική (3-8/28)	Φαίνεται η βασική στιβάδα με τις βασικές αρτηρίες. Διακρίνονται μικρά αρτηριόλια σε διάστικτα σημεία	Επικρατές χρώμα: Πράσινο και μωβ
Όψιμη παραγωγική (9-12/28)	Αυξάνεται το μέγεθος των σπειροειδών αρτηριδίων	Επικρατές χρώμα: Μωβ και σκούρο πράσινο
Ωορρηξία (14-16/28)	Δεν έχει ταυτοποιηθεί χαρακτηριστική υστεροσκοπική εικόνα	Επικρατεί ποικιλία χρωμάτων: Μπλε-μωβ, πράσινο σκούρο λιγότερο από ότι το ανοιχτό, κόκκινο και κίτρινο
Πρώιμη εκκριτική (17-22/28)	Χαρακτηριστική μορφή των αδένων, αυξάνονται ακόμη περισσότερο οι σπειροειδείς αρτηρίες	Επικρατές χρώμα: Έντονο μωβ-μπλε, με πολύ λιγότερο πράσινο.
Όψιμη εκκριτική (23-25/28)	Αυξάνεται το πάχος του ενδομητρίου και οι σπειροειδείς αρτηρίες δεν είναι πλέον ορατές	Επικρατές χρώμα: Πράσινο και λιγότερο μωβ

Εφαρμογή της υπερφασματικής υστεροσκόπησης σε περιπτώσεις ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας (AUB).

i. Πολύποδες

Οι πολύποδες του ενδομητρίου είναι υπερτροφικές εντοπισμένες περιοχές του ενδομητρίου με αδένες και στρώμα γύρω από ένα αγγειακό πυρήνα και μπορεί να είναι άμισχα ή μισχωτά. Το μέγεθος των πολυπόδων μπορεί να κυμαίνεται από μερικά χιλιοστά μέχρι αρκετά εκατοστά¹⁹.

Οι πολύποδες του ενδομητρίου είναι σπάνιοι στις γυναίκες ηλικίας κάτω των 20 ετών. Η συχνότητα εμφάνισής τους αυξάνεται σταθερά με την αύξηση της ηλικίας, ενώ πιο συχνά εμφανίζονται στη πέμπτη δεκαετία της ζωής και λιγότερο συχνά μετά την εμμηνόπαυση. Ανάμεσα στις γυναίκες που υποβάλλονται σε βιοψία του ενδομητρίου ή υστερεκτομή,

παρατηρούνται ενδομητρικοί πολύποδες στο 10 με 24%²⁰. Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η παχυσαρκία, η υψηλή αρτηριακή πίεση και το ιστορικό πολυπόδων του τραχήλου της μήτρας. Η λήψη ταμοξιφαίνης ή θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να αυξήσει επίσης τον κίνδυνο της εμφάνισης πολύποδα. Αρκετοί διαφορετικοί μηχανισμοί σε μοριακό επίπεδο θεωρούνται ότι διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη των πολυπόδων του ενδομητρίου. Αυτοί περιλαμβάνουν τη μονοκλωνική υπερπλασία του ενδομητρίου, την υπερέκφραση της ενδομητρικής αρωματάσης και τις γονιδιακές μεταλλάξεις²¹.

Οι πολύποδες του ενδομητρίου μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλοί. Έχουν σχήμα οβάλ ή σφαιρικό. Συνήθως η υφή τους είναι όμοια με του υπόλοιπου ενδομητρίου. Όταν είναι μισχωτοί προβάλλουν από ένα λεπτό στέλεχος, ενώ στην αντίθετη περίπτωση έχουν μία επίπεδη βάση στο τοίχωμα της μήτρας. Οι μισχωτοί πολύποδες είναι πιο συχνόι από αυτούς με ευρεία βάση^{21,22}.

Οι πολύποδες του ενδομητρίου είναι υπεύθυνοι για ένα τέταρτο περίπου των περιπτώσεων ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας σε προεμμηνορρυσιακές, αλλά και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία είναι το πιο συχνό σύμπτωμα σε γυναίκες με πολύποδες ενδομητρίου. Λιγότερο συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν μνηορραγία, μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, πρόπτωση του πολύποδα μέσα από το κανάλι του τραχήλου και αιμορραγία κατά τη διάρκεια της ορμονικής θεραπείας²³.

Το διακολπικό υπερηχογράφημα (TVS) μπορεί να παρέχει την ένδειξη της ύπαρξης παθολογίας του ενδομητρίου, η οποία θα πρέπει να διερευνηθεί. Στην περίπτωση του ενδομητρικού πολύποδα δίνεται η εντύπωση της πάχυνσης του ενδομητρίου, της παρουσίας υπερηχογενούς συνήθως ενδομητρικού μορφώματος, με ελάχιστη πιθανότητα της ύπαρξης υποηχοϊκής περιοχής. Κατόπιν η συμβατική υστεροσκόπηση αποδεικνύει την παρουσία ενδομητρικού μορφώματος, παρέχοντας την υποψία για την πιθανή παθολογική κατάσταση, αλλά μόνο η ιστολογική εξέταση δίνει το ακριβές αποτέλεσμα.

Οι ενδομητρικοί πολύποδες είναι συνήθως καλοήθεις αν και ορισμένοι μπορεί να είναι προκαρκινικές ή καρκινικές παθολογικές καταστάσεις. Περίπου 5% των ενδομήτριων πολυπόδων περιέχουν καρκινικά κύτταρα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ στις προεμμηνοπαυσιακές το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 1,7%. Όταν οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικές το ποσοστό συνύπαρξης καρκίνου και πολύποδα είναι 2,16%, ενώ σε περίπτωση ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας είναι περίπου 4,15%^{24,25}. Οι πολύποδες

μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αποβολής σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης⁹.

Οι ενδομητρικοί πολύποδες διακρίνονται στους λειτουργικούς και μη²¹. Οι λειτουργικοί ενδομητρικοί πολύποδες αποτελούν επάρματα του ενδομητρίου, τα οποία είναι ορμονικά εξαρτώμενα και αποπίπτουν με την έμμηνου ρύση. Αντίθετα, οι μη λειτουργικοί πολύποδες είναι πλούσιοι σε ινώδη στοιχεία και κολλαγόνο και δεν αποπίπτουν από μόνοι τους. Η συμβατική υστεροσκόπηση δεν προσφέρει πληροφορίες για την ποιότητα των πολυπόδων²⁶. Θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον να μελετηθούν σε επίπεδο μικροδομικών αλλαγών, γεγονός που θα προσέφερε περισσότερες πληροφορίες για τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των πολυπόδων και κατ' επέκταση την ένδειξη επεμβατικής ή όχι υστεροσκόπησης. Η υπερφασματοσκοπική υστεροσκόπηση μελετά τις μικροδομικές μεταβολές των ιστών και δίνει πληροφορίες για τα ιστολογικά χαρακτηριστικά τους.

Οι πολύποδες διακρίνονται σε καλοήθεις και σε άτυπα πολυποειδή αδеноμώματα. Οι καλοήθεις με τη σειρά τους διακρίνονται στους υπερπλαστικούς, ατροφικούς, λειτουργικούς, μικτούς ενδομητρικούς και ενδοτραχηλικούς και στους αδеноμωματώδεις. Ο διαχωρισμός αυτός δεν έχει κλινική σημασία. Γενικότερα τα χαρακτηριστικά τους ιστολογικά αφορούν την παρουσία πυκνού ινώδους στρώματος, οι αρτηρίες έχουν λεπτό τοίχωμα, οι αδένες δεν έχουν τη χαρακτηριστική τους μορφή, αλλά είναι ελλειπτικοί υπερπλαστικοί και πιο διατεταμένοι.

Οι υπερπλαστικοί μπορεί να έχουν περιοχές με απλή ή σύνθετη υπερπλασία. Εμφανίζουν περιοχές με ψευδοπολύστιβους πυρήνες και έντονη μιτωτική δραστηριότητα. Είναι πλούσιοι σε στρώμα. Διαφέρουν από την υπερπλασία λόγω σχήματος και του ινώδους στρώματος.

Οι ατροφικοί πολύποδες είναι συχνοί, ιδίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι κυστικοί αδένες περιβάλλονται από επίπεδο, ατροφικό επιθήλιο και πυκνό ινώδες στρώμα.

Οι λειτουργικοί πολύποδες εμφανίζουν διαφορές στην παραγωγική και εκκριτική φάση του κύκλου. Συνήθως παρουσιάζονται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Το στρώμα εμφανίζει οίδημα και ψευδοφθαρτοποίηση. Οι αδένες έχουν διαφορετική μορφή, η οποία δεν αντιστοιχεί στη φάση του κύκλου.

Οι αδеноμωματώδεις πολύποδες καθορίζονται από την παρουσία των λείων μυϊκών ινών στο στρώμα, ενώ οι αδένες υφίστανται υπερπλαστικές διαφοροποιήσεις.

Άτυπο πολυποειδές αδеноμύωμα χαρακτηρίζεται από την παρουσία αδένων με άτυπο επιθήλιο, λείες μυϊκές ίνες και ινώδη ιστό. Το κυτταρόπλασμα των κυττάρων είναι ηωσινόφιλο και η δομή του είναι όμοια με την περίπτωση της υπερπλασίας. Παρατηρείται

πλακώδη μεταπλασία, εστιακά στο κέντρο της οποίας συχνή είναι η νέκρωση. Οι λείες μυϊκές ίνες μπορεί να είναι και απύσες. Η μιτωτική δραστηριότητα αυξάνεται, χωρίς να εντοπίζονται στοιχεία κυτταρικής ατυπίας. Σπάνια συνυπάρχει και αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου, το οποίο όμως έχει καλή πρόγνωση. Το αδеноμύωμα σε υλικό ξεσμάτων από το ενδομήτριο έχει τα χαρακτηριστικά ενός μεγάλου πολυποειδούς ιστού μαζί με μικρά τεμάχια που δε συσχετίζονται με το ενδομήτριο.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές, ότι η διάγνωση και η μελέτη της παρουσίας ή μη του ενδομητρικού πολύποδα είναι ιδιαίτερος χρήσιμη ιδιαίτερα λόγω της συχνής εμφάνισης της ενδομητρίου αυτής παθολογίας. Από τις γυναίκες οι οποίες προσήλθαν στο ιατρείο για διαγνωστική υστεροσκόπηση κάποιες είχαν υπερηχογραφική ένδειξη ενδομητρικού πολύποδα όπως και την αντίστοιχη συμπτωματολογία (κολπική αιμόρροια), ενώ άλλες ήταν ασυμπτωματικές και η παρουσία ενδομητρικού πολύποδα στον υπέρηχο αποτελούσε τυχαίο εύρημα κατά τον ετήσιο προληπτικό έλεγχο. Αμέσως μετά το διακολπικό υπέρηχο ακολούθησε διαγνωστική υστεροσκόπηση, με το πρωτότυπο σύστημα υπερφασματικής υστεροσκόπησης, οπότε και εξακριβώθηκε η παρουσία του ενδομητρικού μορφώματος με υστεροσκοπικά χαρακτηριστικά ενδομητρικού πολύποδα. Σε κάποιες γυναίκες με ένδειξη ανώμαλη ενδομητρική αιμορραγία, των οποίων ο διακολπικός υπέρηχος δεν είχε ευρήματα που να συνάγουν με ενδομητρικό πολύποδα, στην υστεροσκόπηση εντοπίστηκε μόρφωμα με χαρακτηριστικά πολύποδα.

Η υστεροσκοπική απεικόνιση του πολύποδα αφορά στην εμφάνιση ενός εξωφυτικού μορφώματος όμοιας χροιάς με το φυσιολογικό ενδομήτριο, το οποίο μπορεί να έχει ευρεία βάση ή να είναι μισχωτό. Κάποιες φορές, λίγες με τη συμβατική υστεροσκόπηση, είναι δυνατό να είναι ορατό το τροφοφόρο αγγείο του ενδομητρικού πολύποδα. Υπάρχουν περιπτώσεις, στις οποίες στην κορυφή του ενδομητρικού πολύποδα εντοπίζεται ερυθρωπή περιοχή. Κατά συνέπεια δίνεται η ένδειξη παρουσίας αιμορραγικού ενδομητρικού πολύποδα. Άλλες πάλι φορές η ενδομήτριο αυτή παθολογία εντοπίζεται σαν ένα έπαρμα του ενδομητρίου, μία εντοπισμένη πάχυνση, χωρίς να διαφοροποιείται σαφώς από το ενδομήτριο. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι τόσο οι λειτουργικοί, όσο και οι μη λειτουργικοί πολύποδες στη συμβατική υστεροσκόπηση έχουν τα ίδια απεικονιστικά χαρακτηριστικά.

Στη συνέχεια οι εικόνες που απεικονίζουν την ενδομήτριο παθολογία επεξεργάζονται και στο τέλος προκύπτει ο ψευδοχρωματικός χάρτης. Για κάποιες ασθενείς οι εικόνες που αποθηκεύτηκαν δεν είχαν επαρκείς πληροφορίες για τη διαμόρφωση του ψευδοχρωματικού χάρτη ή οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν ήταν κακής ποιότητας, κυρίως λόγω έλλειψης σωστού φωτισμού. Για το λόγο αυτό δεν ήταν δυνατό με τα υπάρχοντα δεδομένα να

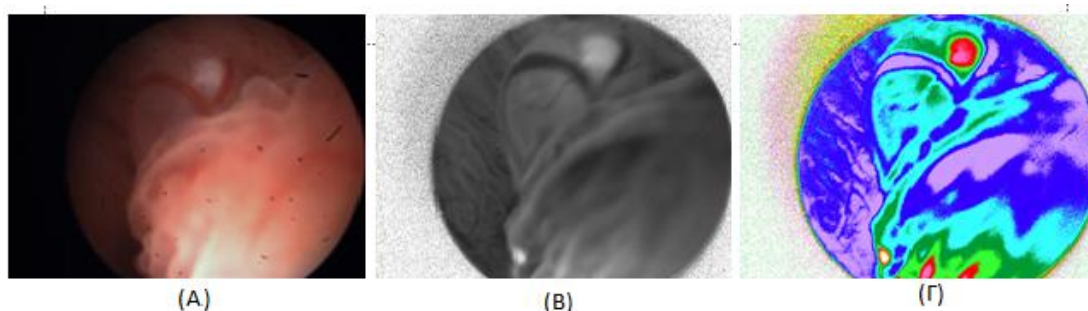
διαμορφωθεί ο ψευδοχρωματικός χάρτης. Κατά συνέπεια, τα περιστατικά αυτά αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Μετά από την επεξεργασία των εικόνων πολυπόδων που προκύπτουν με την εφαρμογή της υπερφασματικής υστεροσκόπησης καταγράφονται 2 διαφορετικοί ψευδοχρωματικοί χάρτες. Ανάλογα με τις ιδιότητες των ιστών στην επίδραση του φωτός καθορίστηκαν κάποια χρώματα. Κατά συνέπεια στον πρώτο τύπο του ψευδοχρωματικού αυτού χάρτη κυριαρχεί το πράσινο, κόκκινο και μωβ, ενώ στο δεύτερο τύπο υπάρχει λιγότερο μωβ-μπλε και περισσότερο κόκκινο.

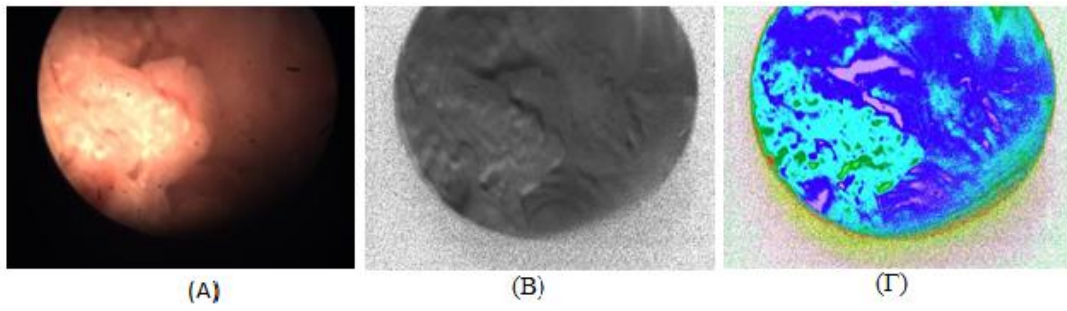
Από τη συσχέτιση των αποτελεσμάτων αυτών με τα αντίστοιχα ιστολογικά στον πρώτο τύπο του ψευδοχρωματικού χάρτη, όπου επικρατεί περισσότερο το μπλε-μωβ είναι περισσότερα τα φλεγμονώδη στοιχεία, με πλούσια αγγειογένεση και παχύ στρώμα του ενδομητρίου. Για το λόγο αυτό χαρακτηρίζονται σαν λειτουργικοί πολύποδες. Στην άλλη περίπτωση, κυριαρχεί ο ινώδης ιστός, στο χάρτη είναι πιο πολύ το κόκκινο χρώμα και οι εικόνες αντιστοιχούν σε μη λειτουργικούς πολύποδες (Εικόνα 14.12,13,14,15,16,17,18,19).

Στις εικόνες που ακολουθούν όπου Α αντιστοιχεί στην εικόνα της κλασικής υστεροσκόπησης, Β είναι η εικόνα της υπερφασματικής υστεροσκόπησης και Γ ο ψευδοχρωματικός χάρτης που προκύπτει.

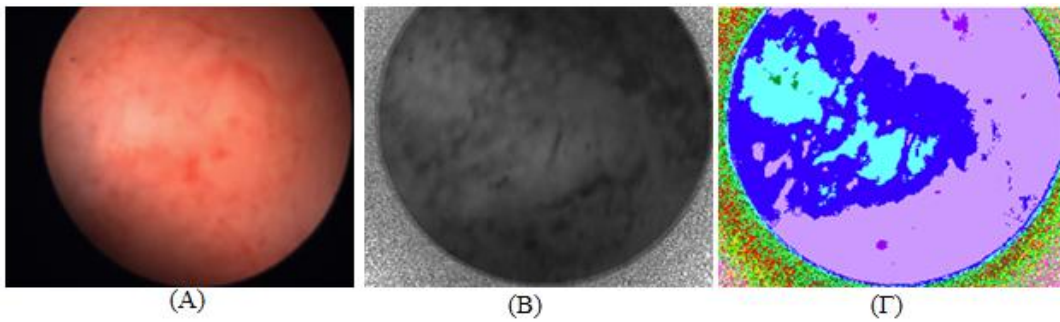
Λειτουργικοί πολύποδες



Εικόνα 14.12 Λειτουργικός πολύποδας οπίσθιου τοιχώματος

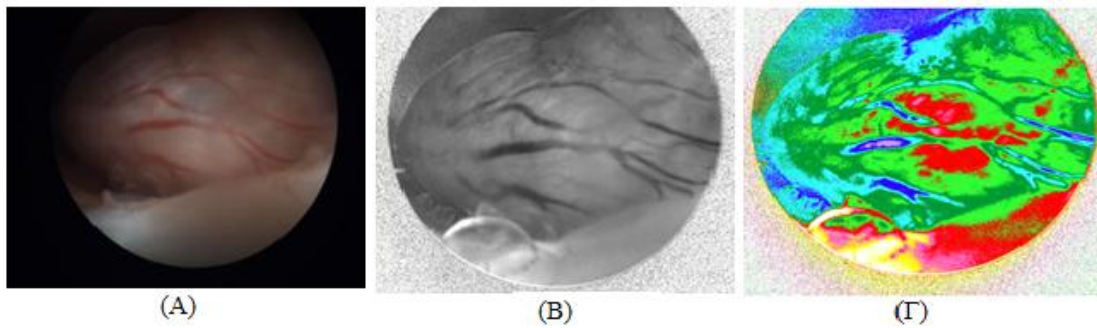


Εικόνα 14.13 Λειτουργικός πολύποδας ευρείας βάσης

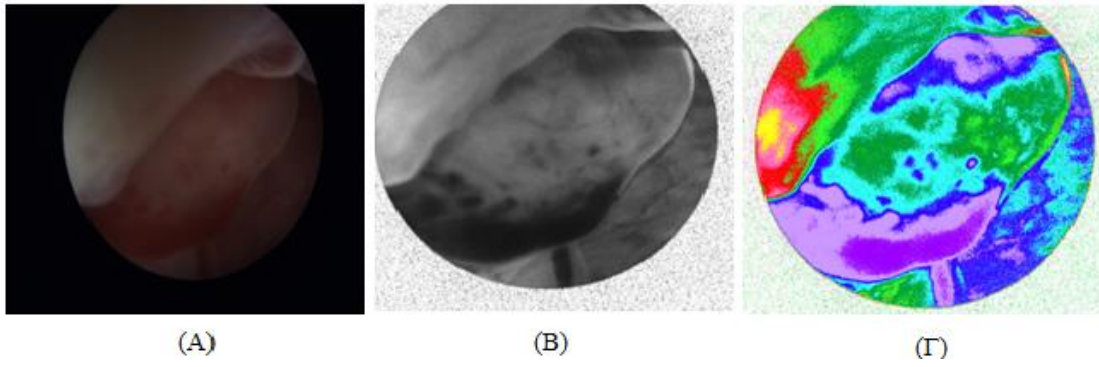


Εικόνα 14.14 Λειτουργικός πολύποδας πυθμένα της μήτρας

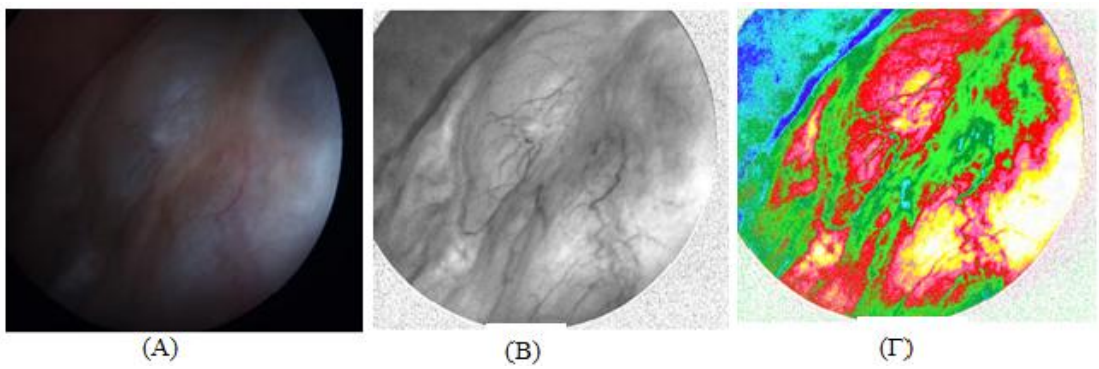
Μη λειτουργικοί πολύποδες



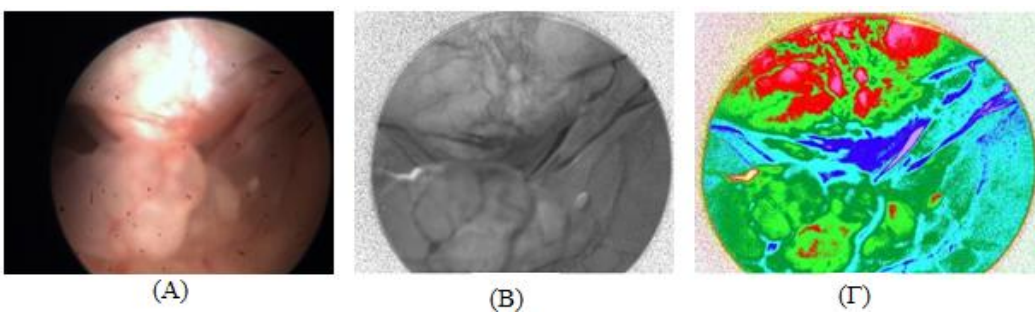
Εικόνα 14.15 Μη λειτουργικός πολύποδας αριστερού πλάγιου τοιχώματος



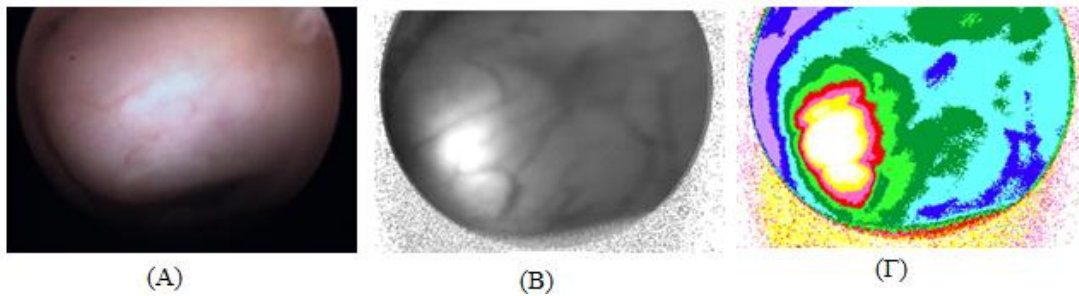
Εικόνα 14.16 Μη λειτουργικός μισχοτός πολύποδας δεξιού πλάγιου τοιχώματος



Εικόνα 14.17 Μη λειτουργικός πολύποδας ευρείας βάσης οπίσθιου τοιχώματος



Εικόνα 14.18 Μη λειτουργικός πολύποδας πρόσθιου τοιχώματος ευρείας βάσης



Εικόνα 14.19 Μη λειτουργικός πολύποδας πρόσθιου τοιχώματος

Από τα αποτελέσματα γίνεται κατανοητό ότι το νέο σύστημα αναγνωρίζει την πιθανή ενδομήτρια παθολογία, όπως είναι η παρουσία του ενδομητρικού πολύποδα. Ταυτόχρονα, έχει τη δυνατότητα να εντοπίσει τις μικροδομικές αλλαγές των ιστών και να τις αποτυπώσει με διαφορετικά χρώματα, τα οποία έχουν μεν αυθαίρετα οριστεί, αντιστοιχούν σε διαφορετικού τύπου ιστολογικές δομές, ανάλογα με τις ιδιότητές τους σε σχέση με το φως.

Η αναγνώριση και ταυτοποίηση των διαφορετικών τύπου πολυπόδων με τη βοήθεια της υστεροσκόπησης, είναι πολύ σημαντική. Όπως είναι γνωστό οι λειτουργικοί πολύποδες αποπίπτουν, χωρίς να είναι απαραίτητη η επεμβατική υστεροσκόπηση. Μέσα από μεγάλες κλινικές μελέτες της νέας αυτής μεθόδου είναι δυνατό να ταυτοποιηθούν τα χαρακτηριστικά του ψευδοχρωματικού χάρτη των λειτουργικών και μη λειτουργικών πολυπόδων και να είναι δυνατή η αναγνώρισή τους με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια πριν της ιστολογίας. Έτσι, θα προέκυπτε ένας άμεσος τρόπος διαφοροποίησης των πολυπόδων ανάλογα με το είδος τους, με αποτέλεσμα να αποφεύγονται περιττές χειρουργικές επεμβάσεις, να μειώνεται το ψυχολογικό φορτίο των ασθενών και το κόστος του συστήματος υγείας.

ii. Υποβλεννογόνιο ινομύωμα

Τα υποβλεννογόνια ινομώματα είναι μία αρκετά συχνή παθολογία της ενδομήτριας κοιλότητας. Πιο συχνά παρατηρούνται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα υποβλεννογόνια ινομώματα είναι σπάνια ασυμπτωματικά αφού τις περισσότερες φορές προκαλούν ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία.

Ιστολογικά τα ινομώματα είναι καλοήθεις όγκοι της μήτρας που αποτελούνται κυρίως από λείες μυικές ίνες. Είναι σαφώς περιγεγραμμένοι και περιβάλλονται από ινώδη κάψα. Το κυτταρόπλασμα των κυττάρων είναι ηωσινοφιλικό, με λεπτούς πυρήνες και μικρή ποσότητα χρωματίνης. Η περιοχή του ενδομητρίου περίξ του ινομώματος είναι δυνατό να μην έχει αδένες²⁷⁻²⁹.

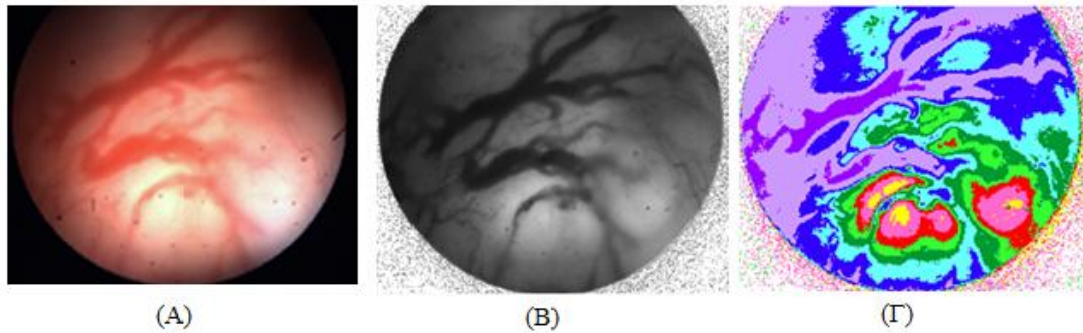
Η αιτιολογία τους είναι άγνωστη. Παρόλα αυτά έχουν διαπιστωθεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε γυναίκες με ινομύωματα και πιο συγκεκριμένα στα χρωμοσώματα 6,7,12,44. Επίσης, παρατηρείται αυξημένη έκφραση υποδοχέων των οιστρογόνων, προγεστερόνης και του IGF1,2. Πρόκειται για μία οιστρογονοεξαρτώμενη παθολογική κατάσταση του ενδομητρίου³⁰. Το 70% είναι ενδομυοϊνωματώδη, το 10% υποβλεννογόνια και το 20% υπορογόνια. Τα ινομύωματα κατά την κύηση αυξάνονται συνήθως σε μέγεθος, στην εμμηνόπαυση, όπως και στη φαρμακευτικά προκαλούμενη εμμηνόπαυση το μέγεθός τους υποστρέφει³¹.

Τα ινομύωματα γενικότερα μπορεί να είναι ασυμπτωματικά και να αποτελούν τυχαίο εύρημα. Μπορούν όμως να προκαλέσουν μηνορραγία, μητρορραγία, διαταραχές στην έμμηνου ρύση, ακόμη και πιεστικά φαινόμενα που συνοδεύονται από αίσθημα βάρους στην πύελο ή και δυσμηνόρροια³².

Υστεροσκοπικά τα ινομύωματα σε ποσοστό 80% προβάλλουν εντός της ενδομήτριας κοιλότητας³³. Πολύ σπάνια είναι μισχωτά, γεγονός το οποίο επιτρέπει να προβάλλουν στην ενδομήτρια κοιλότητα ή ακόμη και να προωθούνται στο τραχηλικό κανάλι. Επικρατεί πολύ μεγάλη ποικιλία σε ότι αφορά τη μορφολογική απεικόνιση των ινομυωμάτων. Κάποιες φορές μπορεί να έχουν ομοιόμορφη επιφάνεια που να καλύπτεται από ενδομήτριο όμοιο με αυτό της υπόλοιπης επιφάνειας της ενδομήτριας κοιλότητας. Κάποιες φορές είναι δυνατό να παρατηρηθεί εκφυλισμός των ινομυωμάτων, οπότε δίνεται η εικόνα ελκωτικής επιφάνειας, νέκρωσης ή ακόμη και κυστικής εκφύλισης, υαλοειδούς, σαρκωματώδους και ερυθράς. Η επιφάνεια των ινομυωμάτων πιο συχνά είναι λευκωπή και διαπερνάται από ένα ή περισσότερα αγγεία (τροφοφόρο αγγείο)³⁴⁻³⁸.

Στη φασματική υστεροσκόπηση τα υποβλεννογόνια ινομύωματα είναι καλά διακριτά σε σχέση με τη υπόλοιπη ενδομήτρια κοιλότητα. Υπάρχει μία ποικιλία χρωμάτων στον ψευδοχρωματικό χάρτη, αφού είναι ορατά το μπλε-μωβ, λιγότερο το πράσινο και το κόκκινο (Εικόνα 14.20). Η εικόνα θα μπορούσε να είναι όμοια με αυτή των πολυπόδων, με τη διαφορά ότι απεικονίζεται ο αυλός του τροφοφόρου αγγείου (μωβ ανοιχτό με περιεχόμενο πιο σκούρο μωβ)

Στις εικόνες που ακολουθούν όπου Α αντιστοιχεί στην εικόνα της κλασικής υστεροσκόπησης, Β είναι η εικόνα της υπερφασματικής υστεροσκόπησης και Γ ο ψευδοχρωματικός χάρτης που προκύπτει.



Εικόνα 14.20 Υποβλεννογόνιο ινομύωμα

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι στη μελέτη ιστολογικά διαπιστώθηκε η ύπαρξη υποβλεννογονίου ινομώματος μόνο σε δύο ασθενείς, οπότε είναι δύσκολο να έχουμε μια σαφή και πιο έγκυρη απεικόνιση του ψευδοχρωματικού χάρτη. Παρόλα αυτά, είναι απαραίτητο να αναφερθεί το αποτέλεσμα της μελέτης και σε αυτή την κατηγορία της ενδομητρικής παθολογίας και να επισημανθεί η ανάγκη για αύξηση του αριθμού των περιστατικών.

iii. Ενδομητρίτιδα

Ως ενδομητρίτιδα ορίζεται η φλεγμονή της εσωτερικής στιβάδας της μήτρας, δηλαδή του ενδομητρίου. Σύμφωνα με τα ιστολογικά δεδομένα η ενδομητρίτιδα διακρίνεται σε οξεία ή χρόνια. Οι αιτίες της οξείας ενδομητρίτιδας είναι πολλές, αλλά η αντίδραση του ενδομητρίου είναι γενικά η ίδια. Μπορεί να είναι εστιακή ή διάχυτη. Το στρώμα και οι αδένες περιβάλλονται από πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και πλασματοκύτταρα. Το αδενικό επιθήλιο καταστρέφεται και οι ίνες του στρώματος θρυμματίζονται. Υπάρχουν περιοχές με αιμορραγία και οίδημα του στρώματος. Η κυκλική λειτουργία του ενδομητρίου διατηρείται, με κάποιες διαφοροποιήσεις. Στην εκκριτική φάση μπορεί να παρατηρηθεί καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Το αδενικό επιθήλιο είναι δυνατό να εμφανίζει κυβική και ηωσινοφιλική διαφοροποίηση, ενώ η μιτωτική δραστηριότητα αυξάνεται³⁹⁻⁴¹.

Η χρόνια ενδομητρίτιδα συχνά σχετίζεται με πυελική φλεγμονή. Οι ενδομητρικοί αδένες είναι υπερπλαστικοί ακόμη και ατροφικοί. Κυρίως επικρατούν λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, τα οποία εισβάλλουν στο στρώμα, αλλά καταστρέφουν και το αδενικό επιφανειακό επιθήλιο. Τα πλασματοκύτταρα είναι που καθορίζουν και τη χρόνια ενδομητρίτιδα. Η αρχιτεκτονική του ενδομητρίου διατηρείται³⁹⁻⁴¹.

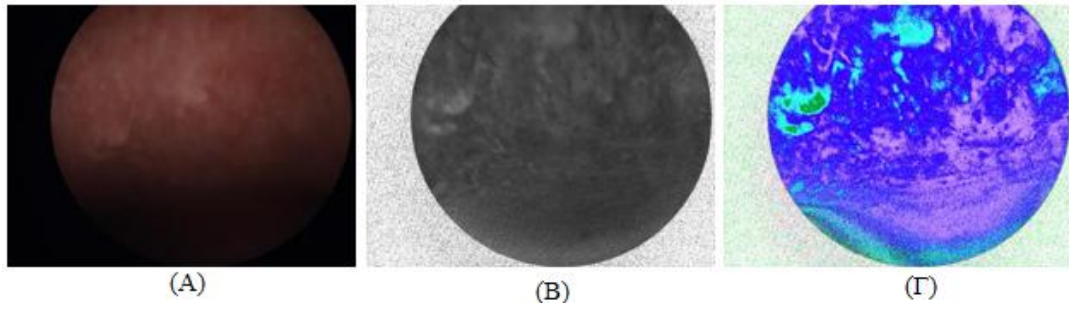
Η οξεία ενδομητρίτιδα χαρακτηρίζεται από την παρουσία των ουδετερόφιλων εντός των ενδομήτριων αδένων, ενώ η χρόνια ενδομητρίτιδα διακρίνεται από μεταβλητό αριθμό των

κυττάρων του πλάσματος εντός του ενδομητρίου στρώματος. Η πιο συνηθισμένη αιτία της λοίμωξης είναι η φλεγμονή. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος εντοπιζόμενο στο υπογάστριο, πυρετό και ανώμαλη κολπική αιμορραγία ή αμηνόρροια. Γενικότερα καταστάσεις όπως η καισαρική τομή, η παρατεταμένη ρήξη των εμβρυικών υμένων είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Η θεραπεία είναι συνήθως με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος.

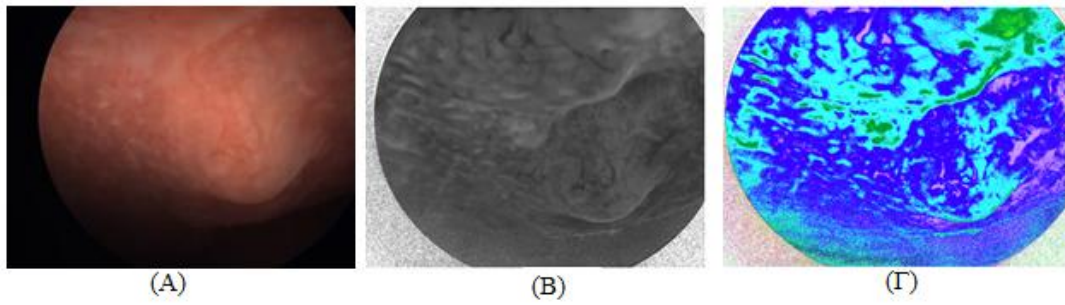
Η ενδομητρίτιδα έχει πάψει να αποτελεί αντένδειξη πραγματοποίησης υστεροσκόπησης. Κατά την υστεροσκοπική εξέταση είναι εμφανής η αυξημένη αγγείωση της περιοχής ενδιαφέροντος, όπως επίσης και η εικόνα συμβατή με μικροπολυποδίαση^{42,43}. Η επιφάνεια του ενδομητρίου χάνει την ομοιομορφία της, παρουσιάζει εστιακά περιοχές με πάχυνση και εικόνα οιδήματος. Κάποιες φορές είναι δυνατή η παρουσία πετεχειώδους ενδομητρίου, με ανομοιογενή υφή. Παρόλα αυτά, είναι εμφανές ότι όσο αφορά την ενδομητρίτιδα επικρατεί μεγάλη ποικιλομορφία στην εμφάνιση του ενδομητρίου. Εξάλλου πρόκειται για μία παθολογική κατάσταση η οποία δεν απαιτεί ιστολογική εξέταση, οπότε είναι δύσκολο να ταυτοποιηθεί η αιτία της φλεγμονής του ενδομητρίου με την αντίστοιχη υστεροσκοπική εικόνα⁴³⁻⁴⁵.

Στη μελέτη εφαρμογής του νέου συστήματος διαπιστώθηκαν επτά ασθενείς. Η ένδειξη για την υστεροσκοπική εξέταση είναι η υπογονιμότητα (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής). Μία μόνο ασθενής έχει ένδειξη ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας (AUB). Μετά από την επεξεργασία των υστεροσκοπικών εικόνων προκύπτουν οι φασματοσκοπικοί χάρτες, στους οποίους κυριαρχεί το μωβ-μπλε χρώμα στην αντίστοιχες περιοχές όπου ο υστεροσκόπος διαγιγνώσκει ενδομητρίτιδα (Εικόνα 14.21,22,23,24). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση αυτή δεν πραγματοποιήθηκε ιστολογική εξέταση, αφού η υστεροσκοπική διάγνωση ενδομητρίτιδας δε χρήζει λήψη βιοψιών.

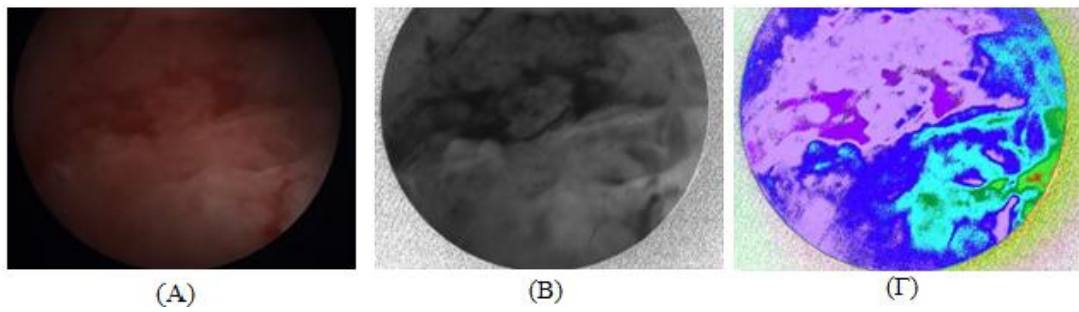
Στις εικόνες που ακολουθούν όπου Α αντιστοιχεί στην εικόνα της κλασικής υστεροσκόπησης, Β είναι η εικόνα της υπερφασματικής υστεροσκόπησης και Γ ο ψευδοχρωματικός χάρτης που προκύπτει.



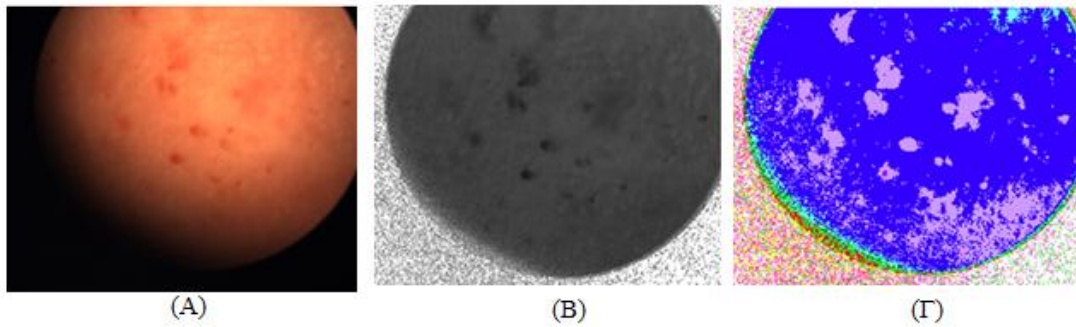
Εικόνα 14.21 Ενδομητρίτιδα



Εικόνα 14.22 Ενδομητρίτιδα



Εικόνα 14.23 Ενδομητρίτιδα



Εικόνα 14.24 Ενδομητρίτιδα

iv. Υπερπλασία

Η υπερπλασία του ενδομητρίου είναι μια κατάσταση πολλαπλασιασμού των κυττάρων του ενδομητρίου. Πρόκειται για μία παθολογική κατάσταση, η οποία συνίσταται στον πολλαπλασιασμό των αδένων, με αποτέλεσμα τη μορφολογική τους ποικιλία σε μέγεθος και σχήμα. Η υπερπλασία του ενδομητρίου διακρίνεται στην απλή και τη σύνθετη, χωρίς ατυπία και στην απλή και σύνθετη με ατυπία. Σε ό,τι αφορά στην ιστολογική εξέταση παρατηρείται αύξηση του λόγου αδένων προς το στρώμα, ατυπία στο σχήμα και μεγάλη ποικιλία στο μέγεθος των αδένων. Η μιτωτική δραστηριότητα είναι παρούσα. Η άτυπη υπερπλασία έχει αυξημένη πιθανότητα να εξελιχθεί σε αδενοκαρκίνωμα⁴⁶.

Στην απλή υπερπλασία του ενδομητρίου χωρίς ατυπία παρατηρείται αύξηση του στρώματος και των αδένων. Οι περισσότεροι αδένες είναι κυστικά διογκωμένοι με ψευδοπολύστιβο επιθήλιο με μεγάλους, επιμηκυμένους, πλούσιους σε χρωματίνη πυρήνες με βασεόφιλο κυτταρόπλασμα πλούσιο σε RNA. Οι μιτώσεις είναι συχνές και πιο συχνά παρατηρείται η φάση της πρόφασης ή της μετάφασης. Η αυξημένη δράση της αλκαλικής φωσφατάσης ενοείται από τα αυξημένα επίπεδα των οιστρογόνων. Τα στρωματικά κύτταρα είναι αδιαφοροποίητα και περιέχουν υπερχρωματικούς πυρήνες με αραιό κυτταρόπλασμα. Τα σπειροειδή αρτηριόλια έχουν μερικώς αναπτυχθεί. Αντίθετα, οι επιφανειακές αρτηρίες και φλέβες είναι πολυάριθμες, διατεταμένες ή ακόμη και θρομβωμένες, γεγονός που οδηγεί στη νέκρωση κάποιων περιοχών. Το στρώμα πέριξ περιλαμβάνει μυκοπολυσακχαρίτες και συχνά ινώδεις εκκρίσεις ή υαλοειδείς θρόμβους. Στα πρώτα στάδια το επιθήλιο είναι ψηλό κυλινδρικό και μονόστιβο. Σε πιο προχωρημένες καταστάσεις το επιθήλιο γίνεται ψευδοπολύστιβο⁴⁶⁻⁴⁸.

Στη σύνθετη υπερπλασία χωρίς ατυπία τα χαρακτηριστικά είναι όμοια με της απλής, με τη διαφορά ότι οι αδένες είναι πιο πολλοί και πιο στενά συνδεδεμένοι. Οι αδένες δημιουργούν

πιο μεγάλες δομικές αλλαγές. Τα χαρακτηριστικά των κυττάρων είναι όμοια με την απλή υπερπλασία χωρίς ατυπία, με τη διαφορά στην αρχιτεκτονική διάταξή τους⁴⁶⁻⁴⁸.

Κύριο γνώρισμα της απλής υπερπλασίας με ατυπία είναι η κυτταρική ατυπία. Οι αδένες είναι ιδιαίτερος άτυποι, με ποικίλο σχήμα και μέγεθος, ενώ κάποιοι είναι διατεταμένοι. Οι πυρήνες των κυττάρων έχουν χάσει την πολικότητά τους, είναι μεγαλύτεροι σε μέγεθος, στρογγυλοί ή με ανομοιογενές σχήμα και η μιτωτική αντίδραση ποικίλλει. Το κυτταρόπλασμα παρουσιάζει εστιακά ή διάχυτα ηωσινοφιλία⁴⁶⁻⁴⁸.

Η σύνθετη υπερπλασία με ατυπία χαρακτηρίζεται από εστιακή ανάπτυξη νεοαγγείωσης, αυξημένη ψευδοστιβαδοποίηση και ενδοαυλική δημιουργία εκβλαστήσεων του αδενικού επιθηλίου. Το στρώμα μειώνεται στις περισσότερες περιοχές, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα οι αδένες να δίνουν την εικόνα κατανομής «back to back». Παρατηρείται ατυπία του αδενικού επιθηλίου. Μεγάλοι, στρογγυλοί πυρήνες, διαφορετικής πυκνότητας χρωματίνης, οι οποίοι περιβάλλονται από ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα με μειωμένο ποσό RNA. Η κυτταρική ατυπία είναι εμφανής⁵⁰.

Οι περισσότερες περιπτώσεις υπερπλασίας του ενδομητρίου είναι αποτέλεσμα του υψηλού επιπέδου των οιστρογόνων, σε συνδυασμό με ανεπαρκή επίπεδα της προγεστερόνης, η οποία ανήκει στην κατηγορία των ορμονών που εξουδετερώνουν συνήθως πολλαπλασιαστικές επιδράσεις των οιστρογόνων στο ενδομήτριο. Αυτό μπορεί να συμβεί σε διάφορες καταστάσεις, όπως είναι η παχυσαρκία, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και μετά από χρήση σκευασμάτων θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Η υπερπλασία του ενδομητρίου αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ή ακόμη και τη συνύπαρξη καρκίνου του ενδομητρίου. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση και η θεραπεία των γυναικών με τη διαταραχή αυτή⁵⁰. Όπως και οι άλλες υπερπλαστικές διαταραχές, έτσι και η υπερπλασία του ενδομητρίου αποτελεί αρχικά μια φυσιολογική αντίδραση του ενδομητρικού ιστού στην επίδραση των οιστρογόνων. Στις περιπτώσεις της απλής ή σύνθετης υπερπλασίας χωρίς ατυπία μόλις στο 1,6% των ασθενών φαίνεται ότι αναπτύσσουν καρκίνο. Αντίθετα το 22% των ασθενών με άτυπη υπερπλασία εμφανίζει καρκίνο ενδομητρίου⁵¹. Η διάγνωση της υπερπλασίας του ενδομητρίου μπορεί να γίνει με βιοψία του ενδομητρίου που γίνεται στο περιβάλλον του ιατρείου ή με διαγνωστική απόξεση της ενδομήτριας κοιλότητας. Η ένδειξη για να φτάσει η ασθενής στη διερεύνηση της πιθανής ενδομήτριας παθολογίας είναι η ανώμαλη ή δυσλειτουργική αιμορραγία. Κατόπιν, απαιτείται η πραγματοποίηση διακολπικού υπερήχου και διαγνωστικής υστεροσκόπησης, η οποία θα δώσει πληροφορίες σε πραγματικό χρόνο για την πιθανότητα εστιακής ή διάχυτης υπερπλασίας, ώστε η επεμβατική υστεροσκόπηση που

θα ακολουθήσει να οδηγήσει σε υπό άμεση όραση αφαίρεση της βλάβης και στην ιστολογική αξιολόγηση του υλικού.

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι η διάκριση των διαφόρων τύπων της υπερπλασίας μέχρι σήμερα λαμβάνει χώρα μόνο μετά από λήψη βιοπτικού υλικού. Σκοπός μας είναι η ανάδειξη ενός συστήματος που με την υστεροσκοπική εξέταση θα επιτρέπει τη διάκριση τουλάχιστον μεταξύ άτυπης και μη υπερπλασίας.

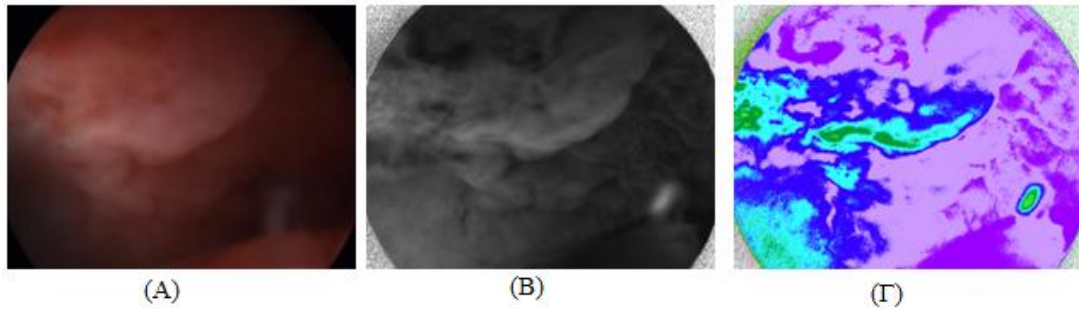
Κατά την υστεροσκοπική εξέταση δεν είναι απόλυτα σαφής η διάκριση των διαφόρων τύπων υπερπλασίας, αφού δεν υπάρχουν διαφοροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά για κάθε τύπο αυτής της κατηγορίας^{52,53}. Μέχρι σήμερα, η υπερπλασία υστεροσκοπικά διακρίνεται στη χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Η υπερπλασία χαμηλού κινδύνου χαρακτηρίζεται από αύξηση του πάχους του ενδομητρίου, μη ομοιόμορφη αναγέννηση του ενδομητρίου, αύξηση της αγγείωσης, παρουσία κυλινδρικού επιθηλίου και κυστικής διάταξης, παρουσία πολυποειδών σχηματισμών, περιοχές νέκρωσης και μη ομοιόμορφη παρουσία των αδενικών στομιών. Στην περίπτωση της υπερπλασίας υψηλού κινδύνου επικρατεί μεγάλη ποικιλομορφία των χαρακτηριστικών της υστεροσκοπικής εικόνας. Η αγγείωση είναι σαφής και αυξημένη σε σχέση με άλλες περιπτώσεις, ενώ παράλληλα εμφανίζονται πολυποειδείς σχηματισμοί. Το ενδομήτριο δίνει την εικόνα του «εγκεφάλου» με ανώμαλη επιφάνεια και τα αγγεία να παρουσιάζουν σπειροειδές σχήμα^{53,54}.

Με το νέο σύστημα υπερφασματικής υστεροσκόπησης παίρνουμε πληροφορίες για τις δομικές και λειτουργικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα. Έτσι μπορούμε να προσεγγίσουμε τους διαφορετικούς τύπους της υπερπλασίας. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν έξι ασθενείς με υπερπλασία. Τα χρώματα του υπερφασματικού χάρτη που κυριαρχούν στην περίπτωση αυτή είναι το ροζ-κόκκινο και κίτρινο. Σε μία όμως περίπτωση όπου η υστεροσκόπηση έδινε την ένδειξη για υπερπλασία ο φασματικός χάρτης εμφανίζεται με μωβ, μπλε. Τα χρώματα δηλαδή που κυριαρχούν στις περιπτώσεις φλεγμονής. Τελικά η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι όντως στην περίπτωση αυτή παρόλο που η υστεροσκόπηση έδειχνε υπερπλασία, πρόκειται για ενδομητρίτιδα, όπως ακριβώς υποδεικνύει και ο φασματικός χάρτης (Εικόνα 14.25).

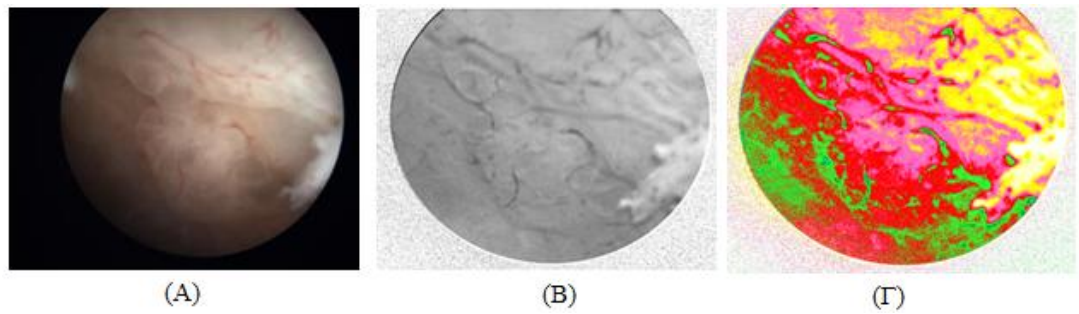
Στις εικόνες που ακολουθούν όπου Α αντιστοιχεί στην εικόνα της κλασικής υστεροσκόπησης, Β είναι η εικόνα της υπερφασματικής υστεροσκόπησης και Γ ο ψευδοχρωματικός χάρτης που προκύπτει.

Στην περίπτωση της σύνθετης άτυπης υπερπλασίας η ένδειξη για υστεροσκόπηση ήταν η υπερηχογραφική υποψία ενδομητρικού πολύποδα. Η υστεροσκόπηση έδειξε υπερπλασία και ο ψευδοχρωματικός χάρτης υπέδειξε κάποια παθολογία με πολύ συνδετικό ιστό (κόκκινο),

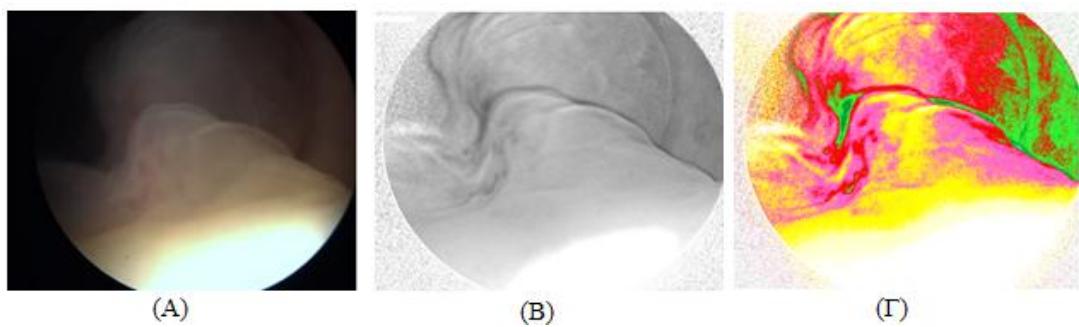
κάποιες περιοχές με φυσιολογικό ενδομήτριο(πράσινο), αλλά και ταυτόχρονα την παρουσία κυτταρικής ατυπίας (ροζ). Κατόπιν οπτικής βιοψίας, διαπιστώθηκε η παρουσία σύνθετης άτυπης υπερπλασίας (Εικόνα 14.26,27).



Εικόνα 14.25 Ενδομητρίτιδα



Εικόνα 14.26 Σύνθετη άτυπη υπερπλασία



Εικόνα 14.27 Σύνθετη άτυπη υπερπλασία

Στην προηγούμενη περίπτωση η ένδειξη για υστεροσκόπηση ήταν η ανώμαλη ενδομητρία αιμορραγία. Η υστεροσκόπηση έδινε την υποψία για υπερπλασία. Ο ψευδοχρωματικός χάρτης υπέδειξε φλεγμονή. Τελικά η βιοψία απέδειξε την παρουσία ενδομητρίτιδας.

Η θεραπεία της υπερπλασίας του ενδομητρίου είναι εξατομικευμένη, και μπορεί να περιλαμβάνει ορμονική θεραπεία, όπως την κυκλική ή συνεχή θεραπεία προγεστερόνης ή ακόμη και υστερεκτομία.

v. Αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου

Αποτελεί τον πιο συχνό καρκίνο του γεννητικού συστήματος και τον έβδομο σε συχνότητα καρκίνο του γυναικείου πληθυσμού⁵⁵. Η ακριβής αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη. Σε ποσοστό μικρότερο από 20% εμφανίζεται πριν από την εφηβεία, ενώ σε ποσοστό 5-10% έχει κάποια κληρονομικότητα⁵⁵. Πρόκειται για οιστρογονοεξαρτώμενο όγκο, οπότε οι γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες ή με όγκους που παράγουν οιστρογόνα αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου⁵⁶. Άλλοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η παχυσαρκία, η ατοκία και ασθενείς με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη^{57,58}.

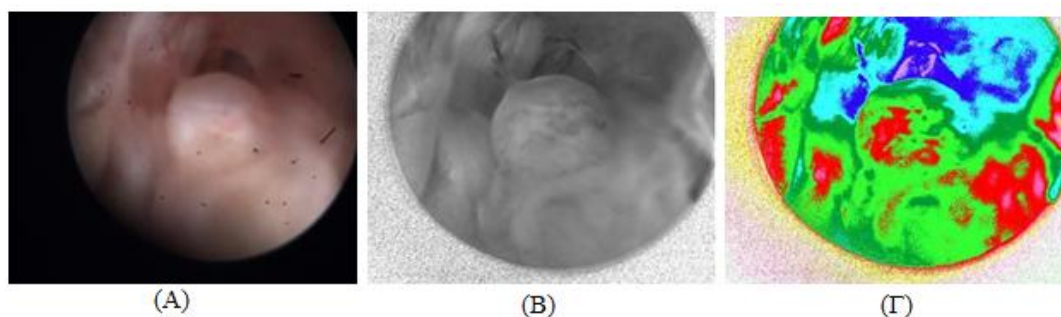
Υπάρχουν διάφοροι ογκογόνοι παράγοντες, οι οποίοι ενεργοποιούν την ογκογενετική διαδικασία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα καρκινικά κύτταρα να αποκτήσουν ένα είδος αυτονομίας και αυτοδιαχείρισης, επηρεάζοντας το μηχανισμό αγγειογένεσης και απόπτωσης⁵⁹⁻⁶⁷.

Πολλές φορές είναι δύσκολο να διαχωριστεί από την άτυπη υπερπλασία. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του είναι η θηλωματώδης εμφάνιση του ενδομητρίου, η έντονη ατυπία των αδένων, η οποία συσχετίζεται με ανοβλαστική αντίδραση του στρώματος και γενικότερα η εισβολή των αδένων στο στρώμα του ενδομητρίου. Μεταξύ των αδένων τις περισσότερες φορές υπάρχει πλήρης έλλειψη του στρώματος. Διακρίνεται στον τύπου I και II. Ο τύπος I έχει καλύτερη πρόγνωση, ενώ ο τύπος II που αποτελεί το 10% των περιπτώσεων και έχει χειρότερη πρόγνωση με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μεταστάσεων. Οι όγκοι αυτοί δε σχετίζονται με τα οιστρογόνα και είναι πιο συχνόι επί εδάφους ατροφίας. Οι κυτταρικοί πυρήνες είναι άτυποι και υπερχρωματικοί⁶⁸⁻⁷⁰.

Κατά την υστεροσκόπηση γυναικών με υποψία αδενοκαρκινώματος παρατηρείται ιδιαίτερη αύξηση του πάχους του ενδομητρίου. Επίσης, είναι πιθανόν να εντοπιστούν κυστικοί αδενικοί σχηματισμοί, συνυπάρχοντες ή μη με κυστική ατροφία. Κάποιες φορές, λιγότερο συχνά μπορεί επί εδάφους πολύποδα να αναπτυχθεί αδενοκαρκίνωμα, οπότε παρατηρούνται κυστικοί σχηματισμοί με πολυποειδή μορφολογία⁷¹.

Από το σύνολο των γυναικών που εξετάστηκαν δύο βρέθηκαν με αδενοκαρκίνωμα. Οι ασθενείς αυτές προσήλθαν στο ιατρείο με ένδειξη υστεροσκόπησης ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία. Από τον υπέρηχο που ακολούθησε διαπιστώθηκε αύξηση του πάχους του ενδομητρίου, ενώ η υστεροσκόπηση ανέδειξε εστιακές αλλοιώσεις. Στον ψευδοχρωματικός χάρτης που προέκυψε στην περιοχή της αλλοίωσης παρατηρείται πράσινο σκούρο και κόκκινο χρώμα (Εικόνα 14.28). Η εικόνα είναι όμοια με αυτή της άτυπης υπερπλασίας, η οποία όπως αναφέρθηκε έχει αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης σε καρκίνο του ενδομητρίου. Παρόλα αυτά είναι σαφές ότι απαιτούνται περισσότερα περιστατικά, ώστε να είναι δυνατή η ταυτοποίηση του ψευδοχρωματικού χάρτη της παθολογικής αυτής οντότητας.

Όπου Α είναι η εικόνα της κλασικής υστεροσκόπησης, Β η εικόνα της υπερφασματικής υστεροσκόπησης και Γ ο ψευδοχρωματικός χάρτης.



Εικόνα 14.28 Αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου

Η αντιμετώπιση του αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου είναι χειρουργική. Η καλή πρόγνωση των ασθενών απαιτεί γρήγορη κι έγκυρη διάγνωση.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται συνοπτικά τα αποτελέσματα της μελέτης των περιπτώσεων ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας με τη χρήση της υπερφασματικής υστεροσκόπησης (Πίνακας 14.2).

Πίνακας 14.2 Αποτελέσματα περιπτώσεων AUB.

AUB	<u>Χαρακτηριστικά</u>	
	Υστεροσκοπική εικόνα	Ψευδοχρωματικός χάρτης
Μη λειτουργικός ενδομητρικός πολύποδας	Επάρματα του ενδομητρίου	Επικρατές χρώμα: Κίτρινο, κόκκινο
Λειτουργικός ενδομητρικός πολύποδας	Επάρματα του ενδομητρίου	Επικρατές χρώμα: Μωβ και σκούρο πράσινο

AUB	<u>Χαρακτηριστικά</u>	
	Υστεροσκοπική εικόνα	Ψευδοχρωματικός χάρτης
Υποβλεννογόνιο ινομύωμα	Η επιφάνεια των ινομωμάτων είναι λευκωπή και διαπερνάται από ένα ή περισσότερα αγγεία	Επικρατές χρώμα: Κόκκινο-Κίτρινο
Ενδομητρίτιδα	Αυξημένη αγγείωση , εικόνα συμβατή με μικροπολυποδίαση, πάχυνση και οίδημα του ενδομητρίου	Επικρατές χρώμα: Έντονο μωβ-μπλε
Σύνθετη άτυπη υπερπλασία	Πολυποειδείς σχηματισμοί, περιοχές νέκρωσης και μη ομοιόμορφη παρουσία των αδενικών στομίων	Επικρατές χρώμα: Κόκκινο-ροζ και κίτρινο
Σύνθετη υπερπλασία χωρίς ατυπία	Αύξηση του πάχους του ενδομητρίου, μη ομοιόμορφη αναγέννηση του ενδομητρίου, αύξηση της αγγείωσης	Επικρατές χρώμα: Μωβ-μπλε
Αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου	Κυστικοί αδενικοί σχηματισμοί, συνυπάρχοντες ή μη με κυστική ατροφία	Μεγάλη ποικιλία χρωμάτων

Βιβλιογραφία

1. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings, A practical Approach: Mazur MT, Kurman RJ, 2nd edition, Springer, 2004, United States of America
2. Gynecologic Pathology: Nucci MR, Oliva E, 1st edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2009, China
3. Atlas of endometrial Histopathology, Dallenbach- Hellweg G, Schmidt D, Dallenbach F, 3rd edition, Springer, 2010, Verlag Berlin Heidelberg .
4. Iha T, Shen H, Kanazawa K. Hysteroscopy to detect Stage IA well-differentiated endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003;82(4):378-84

5. Masamoto H, Nakama K, Kanazawa K. Hysteroscopic appearance of the mid-secretory endometrium: relationship to early phase pregnancy outcome after implantation. *Human Reproduction* 2000;15(10):2112-8
6. Zola FE, Nogueira AA, Andrade JM et al. Hysteroscopic appearance of malignant and benign endometrial lesions:a case- control study. *Arch Gynecol Obst*,2007;275:49-52
7. Zaino R, Novotney D, Ireland D et al. Dating the endometrial biopsy: A re-evaluation. *Mod Pathol* 2003;16:216A
8. Duggan MA, Brashert P, Ostor A et al. The accuracy and interobserver reproducibility of endometrial dating. *Pathology* 2001;33:292-97
9. Lessey BA, Castelbaum AJ, Wolf L et al. Use of integrins to date the endometrium. *Fertil Steril* 2000;73:779-87
10. Ordi J, Creus M, Ferre B et al. Midluteal endometrial biopsy and alphavbeta3 integrin expression in the evaluation of the endometrium in infertility: implications for fecundity. *Int Gynecol Pathol* 2002;21:231-8
11. Dubowy RL, Feinberg RF, Keefe DL et al. Improved endometrial assessment using cyclin E and p27. *Fertil Steril* 2003;80:146-56
12. Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium. *Mod Pathol* 2000;13:285-94
13. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Baltimore:Lippincott Williams & Wilkins;1999
14. Ronett BM, Kurman RJ. Precursor lesion of endometrial carcinoma. In :Kurman R, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 5th ed. New York:Springer-Verlag;2002:467-500
15. Buckley CH, Fox H. *Biopsy pathology of the endometrium*. 2nd ed. London:Arnold, 2002
16. Mutter GL, Ferenczy A. Anatomy and histology of the uterine corpus. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 5th ed. New York: Springer – Verlag;2002

17. Kim KR, Lee YH, Ro JY. Nodular histiocytic hyperplasia of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:141-6
18. Sherman ME, Mazur MT, Kurman RJ. Benign diseases of the endometrium. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 5th ed. New York: Springer –Verlag;2002
19. Review Robbins and Cotran Atlas of pathology. Edward C. Klatt. Eds. Saunders Elsevier. 2nd ed. China, 2009: 301-3.
20. Pathology: A color Atlas. Damjanov MD Phd and James Linder Md. Eds Mosby. 1st ed. Endland, 1999:265-72
21. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings, a practical approach. Mazur MT, Kurman RJ. Eds Springer. 2nd ed. United States 2004
22. Bourne T, Hamberger L, Hahlin M et al. Ultrasound in gynecology: endometrium. *Int J Gyn & Obst*, 1997; Nov:115-27
23. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E et al. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 Sep-Oct;18:569-81.
24. Silberstein T, Saphier O, van Voorhis BJ Endometrial polyps in reproductive-age fertile and infertile women. *Isr Med Assoc J*. 2006 Mar;8(3):192-5.
25. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116:1197-205.
26. Mbatsogo BA, Le Bouëdec G, Michy T et al. Endometrial cancers arising in polyps associated with tamoxifen use. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005 Dec;33(12):975-9
27. Review Robbins and Cotran Atlas of pathology. Edward C. Klatt. Eds. Saunders Elsevier. 2nd ed. China, 2009: 301-3.
28. Pathology: A color Atlas. Damjanov MD Phd and James Linder Md. Eds Mosby. 1st ed. Endland, 1999:265-72
29. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings, a practical approach. Mazur MT, Kurman RJ. Eds Springer. 2nd ed. United States 2004

30. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2010 Aug;25:1959-65
31. Maia H Jr, Casoy J, Pimentel K et al. Effect of oral contraceptives on vascular endothelial growth factor, Cox-2 and aromatase expression in the endometrium of uteri affected by myomas and associated pathologies. *Contraception.* 2008 Dec;78(6):479-85
32. Carey ET, El-Nashar SA, Hopkins MR et al. Pathologic characteristics of hysterectomy specimens in women undergoing hysterectomy after global endometrial ablation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 Jan-Feb;18:96-9.
33. Di Spiezio Sardo A, Bettocchi S, Spinelli M et al. Review of new office-based hysteroscopic procedures 2003-2009. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010 Jul-Aug;17:436-48
34. Ozturk E, Ugur MG, Balat O et al. An analysis of hysteroscopy experience over a seven-year period. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2010;37(2):150-1.
35. Manual of hysteroscopy, diagnostic, operative and office hysteroscopy. Mencaglia L, Albuquerque Neto LC, Alvarez AA. Eds Tuttlingen. 1st ed. Germany 2011
36. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril.* 2007 Aug;88:255-71
37. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010 Jan-Feb;16:1-11.
38. Manual of hysteroscopy, diagnostic, operative and office hysteroscopy. Mencaglia L, Albuquerque Neto LC, Alvarez AA. Eds Tuttlingen. 1st ed. Germany 2011.
39. Review Robbins and Cotran Atlas of pathology. Edward C. Klatt. Eds. Saunders Elsevier. 2nd ed. China, 2009: 301-3.
40. Pathology: A color Atlas. Damjanov MD Phd and James Linder Md. Eds Mosby. 1st ed. Endland, 1999:265-72
41. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings, a practical approach. Mazur MT, Kurman RJ. Eds Springer. 2nd ed. United States 2004

42. Kasius JC, Broekmans FJ The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod.* 2012 Jan;27:153-8
43. Manual of hysteroscopy, diagnostic, operative and office hysteroscopy. Mencaglia L, Albuquerque Neto LC, Alvarez AA. Eds Tuttingen. 1st ed. Germany 2011
44. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K et al. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Apr;155:217-20.
45. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril.* 2008 Mar;89:677-84
46. Review Robbins and Cotran Atlas of pathology. Edward C. Klatt. Eds. Saunders Elsevier. 2nd ed. China, 2009: 301-3.
47. Pathology: A color Atlas. Damjanov MD Phd and James Linder Md. Eds Mosby. 1st ed. Endland, 1999:265-72
48. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings, a practical approach. Mazur MT, Kurman RJ. Eds Springer. 2nd ed. United States 2004
49. Buttini MJ, Jordan SJ, Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009 Jun;49:316-22
50. Gültekin M, Dogan NU, Aksan G et al. Management of endometrial hyperplasia. *Minerva Ginecol.* 2010 Oct;62:433-45
51. La Sala G, Blasi I, Gallinelli A et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography and transvaginal sonography as compared with hysteroscopy and endometrial biopsy: a prospective study. *Minerva Ginecol.* 2011 Oct;63:421-7
52. Vasile C, Piazza M. Accuracy of office hysteroscopy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30(4):223-5.
53. Lasmar RB, Barrozo PR, de Oliveira MA et al. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006 Sep-Oct;13:409-12.

54. Garuti G, Cellani F, Garzia D et al. Accuracy of hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia: a retrospective study of 323 patients. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005 May-Jun;12:247-53
55. Engelsen IB, Akslen LA, Salvesen HB. Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS.* 2009 Oct;117:693-707.
56. Amant F, Moerman P, Neven P et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491–505.
57. Weiderpass E, Persson I, Adami HO et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000;11:185–92.
58. Neven P, Vergote I. Should tamoxifen users be screened for endometrial lesions? *Lancet* 1998;351:155–7.
59. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004;10:789–99.
60. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catusus L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology* 2007;39:72–87.
61. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* 2004;444:213–23.
62. Enomoto T, Inoue M, Perantoni AO et al. K-ras activation in neoplasms of the human female reproductive tract. *Cancer Res* 1990;50:6139–45.
63. Caduff RF, Johnston CM, Frank TS. Mutations of the Ki-ras oncogene in carcinoma of the endometrium. *Am J Pathol* 1995;146:182–8.
64. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129–39.
65. Cully M, You H, Levine AJ, Mak TW et al. Molecular characteristics and risk factors in endometrial cancer: what are the treatment and preventative strategies? *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Oct;20:1207-16
66. Arafa M, Somja J, Dehan P et al. Current concepts in the pathology and epigenetics of endometrial carcinoma. *Pathology.* 2010 Dec;42(7):613-7.

67. Fowler W, Mutch D. Management of endometrial cancer. *Womens Health (Lond Engl)*. 2008 Sep;4:479-89.
68. Review Robbins and Cotran Atlas of pathology. Edward C. Klatt. Eds. Saunders Elsevier. 2nd ed. China, 2009: 301-3.
69. Pathology: A color Atlas. Damjanov MD Phd and James Linder Md. Eds Mosby. 1st ed. Endland, 1999:265-72
70. Diagnosis of endometrial biopsies and curetings, a practical approach. Mazur MT, Kurman RJ. Eds Springer. 2nd ed. United States 2004
71. Manual of hysteroscopy, diagnostic, operative and office hysteroscopy. Mencaglia L, Albuquerque Neto LC, Alvarez AA. Eds Tuttlingen. 1st ed. Germany 2011

15.Συμπεράσματα

Η υστεροσκόπηση αποτελεί σήμερα μία εξέταση πρώτης γραμμής για τη μελέτη της ενδομητρικής κοιλότητας. Αν και είναι πολύ παλιά μέθοδος, μόλις τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί η σημαντικότητά της στη μελέτη της ενδομητρικής κοιλότητας¹. Με τη διάταση της μήτρας που προϋποθέτει, επιτρέπει την πανοραμική επισκόπηση του εσωτερικού της μήτρας και της πιθανής ενδομήτριας παθολογίας. Η μέθοδος αυτή μπορεί να είναι μόνο διαγνωστική, οπότε λαμβάνει χώρα σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου², επεμβατική ή και ταυτόχρονα διαγνωστική και επεμβατική³.

Οι κύριες ενδείξεις της υστεροσκόπησης συνοψίζονται στην ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία και την υπογονιμότητα⁴. Ασθενείς με υπογονιμότητα πριν περάσουν σε οποιαδήποτε μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι απαραίτητο να προηγηθεί διαγνωστική υστεροσκόπηση, για πιθανή διερεύνηση πιθανής ανωμαλίας διάπλασης της μήτρας^{5,6}. Η διαγνωστική υστεροσκόπηση δεν απαιτεί τη χρήση παυσίπνου ή κάποιου είδους αναλγησίας^{7,8}.

Η υστεροσκόπηση, όμως, δεν είναι η απόλυτη διαγνωστική μέθοδος. Σίγουρα παρέχει αναγνωρισμένες και αποδεκτές κλινικές δυνατότητες, με κυρίαρχη την άμεση οπτική απεικόνιση του ενδοτραχήλου και της ενδομήτριας κοιλότητας. Συμπληρώνει την υπερηχογραφία, αναγνωρίζει συνυπάρχουσα παθολογία, διαγιγνώσκει ανεπαίσθητες αλλοιώσεις που διαφεύγουν άλλων μεθόδων και, τέλος, διαγιγνώσκει επέκταση του αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου στον ενδοτράχηλο, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες στον παθολογοανατόμο και στο θεράποντα.

Η υστεροσκόπηση αναγνωρίζεται σήμερα διεθνώς για τις κλινικές της δυνατότητες. Η βελτίωση της διαγνωστικής εγκυρότητάς της, όμως, αποτελεί ερευνητικό πεδίο αρκετών υστεροσκόπων. Όπως κάθε κλινική μακροσκοπική μέθοδος, έχει και τους περιορισμούς της. Τα αποτελέσματα επηρεάζονται από την εμπειρία, την υποκειμενικότητα του υστεροσκόπου, καθώς και από τις οπτικές ιδιότητες των υπαρχόντων υστεροσκοπίων και των πηγών φωτισμού.

Το τεχνικό υπόβαθρο της συμβατικής υστεροσκόπησης έχει σίγουρα μειονεκτήματα. Το ανακλώμενο λευκό φως ανιχνεύεται από το υστεροσκοπικό σύστημα. Το φάσμα, όμως, του ανακλώμενου φωτός διαφέρει από το φάσμα του εκπεμπόμενου φωτός. Η σύνθεση του φάσματος επηρεάζεται από τη δομή των ιστών και τη ροή του αίματος. Η συμβατική

υστεροσκόπηση αναγνωρίζει αλλοιώσεις της επιφανειακής στιβάδας του ενδομητρίου. Εκτός όμως από τα τεχνικά μειονεκτήματα υπάρχουν και κλινικά υστεροσκοπικά όρια. Οι εστιακές (προ-) καρκινικές αλλοιώσεις σε (δυσ)λειτουργικό ενδομήτριο με πολυποειδή μορφολογία είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν μακροσκοπικά και, επίσης, είναι δύσκολο να επιλεγούν οι ύποπτες περιοχές για οπτικά κατευθυνόμενη βιοψία. Η πιθανή επίλυση του παραπάνω υστεροσκοπικού διαγνωστικού ορίου, πιθανά προκύπτει από τη μείωση της υποκειμενικότητας του υστεροσκόπου, την καλύτερη απεικόνιση των υπό έλεγχο περιοχών σε πραγματικό χρόνο (real time), την εκτίμηση της αγγείωσης, καθώς και από τον έλεγχο και προσδιορισμό των οπτικών ιδιοτήτων των αλλοιώσεων.

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολλές και διαφορετικές προσπάθειες βελτίωσης της υστεροσκοπικής μεθόδου, οι οποίες αποσκοπούν στη μείωση της υποκειμενικότητας του υστεροσκόπου και στην αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας της μεθόδου. Οι περισσότερες από αυτές επικεντρώνονται στη βελτίωση της απεικονιστικής ικανότητας των διαφόρων καμερών και στην εκ νέου μελέτη και επεξεργασία της φωτογραφίας ή των βίντεο της εξέτασης⁹⁻¹³. Το μειονέκτημα των προαναφερόμενων μεθόδων είναι ότι επιτρέπουν την απεικόνιση των επιφανειακών στιβάδων του ενδομητρίου. Για το λόγο αυτό, οι νέες πληροφορίες είναι σαφώς λιγότερες σε σχέση με την εφαρμογή της υπερφασματοσκόπησης στην υστεροσκόπηση. Η υπερφασματική υστεροσκόπηση αντίθετα μπορεί και μελετά το ενδομήτριο σε μεγαλύτερο βάθος¹⁴. Επιπλέον, με την εφαρμογή της υπερφασματοσκόπησης στην υστεροσκόπηση είναι δυνατή η μελέτη των μικροδομικών αλλαγών του ενδομητρίου¹⁴, γεγονός το οποίο εξαρτάται από τη αντίδραση των ιστών σε διάφορα μήκη κύματος του φωτός.

Επιπλέον, η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ποσοτικοποίηση της πληροφορίας και κατά συνέπεια τη βελτίωση της αντικειμενικότητάς της με τη εξαγωγή του ψευδοχρωματικού χάρτη¹⁵. Έτσι, ανάλογα με την ποιότητα των ιστών έχουν οριστεί αντίστοιχα χρώματα, τα οποία αντικατοπτρίζουν πλέον την ποιότητα των ιστών και αποτελούν ένα μη υποκειμενικό δείκτη της διαγνωστικής υστεροσκόπησης. Το γεγονός αυτό διευκολύνει ακόμη περισσότερο το διαγνωστικό ρόλο της υστεροσκόπησης, αφού ακόμη και λιγότερο έμπειροι υστεροσκόποι θα μπορούν πλέον να είναι σίγουροι για αυτό που βλέπουν και να μειώνεται έτσι η πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης.

Μέχρι σήμερα, η υπερφασματοσκόπηση δεν έχει εφαρμοστεί στην απεικόνιση της ενδομητριας κοιλότητας. Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη προσπάθεια εφαρμογής της μεθόδου στην υστεροσκόπηση. Για το λόγο αυτό κατασκευάστηκε ένα τελείως καινούριος υστεροσκοπικός εξοπλισμός, με μια νέα πηγή φωτισμού. Η κατασκευή αυτή σε πρώτη φάση

ήταν δαπανηρή και χρονοβόρα, αφού αν και υπήρχε τεχνογνωσία ήταν δύσκολη η εφαρμογή της στο υστεροσκόπιο. Παρόλα αυτά, έχει κατασκευαστεί εξαρχής ένα υστεροσκόπιο, το οποίο είναι όμοιο με το κλασικό, με τη διαφορά ότι είναι ελαφρώς πιο βαριά η κάμερα. Κατά τα άλλα το υστεροσκόπιο που προσαρμόζεται στην άκρη της νέας αυτής κάμερας είναι ακριβώς το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιείται στην κλασική υστεροσκόπηση. Κατά συνέπεια γίνεται αντιληπτό ότι η νέα αυτή μέθοδος είναι μη επεμβατική, δεν είναι πιο επώδυνη από ό,τι η κλασική υστεροσκόπηση, οπότε είναι το ίδιο ανεκτή από τις ασθενείς. Έτσι, δεν απαιτεί μελέτες που να αφορούν στην καλή ή μη ανεκτικότητα της από τις ασθενείς, αλλά μπορεί να εφαρμοστεί σύμφωνα με τα υπάρχοντα πρότυπα και τεχνικές υστεροσκόπησης. Στο σημείο αυτό είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι η εφαρμογή της μεθόδου δεν απαιτεί ειδικές γνώσεις από το χειριστή, παρά μόνο τις βασικές γνώσεις και τις ικανότητες που απαιτούνται για την πραγματοποίηση της κλασικής υστεροσκόπησης.

Το νέο αυτό σύστημα υστεροσκόπησης αναγνωρίζει με διαγνωστική ακρίβεια 100% την παρουσία ή μη κάποιας ενδομήτριας παθολογίας. Επιπλέον, προσφέρει περισσότερες πληροφορίες για τις λεπτομέρειες των ιστών, κυρίως όσον αφορά την απεικόνιση των αγγείων και την υφή των χαρακτηριστικών των διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Έτσι, η εικόνα που προκύπτει δίνει την εντύπωση της αναγνώρισης του βάθους και των σαφών ορίων της βλάβης, γεγονός το οποίο γίνεται με περισσότερες λεπτομέρειες σε σχέση με την κλασική υστεροσκόπηση ή και τις άλλες καινοτόμες προσπάθειες που έχουν πραγματοποιηθεί⁹⁻¹⁵.

Πιο ειδικά, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της κλασικής υστεροσκόπησης όσον αφορά τη μελέτη των ενδομητρικών πολυπόδων είναι 91% και 94% αντίστοιχα. Όπως είναι αναμενόμενα τα ποσοστά είναι ιδιαίτερος υψηλά. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν μικρότερα ποσοστά, ανάλογα με την ικανότητα και την εμπειρία του υστεροσκόπου¹⁶⁻¹⁹. Στη βιβλιογραφία επικρατεί πολύ μεγάλη ετερογένεια στη δομή των μελετών της διαγνωστικής υστεροσκόπησης, τόσο στο σχεδιασμό, όσο και στη μελέτη και αιτιολόγηση των αποτελεσμάτων, γεγονός το οποίο απορρέει από την υποκειμενικότητα της μεθόδου. Η υπερφασματική υστεροσκόπηση έχει αντίστοιχη ευαισθησία και ειδικότητα, με ελαφρώς μειωμένη την ειδικότητα, όσον αφορά τη μελέτη των ενδομητρικών πολυπόδων. Επιπλέον, η μέθοδος αυτή προσφέρει πληροφορίες για την ποιότητα και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους. Κατά συνέπεια, η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου αυξάνεται. Η κλασική υστεροσκόπηση μπορεί μόνο να αναγνωρίσει την ενδομήτρια παθολογία, χωρίς να προσφέρει πληροφορίες σε επίπεδο ποιότητας ιστών. Έτσι, λοιπόν, η υπερφασματική υστεροσκόπηση έχει σαφώς πλεονέκτημα όσον αφορά στην εκτίμηση των

δομικών χαρακτηριστικών των ιστών. Χωρίς να αντικαθιστά την ιστολογία, η οποία αποτελεί το χρυσό κανόνα στη διαγνωστική προσέγγιση της ενδομητρικής παθολογίας, δίνει για πρώτη φορά περισσότερες πληροφορίες για τις δομικές και λειτουργικές διαφοροποιήσεις των ιστών. Αυτό έχει μεγάλη σημασία στην κλινική πράξη, αφού ο υστεροσκόπος ανεξάρτητα από την εμπειρία του συλλέγει δεδομένα, τα οποία συμβάλλουν στην καλύτερη και πιο πρώιμη διαχείριση των περιστατικών.

Η υπερφασματική υστεροσκόπηση εκτός των άλλων έχει και μειονεκτήματα. Πρόκειται για μία μέθοδο που επιτρέπει την άμεση εκτέλεση της διαγνωστικής υστεροσκόπησης, με απώτερο σκοπό τη λήψη του ψευδοχρωματικού χάρτη. Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε, προκειμένου να προκύψει ο ψευδοχρωματικός χάρτης, είναι απαραίτητο το πέρας κάποιου χρονικού διαστήματος, αφού δεν μπορεί να διαμορφωθεί σε πραγματικό χρόνο. Οι διαγνωστικές υστεροσκοπήσεις λαμβάνουν χώρα, οι εικόνες συλλέγονται και στη συνέχεια επεξεργάζονται, οπότε και προκύπτει ο προαναφερόμενος χάρτης, που ποσοτικοποιεί την πληροφορία. Έτσι, ο υστεροσκόπος χρειάζεται χρόνο προκειμένου να πάρει κάποια απόφαση σχετικά με τη διαγνωστική προσέγγιση της ασθενούς. Ένας από τους σκοπούς της βιοϊατρικής είναι η βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων και η δυνατότητα λήψης οπτικών βιοψιών. Εφόσον, η επιπλέον πληροφορία δεν είναι δυνατό να προσφερθεί σε πραγματικό χρόνο, δεν είναι δυνατή η λήψη οπτικής βιοψίας σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου. Με τον τρόπο αυτό η υπερφασματική υστεροσκόπηση, όπως γίνεται σήμερα, αν και προσφέρει περισσότερες πληροφορίες, υστερεί κατά την κλινική πράξη.

Στην πρώτη αυτή πιλοτική μελέτη της υπερφασματικής υστεροσκόπησης συμμετείχαν 114 ασθενείς. Δέκα ασθενείς υστεροσκοπήθηκαν σε διαφορετικές φάσεις του καταμήνιου κύκλου προκειμένου να μελετηθούν τα χαρακτηριστικά του ενδομητρίου. Στις μισές περίπου περιπτώσεις παρατηρήθηκε αστοχία υλικού, αφού η ποιότητα των υστεροσκοπικών εικόνων δεν ήταν ικανή για την εξαγωγή του ψευδοχρωματικού χάρτη. Αυτό έγινε κυρίως στην αρχή της μελέτης, μέχρι να προτυποποιηθεί η μέθοδος και τα επιμέρους χαρακτηριστικά της. Κατά συνέπεια είναι εμφανής η αδυναμία της γενίκευσης των αποτελεσμάτων που προκύπτουν, λόγω του μικρού αριθμού του δείγματος που συμμετείχε.

Η μελέτη αυτή αποτελεί την απαρχή μιας πρωτότυπης ερευνητικής δουλειάς, η οποία επικεντρώνεται στη χρήση της υπερφασματικής υστεροσκόπησης για πρώτη φορά στη μελέτη της ενδομητρικής κοιλότητας. Πρωταρχικός σκοπός της είναι να αποδείξει ότι η μέθοδος είναι δυνατό να εφαρμοστεί στην κλινική πράξη, προσφέροντας πληροφορίες για τις δομικές και λειτουργικές διαφοροποιήσεις των ιστών, ανάλογα με την ποιότητά τους. Για να επιτευχθεί αυτό απαραίτητη προϋπόθεση είναι η αύξηση του αριθμού των ασθενών που

μελετώνται ανά κατηγορία. Αυτό θα αυξήσει το στατιστικό δείγμα και θα συμβάλει στη βελτίωση της αξιοπιστίας της μεθόδου. Πολύ σημαντικός παράγοντας προς την κατεύθυνση αυτή θα ήταν ο σχεδιασμός και η πραγματοποίηση πολυκεντρικής μελέτης, με τη συμμετοχή πολλών διαφορετικών κέντρων υστεροσκόπησης, καθένα από τα οποία θα προσέφερε τη δική του εμπειρία και γνώμη περί της εξέλιξης και μελλοντικής χρήσης της μεθόδου αυτής. Στο πλαίσιο της μελλοντικής δουλειάς είναι απαραίτητο να επιλυθεί το πρόβλημα της χρονικής καθυστέρησης της διαμόρφωσης του ψευδοχρωματικού χάρτη. Ένα από τα επόμενα ερευνητικά βήματα είναι η εξαγωγή του χάρτη σε πραγματικό χρόνο. Με τον τρόπο αυτό, θα είναι δυνατή η λήψη οπτικών βιοψιών σε πραγματικό χρόνο και σε επίπεδο εξωτερικού ιατρού από τις αντίστοιχες περιοχές ενδιαφέροντος ανάλογα με τα αποτελέσματα. Το γεγονός αυτό θα συνέβαλε στη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας της υστεροσκόπησης σε συνδυασμό πάντα με την ιστολογία, καθώς και στη μείωση της υποκειμενικότητας της υστεροσκόπησης μέσω της ποσοτικοποίησης της πληροφορίας που προσφέρει η νέα αυτή μέθοδος.

Όπως κάθε νέα ερευνητική προσπάθεια έτσι κι αυτή απαιτεί συνεχή μελέτη και προβληματισμό. Τα χαρακτηριστικά αυτά εξελίσσουν τη έρευνα και συμβάλλουν στην επίλυση των ερωτημάτων που ανακύπτουν κατά την εφαρμογή νέων μεθόδων. Όλοι οι ερευνητές δε θα πρέπει να ξεχνούν ότι η πραγματικότητα δεν είναι πάντα αυτή που φαίνεται, αλλά θα πρέπει να αναζητούν νέες οπτικές επεξεργασίας των δεδομένων. Η προσπάθεια είναι συνεχής και επίπονη. Παρόλα αυτά σημασία έχει η ηθική ικανοποίηση που προσφέρει το ταξίδι για την κατάκτηση της γνώσης.

Βιβλιογραφία

1. Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):168-76
2. Di Spiezio Sardo A, Bettocchi S, Spinelli M et al. Review of new office-based hysteroscopic procedures 2003-2009. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010 Jul-Aug;17:436-48
3. Kuzel D, Tóth D, Hrazdírová L et al. Office hysteroscopy--state of the art. *Ceska Gynekol.* 2006 May;71:220-5
4. Torre A, Pouly JL, Wainer B. Anatomic evaluation of the female of the infertile couple]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2010 Dec;3:34-44.

5. El-Toukhy T, Sunkara SK, Coomarasamy A et al. Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2008 May;16:712-9
6. Souza CA, Schmitz C, Genro VK et al. Office hysteroscopy study in consecutive miscarriage patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2011 Aug;57:397-401.
7. Cicinelli E. Hysteroscopy without anesthesia: review of recent literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Nov-Dec;17:703-8
8. Ahmad G, Attarbashi S, O'Flynn H et al. Pain relief in office gynaecology: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Mar;155:3-13.
9. Plataniotis KN, Venetsanopoulos AN. Color image processing and applications. Springer Verlag Berlin.2000, Grossberg MD, Nayar SK. Modelling the space of camera response functions. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*.2004;26:1272-1282
10. Neofytou MS, Tanos V, Pattichis MS, Pattichis CS, Kyriacou EC, Koutsouris DD. A standardised protocol for texture feature analysis of endoscopic images in gynecological cancer. *Biomed Eng Online*. 2007;6:44.
11. Neofytou MS, Tanos V, Pattichis MS, Kyriacou EC, Pattichis CS, Schizas CN. Color Multiscale texture classification of hysteroscopy images of the endometrium. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*.2008;2008:1226-1229
12. Neofytou MS, Tanos V, Pattichis MS, Pattichis CS, Kyriacou EC, Koutsouris D. A standardised protocol for texture feature analysis of endoscopic images in gynecological cancer. *Biomed Eng Online*. 2007;6:44
13. Somani BK, Moseley H, Eljamel MS, Nabi G, Kata SG. Photodynamic diagnosis (PDD) for upper urinary tract transitional cell carcinoma (UT-TCC): evolution of a new technique.
14. Balas C. Review of biomedical optical imaging –a powerful, non-invasive, non-ionizing technology for improving in vivo diagnosis. *Meas. Sci. Technol*. 20 (2009)
15. Soutter WP, Diakomanolis E, Lyons D et al. Dynamic Spectral Imaging: Improving Colposcopy. *Clin Cancer Res* 2009;15:1814-1820.

16. Angioni S, Loddo A, Milano F et al. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 Jan-Feb;15:87-91
17. Garuti G, Sambruni I, Colonnelli M et al. Accuracy of Hysteroscopy in Predicting Histopathology of Endometrium in 1500 Women. *J Am Ass Gyn Lap* 2001 May;8:207-14
18. Deckardt R, Lueken RP, Gallinat A et al. Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002 Aug;9:277-82.
19. Lasmar RB, Barrozo PRM, Oliveira MAP et al. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J Min Inv Gyn* 2006; 13: 409–412.

Περίληψη

Η υστεροσκόπηση αποτελεί μέθοδο μελέτης και διάγνωσης της ενδομητρικής κοιλότητας και του ενδοτραχήλου υπό άμεση όραση κατόπιν διάτασης. Σήμερα, η υστεροσκόπηση, σε συνδυασμό με τη λήψη βιοπτικού υλικού, αποτελεί το χρυσό κανόνα στη μελέτη της κοιλότητας του ενδομητρίου. Παρόλα αυτά, έχει κάποια όρια, όσον αφορά τον εξολπισμό, το μέσο διάτασης, αλλά και την υποκειμενικότητα του υστεροσκόπου. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η δημιουργία μιας νέας μεθόδου υστεροσκόπησης, η οποία θα είναι προσιτή στο γυναικολόγο, θα ποσοτικοποιεί το αποτέλεσμα και θα αυξήσει τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου. Για να επιτευχθεί αυτό, χρησιμοποιείται για πρώτη φορά στη μελέτη του ενδομητρίου η υπερφασματική απεικόνιση. Τα συστήματα υπερφασματικής απεικόνισης επιτρέπουν τη λήψη διαδοχικών εικόνων μίας περιοχής σε 30-100 διαφορετικές περιοχές του οπτικού φάσματος, με αποτέλεσμα την αύξηση της λήψης της πληροφορίας, ανάλογα με τις μικροδομικές μεταβολές του ιστού. Στη μελέτη συμμετέχουν γυναίκες με ένδειξη ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία και διερεύνηση της υπογονιμότητας. Μετά τη λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού και την καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών, οι γυναίκες υποβάλλονται σε διακολπικό υπερηχογράφημα και υπερφασματική υστεροσκόπηση. Οι εικόνες αποθηκεύονται και στη συνέχεια επεξεργάζονται, οπότε και προκύπτει ο ψευδοχρωματικός χάρτης. Αυτός αποτελείται από χρώματα ανάλογα με τις οπτικές ιδιότητες του ιστού, ενώ μπορεί και υπερτίθεται στις εικόνες της κλασικής υστεροσκόπησης οριοθετώντας έτσι τη βλάβη. Τέλος, λαμβάνονται βιοψίες από τις περιοχές ενδιαφέροντος και συγκρίνονται τα ιστολογικά δεδομένα με την εικόνα της υπερφασματικής υστεροσκόπησης και τον ψευδοχρωματικό χάρτη. Στις γυναίκες που δεν ανευρέθηκε κάποια παθολογία επαναλήφθηκε η υστεροσκόπηση κατόπιν συγκατάθεσής τους άλλες τέσσερις φορές, στις αντίστοιχες φάσεις του κύκλου. Ως αποτέλεσμα ήταν η λήξη ψευδοχρωματικών χαρτών ειδικών για κάθε φάση του κύκλου, αλλά και για τις παθολογικές καταστάσεις του ενδομητρίου (ενδομητρικοί πολύποδες, υποβλεννογόνια ινομώματα, ενδομητρίτιδα, υπερπλασία και καρκίνος του ενδομητρίου). Με τον τρόπο αυτό ποσοτικοποιείται το αποτέλεσμα της υστεροσκόπησης και μειώνεται η υποκειμενικότητα της μεθόδου. Η μελέτη αυτή αποτελεί μία πρώτη προσπάθεια εφαρμογής της υπερφασματικής υστεροσκόπησης στην κλινική πράξη και της λήψης των ψευδοχρωματικών χαρτών, ανάλογα με τα μικροδομικά χαρακτηριστικά των ιστών και τις οπτικές τους ιδιότητες. Παρόλα αυτά, είναι απαραίτητη η διεύρυνση του πληθυσμού μελέτης και η λήψη του ψευδοχρωματικού χάρτη σε πραγματικό χρόνο, ώστε να είναι δυνατή η ολοκλήρωση της διαγνωστικής αυτής εξέτασης σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου και σε πραγματικές συνθήκες που υποβοηθούν τον υστεροσκόπο.

Abstract in English

Hysteroscopy is a method of the study and diagnosis of the endometrial cavity and endocervix, under direct vision after dilatation. Hysteroscopy, combined with optical biopsies is the golden standard in studying the endometrial cavity, however, it has a few limitations with respect to equipment used, the dilatation medium used and the subjectivity of the hysteroscopist. The purpose of this thesis is to introduce a new method of hysteroscopy which quantifies hysteroscopic findings and increases the diagnostic accuracy of hysteroscopy, without causing disruption on the current state of the art hysteroscopic methods used in everyday clinical practice. The method introduces the use of Hyperspectral imaging in the endometrial cavity for the very first time in clinical conditions. Hyperspectral imaging systems can take successive images (30 to 100 images) of different areas of the visual spectrum, mapping the micro structural changes of tissues, thus providing a larger amount of available information. These images are used to produce a single image, which is grouping optical properties of the tissue using colour, called pseudocolour map. This map is overlaid on top of a traditional hysteroscopic image delimiting the area of interest in the endometrial cavity for an hysteroscopist. The main study of the thesis involved women with abnormal uterine bleeding or infertility. After taking a full medical history and recording patient demographics, women undergo transvaginal ultrasound and Hyperspectral hysteroscopy. Biopsies are taken from areas of interest indicated by the pseudocolour map. For those women with normal findings Hyperspectral hysteroscopy is repeated according to the different phases of the menstrual cycle. As a result different pseudocolour maps are gathered depicting each phase of the menstrual cycle quantifying the normal properties of the endometrium. For those women with pathological conditions (such as endometrial polyps, submucous fibroids, endometritis, hyperplasia and endometrial cancer) pseudocolour maps are gathered to quantify the abnormal properties of the endometrium and provide a mechanism to recognise such conditions early on. Pseudocolour map information aids at quantifying endometrium properties and as a result to reduce subjectivity introduced in hysteroscopic examinations by clinicians. Important future steps are the computation of the pseudocolour map in real time and the inclusion of more subjects in a clinical protocol. Doing so will enable the inclusion of this new diagnostic examination as an outpatient procedure in real conditions, aiding hysteroscopists at their clinical procedures.