



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Διευθύντρια: **Καθηγήτρια Αργυροπούλου Ι. Μαρία**

&

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: **Καθηγητής Σοφικίτης Νικόλαος**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ
ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΟΡΧΙ ΑΝΔΡΩΝ
ΜΕ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ**

ΟΛΓΑ Ν. ΞΗΡΟΠΟΤΑΜΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ – ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Διευθύντρια: **Καθηγήτρια Αργυροπούλου Ι. Μαρία**

&

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: **Καθηγητής Σοφικίτης Νικόλαος**

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΟΡΧΙ ΑΝΔΡΩΝ

ΜΕ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

ΟΛΓΑ Ν. ΞΗΡΟΠΟΤΑΜΟΥ

ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα, Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης της κ. Ξηροπόταμου Όλγας: 28-01-2016

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 788α/31-05-2016

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Τσίλη Αθηνά, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σοφικίτης Νικόλαος, Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 23-06-2016

«Η μαγνητική τομογραφία στην απεικόνιση του όρχι ανδρών με κίρσοκήλη»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1210α/26-01-2026

1. Τσίλη Αθηνά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας-Ακτινολογίας του Ουροποιογεννητικού Συστήματος του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Σοφικίτης Νικόλαος, Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Ασπρακάς Λουκάς, Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Μουλοπούλου Λία-Ευαγγελία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
6. Μπουργιώτη Χάρης, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
7. Κουτουλίδης Βασίλειος-Βενσάν-Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 17-02-2026

Ιωάννινα 26-05-2026

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

Αικατερίνη Λαγού

Στην οικογένειά μου

Ευχαριστίες– Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στο τμήμα Κλινικής Ακτινολογίας και Απεικόνισης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, σε συνεργασία με την Ουρολογική Κλινική. Θα ήθελα να εκφράσω ιδιαίτερες ευχαριστίες σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή επιτροπή και πρώτα να ευχαριστήσω θερμά την επιστημονικά υπεύθυνη της διατριβής, επιβλέπουσα καθηγήτρια κυρία Τσίλη Αθηνά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας. Η εκπόνηση της διατριβής θα ήταν αδύνατη χωρίς την επιστημονική της καθοδήγηση, την πολύτιμη βοήθεια αλλά και την διαρκή αφοσίωση της αυτά τα χρόνια. Αποτέλεσε για εμένα πηγή έμπνευσης τόσο ως υποψήφια διδάκτορα, όσο ως ιατρό, η βαθιά γνώση της στο πεδίο της απεικόνισης και διάγνωσης των παθήσεων του οσχέου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην Καθηγήτρια Ακτινολογίας, κυρία Αργυροπούλου Μαρία, για την αδιάκοπη ενθάρρυνση της, την ακαδημαϊκή υποστήριξη και την ανεκτίμητη συμβολή της στην πορεία εξέλιξης και ολοκλήρωσης της μελέτης.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον Καθηγητή Ουρολογίας κύριο Σοφικίτη Νικόλαο, για την σημαντική στήριξη και τις πολύτιμες επιστημονικές του συμβουλές πάνω στο πεδίο της διατριβής αλλά και την πολύ καλή συνεργασία αυτά τα χρόνια.

Επίσης ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής και Απεικόνισης κύριο Αστροκά Λουκά, μέλος της επταμελούς επιτροπής για την ιδιαίτερη συμβολή του στην ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων και την επιστημονική καθοδήγηση στην διατριβή αυτή.

Επιπλέον των προαναφερθέντων, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Μουλοπούλου Λία Ευαγγελία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας στο Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, την κυρία Μπουργιώτη Χάρης, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας στο Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών και τον κύριο Κουτουλίδη Βασίλειο, Αναπληρωτή Καθηγητή Ακτινολογίας στο Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών για την τιμή

που μου έκαναν να είναι μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, οι οποίοι με τις εύστοχες παρατηρήσεις τους συνέβαλαν στην διαμόρφωση του τελικού κειμένου.

Ευχαριστώ θερμά επίσης τους ιατρούς του ΕΣΥ τόσο του Ακτινολογικού Εργαστηρίου, όσο και της Ουρολογικής Κλινικής και ιδίως τον κύριο Παλιούρα Αθανάσιο ιατρό της Ουρολογικής Κλινικής, για την άψογη συνεργασία και την αρωγή τους στην μελέτη αυτή.

Θα πρέπει να ευχαριστήσω επίσης τους τεχνολόγους του Μαγνητικού τομογράφου και ιδίως τον κύριο Μάλιακα Βασίλειο, για την πολύτιμη βοήθεια και τη συνεχόμενη υποστήριξη του.

Θερμές ευχαριστίες θα δώσω στην κυρία Ντέλου Όλγα για την πολύτιμη και ουσιαστική βοήθεια της στην επιμέλεια και διαμόρφωση του τελικού κειμένου.

Τέλος οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την κατανόηση, την αμέριστη συμπαράσταση και ενθάρρυνση τους για αυτό το απαιτητικό εγχείρημα.

Η ανάθεση του θέματος αυτής της διατριβής αποτέλεσε για μένα πρόκληση. Η κισσοκήλη ακόμα και σήμερα παραμένει ένα από τα πιο αμφιλεγόμενα κομμάτια της Ουρολογίας- Ανδρολογίας καθότι ακόμη δεν έχουν καθοριστεί επαρκή κριτήρια στην διεθνή βιβλιογραφία, αναφορικά με το σε ποιούς άντρες η κισσοκήλη αποτελεί το αίτιο της υπογονιμότητας, ποιοι έχουν ενδείξεις για θεραπευτική αποκατάσταση της κισσοκήλης και ποιοι θα ωφεληθούν από αυτή. Αποτελεί δε την συχνότερη θεραπεύσιμη αιτία της ανδρικής υπογονιμότητας και απαντάται σε μεγάλο ποσοστό του φυσιολογικού ενήλικου ανδρικού πληθυσμού, αλλά και σε σημαντικά μεγάλο ποσοστό σε άνδρες με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπογονιμότητα. Η κισσοκήλη είναι πολυπαραγοντική νόσος, συναντάται σχεδόν σε όλες τις ηλικίες, οι επιπτώσεις της στους όρχεις είναι πολλαπλές και συχνά δημιουργούν προβλήματα στην λειτουργία αυτών.

Η απεικονιστική εξέταση εκλογής για την διάγνωση της νόσου αποτελεί το έγχρωμο υπερηχογράφημα του οσχέου, ωστόσο ένας από τους βασικούς περιορισμούς της μεθόδου είναι ότι δεν δύναται να εκτιμήσει τυχόν μεταβολές της γονιμότητας στους όρχεις, που αποτελεί την κύρια επίπτωση της νοσολογικής οντότητας της κισσοκήλης.

Έτσι η ύπαρξη μη επεμβατικής απεικονιστικής μεθόδου, όπως η Μαγνητική Τομογραφία, που στερείται ιοντίζοντας ακτινοβολίας και η οποία θα μπορούσε να παρέχει πληροφορίες για πιθανές διαταραχές της σπερματογένεσης στο ορχικό παρέγχυμα ανδρών με κίρσοκήλη θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμη.

Τα τελευταία χρόνια η διάγνωση των παθήσεων του οσχέου με τη χρήση της πολυπαραμετρικής μαγνητικής τομογραφίας κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος. Εξειδικευμένες ακολουθίες όπως οι ακολουθίες διάχυσης, οι ακολουθίες μεταφοράς μαγνήτισης, ο δυναμικός έλεγχος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, οι ακολουθίες τανυστή διάχυσης και οι ακολουθίες μαγνητικής φασματοσκοπίας δύναται να συνεισφέρουν στην ακριβή διάγνωση και παρακολούθηση νόσων του οσχέου, μεταξύ αυτών και η κίρσοκήλη. Στις μέρες μας, ολιγάριθμες μελέτες αναφέρονται στην χρήση της πολυπαραμετρικής Μαγνητικής Τομογραφίας για την διάγνωση και απεικόνιση της κίρσοκήλης στη διεθνή βιβλιογραφία.

Περιεχόμενα

	Σελ.
Πρόλογος – Ευχαριστίες	9
Συντμήσεις	17
 A) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Εισαγωγή-Ορισμός της κισσοκήλης	19
2. Ιστορική αναδρομή	20
3. Επιδημιολογία	24
4. Ανατομία οσχέου	25
4.1. Όρχεις.....	25
4.2. Χιτώνες του οσχέου – όρχεως.....	25
4.3. Αγγείωση και νευρική οδός του όρχεως	27
4.4. Επιδιδυμίδα	27
4.5. Σπερματικός πόρος	28
4.6. Σπερματοδόχες κύστεις.....	28
4.7. Εκσπερματικοί πόροι.....	29
4.8. Σπερματικός τόνος	29
5. Σπερματογένεση	29
5.1. Φάσεις της σπερματογένεσης	31
6. Ορμονική ρύθμιση της λειτουργίας του γεννητικού συστήματος του άνδρα	35
7. Αιματο-ορχικός φραγμός	37
8. Ανατομικά στοιχεία σχετιζόμενα με τη κισσοκήλη	38
9. Θεωρίες προέλευσης της κισσοκήλης	44
10. Είναι η κισσοκήλη αμφοτερόπλευρη νόσος;	47
11. Παθοφυσιολογία κισσοκήλης	48
11.1. Θεωρίες Παθοφυσιολογίας	48
11.2. Οξειδωτικό stress.....	54
11.3. Υπερθερμία οσχέου	56

11.4. Φλεβική υπέρταση και παλινδρόμηση των τοξικών μεταβολιτών.....	58
11.5. Απόπτωση και Βλάβη DNA.....	59
12. Κιρσοκήλη και υπογονιμότητα.....	61
12.1. Σχέση μεταξύ κιρσοκήλης και υπογονιμότητας.....	61
12.2. Επιδημιολογικές μελέτες	62
13. Επιπτώσεις κιρσοκήλης στους όρχεις.....	63
14. Ιστοπαθολογικές μεταβολές	68
15. Ταξινόμηση	69
15.1. Κλινική εικόνα.....	69
16. Θεραπεία.....	72
16.1. Ενδείξεις.....	72
16.2. Χειρουργική αποκατάσταση.....	74
16.3. Επιπλοκές χειρουργικής αποκατάστασης.....	76
16.4. Ενδοφλεβική Αντιμετώπιση	77
16.5. Έκβαση-επιπλοκές ενδοφλεβικής αντιμετώπισης	77
Β) ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΣΧΕΟΥ	
1. Εισαγωγή.....	79
2. Τεχνικοί παράμετροι.....	80
3. Φυσιολογικά ευρήματα υπερηχογραφήματος του οσχέου	83
3.1. Ευρήματα απλού υπερηχογραφήματος	84
3.2. Ευρήματα έγχρωμου και φασματικού Doppler (CDUS- spectral Doppler US).....	87
4. Υπερηχογραφικός έλεγχος για τη διάγνωση της κιρσοκήλης.....	88
4.1. Τεχνική εξέτασης	88
4.2. Διαγνωστικά κριτήρια	89
4.3. Ταξινόμηση υπερηχογραφικού ελέγχου	104
4.4. Γνωμάτευση εξέτασης	107
5. Υπερηχογραφικός έλεγχος στην εκτίμηση των βλαβών της σπερματογένεσης του όρχι με κιρσοκήλη	110
5.1. Έγχρωμο και φασματικό Doppler.....	110

5.2. Έγχρωμο και φασματικό Doppler μετά από χειρουργική αποκατάσταση της κίρσοκλής	112
5.3. Υπερηχογραφικός έλεγχος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας.....	115
5.4. Ελαστογραφία	118

Γ) ΠΟΛΥΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΟΣΧΕΟΥ

1. Τεχνική εξέτασης	124
2. Συμβατικές ακολουθίες.....	125
3. Ακολουθίες μοριακής διάχυσης (Diffusion-Weighted Imaging, DWI)	127
4. Δυναμικός έλεγχος μετά την ενδοφλέβια χρήση παραμαγνητικής ουσίας (Dynamic Contrast-Enhanced, DCE-MRI).....	132
5. Φυσιολογικά ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας του οσχέου	136
6. Κλινικές ενδείξεις μαγνητικής τομογραφίας του οσχέου	139
6.1. Εντόπιση μαζών του οσχέου	139
6.2. Χαρακτηρισμός της φύσης των μαζών του οσχέου	140
6.3. Χαρακτηρισμός της φύσης των μαζών του παραορχικού χώρου	150
6.4. Τοπική σταδιοποίηση κακήθων νεοπλασμάτων του όρχι .	153
6.5. Οξύ όσχεο	154
6.6. Τραύμα	155
6.7. Κρυφορχία.....	155

Δ) ΑΚΟΛΟΥΘΙΕΣ ΤΑΝΥΣΤΗ ΔΙΑΧΥΣΗΣ (Diffusion Tensor Imaging – DTI)

1. Εισαγωγή – τεχνικές παράμετροι	157
2. Ακολουθίες τανυχτή διάχυσης και κλινικές εφαρμογές	158
3. Ακολουθίες τανυστή διάχυσης και όρχις	163

Ε) ΑΚΟΛΟΥΘΙΕΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ (Magnetic resonance Spectroscopy – ¹H-MRS)

1. Εισαγωγή – τεχνικές παράμετροι	171
2. Μαγνητική φασματοσκοπία του όρχι – τεχνικές παράμετροι	174

3. Μεταβολίτες της μαγνητικής φασματοσκοπίας και όρχις.....	174
4. Μαγνητική φασματοσκοπία και φυσιολογικός όρχις.....	178
5. Μαγνητική φασματοσκοπία και παθολογικός όρχις	182
5.1. Υπογονιμότητα	182
5.2. Χαρακτηρισμός της φύσης των ενδοορχικών μαζών	185

ΣΤ) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή.....	187
2. Σκοπός της διδακτορικής διατριβής	189
3. Υλικό και Μέθοδοι.....	189
4. Υπερηχογραφικός έλεγχος του οσχέου	190
5. Πρωτόκολλο μαγνητικής τομογραφίας οσχέου	195
6. Μελέτη Ακολουθιών Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging- DTI).....	195
6.1. Επιλογή ασθενών	195
6.2. Μελέτη-ερμηνεία των ευρημάτων	195
6.3. Στατιστική ανάλυση	196
6.4. Αποτελέσματα	198
7. Μελέτη Μαγνητικής Φασματοσκοπίας Πρωτονίων (Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, 1H-MRS).....	203
7.1. Επιλογή ασθενών	203
7.2. Μελέτη-επεξεργασία των φασμάτων	204
7.3. Στατιστική ανάλυση	204
7.4. Αποτελέσματα	205
8. Συζήτηση	210
9. Περιορισμοί των Μελετών	217
10. Συμπεράσματα.....	218
Z) ΠΕΡΙΛΗΨΗ	220
H) SUMMARY	225
Θ) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	229

Συντμήσεις

- ADC** (Apparent Diffusion Coefficient) – Φαινομενικός Συντελεστής Διάχυσης
- CDUS** (Color Doppler Ultrasound) – Έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα
- CEUS** (Color Enhanced Ultrasound) - Υπερηχογραφικός έλεγχος μετά την ενδοφλέβια χρήση σκιαγραφικής ουσίας
- DCE-MRI** (Dynamic Contrast Enhanced MRI) – Ακολουθία μαγνητικής τομογραφίας- Δυναμικός έλεγχος μετά την ενδοφλέβια χρήση σκιαγραφικής ουσίας
- DTI** (Diffusion Tensor Imaging) – Ακολουθίες τανυστή διάχυσης
- DWI** (Diffusion Weighted Imaging) – Ακολουθίες διάχυσης
- EDV** (End Diastolic Velocity) – Τελοδιαστολική Ταχύτητα αιματικής ροής
- ESUR** (European Society of Urogenital Radiology) – Ευρωπαϊκή Εταιρεία της Ουρογεννητικής Ακτινολογίας
- ESUR-SPIWG** (Scrotal and Penile Imaging Working Group) – Ομάδα Εργασίας για την απεικόνιση του οσχέου και πέους της Ευρωπαϊκής εταιρείας Ουρογεννητικής Ακτινολογίας
- FA** (Fractional Anisotropy) – Δείκτης κλασματικής ανισοτροπίας
- mpMRI** (Multiparametric MRI) – πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία
- mSVD** (mean spermatic vein diameter) – μέση τιμή διαμέτρου σπερματικών φλεβών
- MRI** (Magnetic Resonance Imaging) – Μαγνητική τομογραφία συντονισμού
- MRS** (Magnetic Resonance Spectroscopy) – ακολουθία μαγνητικής φασματοσκοπίας συντονισμού
- MTR** (Magnetic Transfer Imaging) – Ακολουθία μεταφοράς μαγνήτισης
- PI** (Pulsatility Index) – Δείκτης σφυγμικότητας ροής
- PRF** (Pulse Repetition Frequency) – Συχνότητα Επανάληψης Παλμών
- PSV** (Peak Systolic Velocity) - Μέγιστη Συστολική Ταχύτητα αιματικής ροής
- RI** (Resistive Index) – Δείκτης αντίστασης ροής
- US** (Ultrasonography) – Υπερηχογραφία

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κιρσοκήλη: σύνθετος όρος, από την λατινική λέξη varix (πλ. varices) που σημαίνει κιρσός και – κήλη την ελληνική λέξη που σημαίνει “όγκος” και χρονολογείται από το 1730-1740 [1].

1. Εισαγωγή – Ορισμός της κιρσοκήλης

Η ανδρική υπογονιμότητα αποτελεί ένα σημαντικό κοινωνικό πρόβλημα, αφού είναι ο αιτιολογικός παράγοντας για υπογονιμότητα στο 50% των περιπτώσεων και η κύρια αιτία στο 30% των υπογόνιμων ζευγαριών [2, 3, 4]. Η κλινική της σημασία της κιρσοκήλης σχετίζεται κυρίως με την γονιμότητα, καθώς αποτελεί την συχνότερη αιτία ανδρικής υπογονιμότητας και την συχνότερη θεραπεύσιμη αιτία αυτής [5-11]. Η κιρσοκήλη είναι ένα από τα περισσότερο αμφιλεγόμενα πεδία συζήτησης της Ανδρολογίας και Ουρολογίας, αναφορικά με την επίδραση της κιρσοκήλης στην ανδρική υπογονιμότητα και εάν η θεραπευτική αποκατάσταση αυτής οδηγεί στην βελτίωση της γονιμότητας [5-11]. Ενώ οι περισσότεροι άνδρες με κιρσοκήλη τεκνοποιούν, η κιρσοκήλη έχει αποδεδειγμένα καταστροφικές επιδράσεις στην ανδρική γονιμότητα [1].

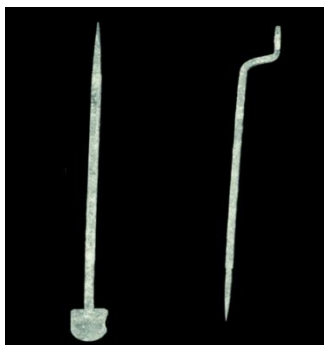
Η κλινική κιρσοκήλη ορίζεται ως η ψηλαφητή παθολογική διάταση, επιμήκυνση, με <<οφιοειδή>> διαμόρφωση του κλιματοειδούς –σπερματικού ορχικού φλεβικού πλέγματος στον σπερματικό τόνο και στο όσχεο, με παλινδρόμηση, είτε συνεχής είτε διαλείπουσα της ροής του αίματος εντός αυτών. Η υποκλινική κιρσοκήλη ορίζεται με βάση το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (color Doppler US, CDUS), ως αναστροφή της ροής του φλεβικού αίματος κατά την δοκιμασία Valsava [5, 6, 11-14]. Σαν πρωτοπαθείς κιρσοκήλες χαρακτηρίζονται οι οφειλόμενες σε φλεβική παλινδρόμηση στο κλιματοειδές σπερματικό πλέγμα, αποτέλεσμα ανεπάρκειας των φλεβικών βαλβίδων, οι οποίες παρατηρούνται πιο συχνά αριστερά. Οι δευτεροπαθείς κιρσοκήλες είναι αποτέλεσμα αύξησης της πίεσης στις ορχικές φλέβες και σχετίζονται με διάφορες αιτίες, όπως η υδρονέφρωση, ενδοκοιλιακά και

οπισθοπεριτοναϊκά νεοπλάσματα και το καλούμενο φαινόμενο καρυοθραύστη (nutcracker phenomenon), στο οποίο παρατηρείται συμπίεση της αριστερής νεφρικής φλέβας ανάμεσα στην άνω μεσεντέρια αρτηρία και την κοιλιακή αορτή [5, 13, 15].

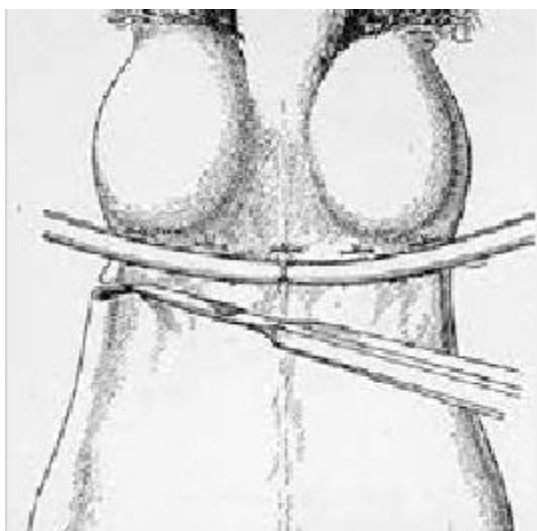
Φλεβογραφικά, σαν κισσοκήλη ορίζεται η φλεβική ανεπάρκεια η οποία επιτρέπει παθολογική παλινδρόμηση του αίματος εντός της έσω σπερματικής φλέβας [13].

2. Ιστορική αναδρομή

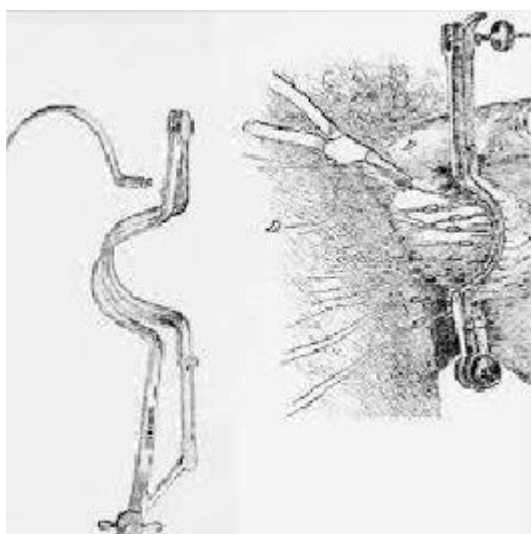
Κατά τον πρώτο αιώνα ΠΧ ο Aulus, Cornelius Celsus, Ρωμαίος εγκυκλοπεδικός, ιατρός και συγγραφέας, γνωστός για το υπάρχον ιατρικό έργο De Medicina, το οποίο πιστεύεται ότι είναι το μόνο σωζόμενο τμήμα από μια μεγαλύτερη εγκυκλοπαίδεια, περιέγραψε λεπτομερώς την κισσοκήλη και ανέφερε τον συνδυασμό των διατεταμένων οσχικών φλεβών με την ατροφία των όρχεων και την επακόλουθη ανδρική υπογονιμότητα. Η περιγραφή αυτή αποτελεί μία από τις παλαιότερες καταγεγραμμένες αναφορές της κισσοκήλης στην ιστορία της ιατρικής [16-18]. Έκτοτε, προτάθηκε ένα ευρύ φάσμα συντηρητικών θεραπειών για την αποκατάσταση της πάθησης, το οποίο περιελάμβανε την υφασμάτινη ανάρτηση, συμπίεση του οσχέου, ψυχρά επιθέματα του οσχέου, χρήση στυπτικών ουσιών και περιορισμό της σεξουαλικής δραστηριότητας. Ωστόσο, με εξαίρεση την υφασμάτινη ανάρτηση, καμία από τις παραπάνω μεθόδους δεν προσέφερε ουσιαστικό θεραπευτικό όφελος σε άνδρες με συμπτωματικές και επώδυνες κισσοκήλες έως τον 19ο αιώνα, όταν άρχισαν να αναπτύσσονται διάφορες τεχνικές απολίνωσης των διατεταμένων φλεβών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πρώιμη ανάπτυξη χειρουργικών θεραπειών, η οποία περιελάμβανε την δια-οσχική προσπέλαση και την καυτηρίαση, τη χρήση διάφορων λαβίδων, όπως η λαβίδα Andrew, υποδόριους κρίκους, τη μερική εκτομή του οσχέου, την απολίνωση και εκτομή του διατεταμένου φλεβικού πλέγματος, ακόμη και ημιευνοχισμό (Εικόνα 1). Η κύρια ένδειξη χειρουργικής επέμβασης ήταν η δυσφορία ή το άλγος του οσχέου λόγω της κισσοκήλης [17].



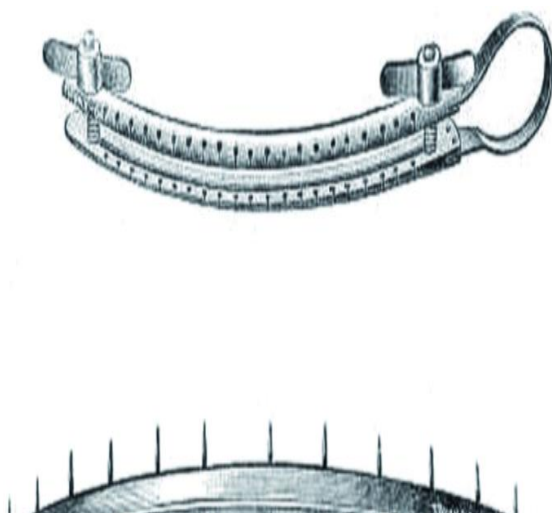
Λαβίδες καυτηριασμού των διατεταμένων φλεβών
από τον 1^ο αιώνα μ.Χ, Αρχαία Ρώμη



Cooper's scrotoplasty (οσχεοπλαστική κατά Cooper)



Hauteloup's scrotal clamp (Σφιγκτήρες οσχέου)



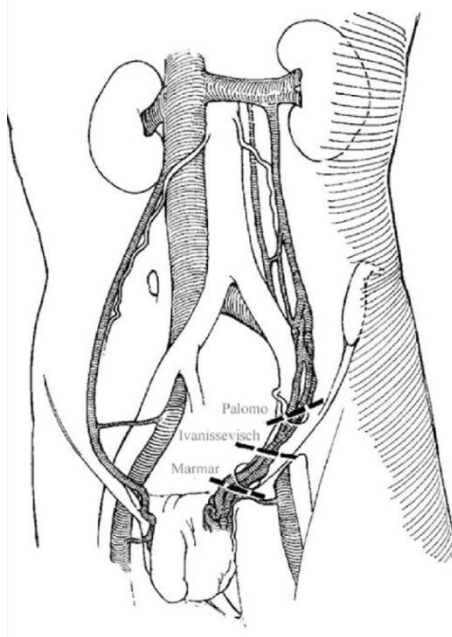
Λαβίδα King (άνω) και λαβίδα Andrew's (κάτω)



Χειρουργικές τεχνικές αποκατάστασης της
κισσοκήλης κατά τον 19^ο αιώνα, με υποδόριους
κρίκους

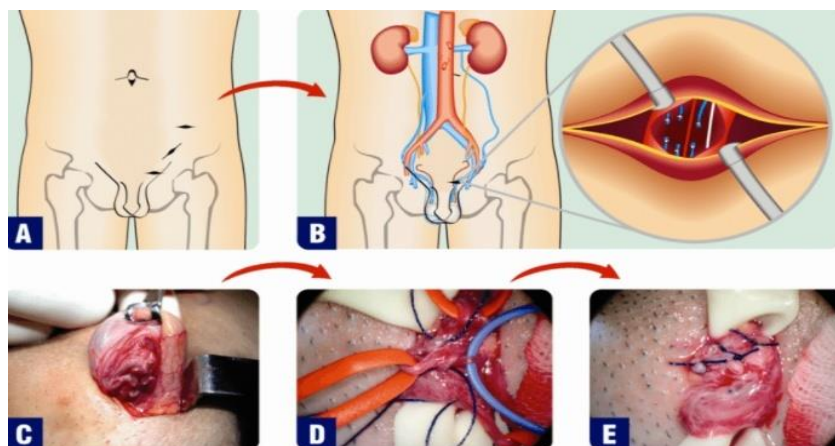
Εικόνα 1: Απεικόνιση διάφορων χειρουργικών εργαλείων του παρελθόντος για την αντιμετώπιση της κισσοκήλης.

Τα οφέλη της κισσεκτομής σε σχέση με την ανδρική γονιμότητα δεν αναγνωρίστηκαν μέχρι αργά κατά τον 19^ο αιώνα. Το 1885, ο Barwell σε μελέτη 100 ανδρών με κισσοκήλη, στους οποίους τοποθετήθηκε συρμάτινος βρόγχος γύρω από τις διατεταμένες φλέβες του οσχέου ανέφερε βελτίωση του μεγέθους και της σύστασης των όρχεων. Βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος σε ασθενή μετά από αμφοτερόπλευρη εκτομή κισσών, παρατηρήθηκε σε μεταγενέστερες μελέτες. Αυτή η χειρουργική τακτική διατηρήθηκε μέχρι το 1898, όταν ο Narath χρησιμοποίησε πρώτος την βουβωνική προσπέλαση για την θεραπεία της κισσοκήλης, όπου παρατήρησε σε πλαστική βουβωνοκήλη κατά Bassini που συνυπήρχε με κισσοκήλη, ότι η εκτομή της έσω σπερματικής φλέβας αύξησε το ποσοστό επιτυχούς αντιμετώπισης της κισσοκήλης [16]. Περαιτέρω τροποποίηση της προσπέλασης αυτής έγινε, από τους Ivanissevich και Grikorini το 1918 και αργότερα από τον Bernardi [16]. Ο Palomo πρότεινε και εξέλιξε την υψηλή οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση, με απολίνωση τόσο της σπερματικής αρτηρίας όσο και της φλέβας, πάνω από το επίπεδο του έσω βουβωνικού στομίου [19]. Πρώτος ο Tulloch σε μελέτες κατά την δεκαετία του 1950, επεσήμανε την σχέση μεταξύ κισσοκήλης και υπογονιμότητας και συμπέρανε ότι όταν συνοδεύεται με υπογονιμότητα η κισσοκήλη, πρέπει να θεραπεύεται [20] (Εικόνα 2).



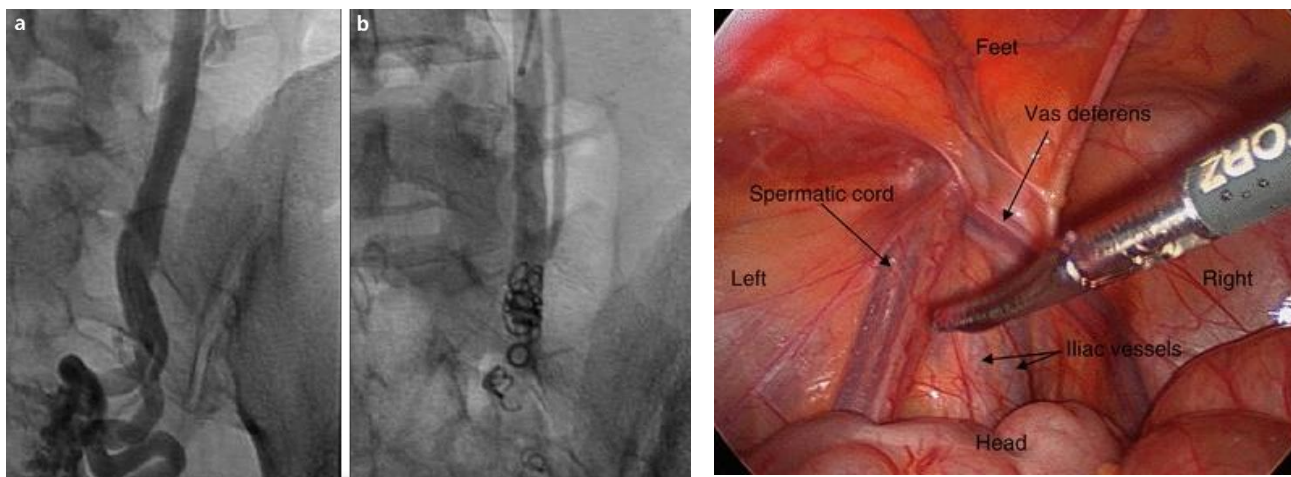
Εικόνα 2: Χειρουργικές θέσεις τομής για οπισθοπεριτοναϊκή (Palomo), βουβωνική (Ivanissevich) και υποβουβωνική (Marmar) προσπέλαση.

Μεγαλύτερη πρόοδος στην χειρουργική αντιμετώπιση της κισσοκήλης επήλθε με την χρήση της μικροχειρουργικής τεχνικής κατά την δεκαετία του 1980, όταν στις δημοσιευθείσες σειρές από μελέτες, απεδείχθη η αποτελεσματικότητα της τεχνικής και η ελάττωση της νοσηρότητας μετά από αυτήν (Εικόνα 3) [17].



Εικόνα 3: Μικροχειρουργική, υποβουβωνική αποκατάσταση της κισσοκήλης Α) Θέσεις τομής (προσπέλασης) που χρησιμοποιούνται για υποβουβωνική, βουβωνική και οπισθοπεριτοναϊκή αποκατάσταση Β) υποβουβωνική προσπέλαση C - E) διεγχειρητικές φωτογραφίες του σπερματικού πόρου C) Διατεταμένες κρεμαστήριες φλέβες D) Ορχική αρτηρία (blue vessel loop), λεμφαγγεία (blue cotton suture) και διατεταμένες κισσοειδείς φλέβες (red vessel loops) E) τελική χειρουργική εικόνα της κισσοκήλης

Σχετικά πιο πρόσφατα, αναπτύχθηκε η λαπαροσκοπική προσπέλαση και βελτιώθηκε η αποκατάσταση της νόσου σε πολύ μεγάλο βαθμό [18- 21]. Η σπερματική φλεβογραφία χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά το 1997 για την αποκάλυψη ανεπαρκών σπερματικών φλεβών και ο συνακόλουθος διαδερμικός εμβολισμός περιγράφηκε αρχικά το 1978 (Εικόνα 4), [18, 21].



Εικόνα 4: Φλεβογραφία σπερματικών φλεβών προ και μετά εμβολισμού με coils α) Η σπερματική φλέβα προ του εμβολισμού ελέγχεται διατεταμένη και ελικοειδής β) μετά τον εμβολισμό η φλέβα έχει αποκλειστεί και δεν σκιαγραφείται γ) Laparoscopic varicocelectomy – Λαπαροσκοπική κίρσεκτομή

3. Επιδημιολογία

Η επιδημιολογία της κίρσοκλής δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή [22].

Εμφανίζεται στο 15-20% του φυσιολογικού ενήλικου ανδρικού πληθυσμού, στο 35% των ανδρών με πρωτοπαθή ανδρικού παράγοντα υπογονιμότητα και στο 70-85% των ανδρών με δευτεροπαθή υπογονιμότητα. Η κίρσοκλή συναντάται σχεδόν σε όλες τις ηλικίες και στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 5% [1, 12, 13, 17]. Ανάλογα με την ανάλυση σπέρματος, ανευρίσκεται στο 11.7% των ανδρών με φυσιολογικά αποτελέσματα και στο 25.4 % αυτών με παθολογική ανάλυση, επίσης έχει ανευρεθεί στο 4.8% των ασθενών που υποβάλλονται σε εκτομή του σπερματικού πόρου (vasectomy) για έλεγχο των γεννήσεων [5, 6, 22].

Η κίρσοκλή έχει προοδευτική εξέλιξη, σπάνια παρατηρείται στην προ-εφηβική ηλικία και με την πάροδο της ηλικίας η συχνότητα της αυξάνεται προοδευτικά, αφού η συχνότητα σε ηλικιωμένα άτομα ανέρχεται περίπου στο 42%, με 10% αύξηση ανα δεκαετία ζωής, πιθανώς ως αποτέλεσμα «γήρανσης» των βαλβίδων [18, 22].

Έχει προταθεί μια σχέση μεταξύ κίρσοκλής και κίρσων των κάτω άκρων, όπως και μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της επίπτωσης της

κίρσοκήλης και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) [5, 22]. Μερικές μελέτες βρήκαν ότι η επίπτωση της κίρσοκήλης μειώνεται σε συνάρτηση με την αύξηση του ΔΜΣ, που υποδηλώνει μια αιτιολογική σχέση με το φαινόμενο καρυοθραύστη, το οποίο μετριάζεται σε παχύσαρκους άνδρες, λόγω της αφθονίας ενδοκοιλιακού λίπους [5, 23].

Επιπρόσθετα, γενετικοί λόγοι μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της κίρσοκήλης [23, 24]. Σε μια ανασκόπηση 62 πρώτου βαθμού συγγενών ασθενών με κίρσοκήλη βρέθηκε ότι 56.5% αυτών είχαν ψηλαφητές κίρσοκήλες, ενώ η συχνότητα στην ομάδα ελέγχου 263 ατόμων ήταν 6.8% [24, 25].

4. Ανατομία οσχέου

Το γεννητικό σύστημα του άνδρα αποτελείται: α) Από τους δύο όρχεις, από τους οποίους παράγονται τα σπερματοζωάρια και οι ορμόνες β) Από την εκφορητική οδό του σπέρματος, η οποία αποτελείται δεξιά και αριστερά από την επιδιδυμίδα, τον σπερματικό πόρο, τη σπερματοδόχο κύστη και από τον εκσπερματικό πόρο ο οποίος εκβάλλει στην προστατική μοίρα της ουρήθρας. Από εκεί και πέρα η μεταφορά του σπέρματος γίνεται δια μέσω της ουρήθρας, από το τοίχωμα της οποίας διαπλάσσονται ο προστάτης και οι βολβοουρηθραίοι αδένες γ) Από το πέος. Το πέος και το όσχεο αποτελούν τα έξω γεννητικά όργανα του άνδρα, ενώ οι όρχεις, η επιδιδυμίδα, ο σπερματικός πόρος, οι σπερματοδόχοι κύστεις και ο προστάτης αποτελούν τα έσω γεννητικά όργανα του άνδρα [26].

4.1. Όρχεις

Οι όρχεις αποτελούν τα κύρια αναπαραγωγικά όργανα του άρρενος, υπεύθυνα για την παραγωγή γεννητικών κυττάρων και ορμονών.

Εμβρυολογικά κατάγονται από το μέσο βλαστικό δέρμα και διαπλάσσονται αρχικά στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα δεξιά και αριστερά της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Τον 8ο εμβρυϊκό μήνα, κατέρχονται δια μέσου του

βουβωνικού πόρου και εγκαθίστανται μέσα στο όσχεο, το οποίο βρίσκεται κάτω από τη ρίζα του πέους.

Ανατομικά κάθε όρχις έχει μήκος 4-5 cm, βάρος 10-14 γραμμάρια και σχήμα ελλειπτικό. Συνήθως, ο αριστερός βρίσκεται χαμηλότερα από τον δεξιό. Εμφανίζει δύο χείλη, πρόσθιο και οπίσθιο, δύο άκρα, άνω και κάτω και δύο επιφάνειες, την έσω και την έξω. Το πρόσθιο χείλος είναι ελεύθερο, ενώ κατά μήκος του οπίσθιου χείλους κατέρχεται το σώμα και η ουρά της επιδιδυμίδας. Ο άνω πόλος φέρεται προς τα εμπρός και λίγο προς τα έξω και εμφανίζει μια μικρή κυστεοειδή απόφυση, την υδατίδα κύστη του Morgagni. Πάνω στον άνω πόλο επικάθεται η κεφαλή της επιδιδυμίδας. Ο κάτω πόλος συμφύεται με τον πυθμένα του οσχέου με τον οσχεικό σύνδεσμο ή οίακα του όρχεως [26, 27, 28].

4.2. Χιτώνες του οσχέου – όρχεως

Οι όρχεις περιβάλλονται από το όσχεο, το οποίο αντιπροσωπεύει εκκόλπωμα του δέρματος και από άλλους χιτώνες, οι οποίοι προέρχονται από στιβάδες του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος και κρέμονται από ένα σχοινοειδές σώμα, τον σπερματικό τόνο. Οι χιτώνες του οσχέου από έξω προς τα μέσα είναι: Α) Το δερμάτινο περίβλημα των όρχεων που λέγεται όσχεο. Αποτελείται από το δεξιό και αριστερό ημιόσχεο, που ενώνονται και σχηματίζουν τη ραφή του οσχέου. Β) Ο δαρτός χιτώνας, που αποτελεί ινομυώδες πέταλο και αντίστοιχα προς τη ραφή και δημιουργεί το διάφραγμα του οσχέου. Γ) Η κρεμαστήρια περιτονία, που αποτελεί τη συνέχεια της επιπολής κοιλιακής περιτονίας. Δ) Ο έξω κρεμαστήρας μυς, που αποτελείται από την έξω μοίρα, η οποία αποτελεί τη συνέχεια του έσω λοξού και εγκάρσιου κοιλιακού μυός και την έσω μοίρα που εκφύεται από το ηβικό φύμα. Ο μυς αυτός συσπάται κατά την συνουσία και υποβοηθά την αποχέτευση του σπέρματος. Ε) Ο κοινός ελυτροειδής χιτώνας ή λευκός χιτώνας, που αποτελεί προσεκβολή της εγκάρσιας περιτονίας. Ζ) ο ιδίως ελυτροειδής χιτώνας.

Οι χιτώνες του όρχι είναι ο ιδίως ελυτροειδής χιτώνας, ο ινώδης χιτώνας και ο αγγειώδης χιτώνας. Συγκεκριμένα, μόνο ο ινώδης χιτώνας

αποτελεί χιτώνα του όρχεως, καθότι ο αγγειώδης αποτελεί τμήμα του όρχι και ο ιδίως ελυτροειδής ανήκει στους χιτώνες του οσχέου.

Ο ιδίως ελυτροειδής χιτώνας (*tunica vaginalis*), ο οποίος αποτελεί προσεκβολή του περιτοναίου, αλλά δεν επικοινωνεί με την περιτοναϊκή κοιλότητα παρουσιάζει δύο πέταλα: το περισπλάχνιο πέταλο, που περιβάλλει τον όρχι και την επιδιδυμίδα και το περίτονο πέταλο, που καλύπτει από τα έσω τον κοινό ελυτροειδή χιτώνα. Τα πέταλα χωρίζονται το ένα από το άλλο με σχισμοειδή κοιλότητα, που περιέχει ελάχιστο ορώδες υγρό [12, 27, 28].

Ο ινώδης χιτώνας (*tunica albuginea*), βρίσκεται εντός του περισπλάχνιου πετάλου του ιδίως ελυτροειδούς χιτώνα και περιβάλλει το παρέγχυμα του όρχεως. Αποτελείται από πυκνό συνδετικό ιστό, χωρίς ελαστικότητα και από πλούσιο δίκτυο αισθητικών νευρικών απολήξεων. Στην περιοχή του οπισθίου χείλους, ο ινώδης χιτώνας παχύνεται και σχηματίζει το μεσαύλιο του όρχεως (*mediastinum testis*) ή σώμα του Highmore, από όπου διέρχονται αγγεία και νεύρα. Στο μεσαύλιο του όρχεως αναπτύσσεται το ορχικό δίκτυο (*rete testis*) ή δίκτυο του Haller, το οποίο αποτελεί τμήμα της οδού διόδου του σπέρματος.

Από το μεσαύλιο του όρχι εκπορεύονται ινώδη διαφραγμάτια που χωρίζουν το παρέγχυμα σε 250-300 ορχικά λόβια. Το ορχικό λόβιο έχει πυραμοειδές σχήμα και περιέχει τα σπερματικά σωληνάρια και την διάμεση ουσία. Κάθε λόβιο περιέχει 1 έως 4 σπερματικά σωληνάρια που το καθένα έχει μήκος 60 cm και είναι περιελιγμένα. Τα σωληνάρια διακρίνονται στα εσπειραμένα, όπου γίνεται η παραγωγή των σπερματοζωαρίων και στα ευθέα που αποτελούν την αποχετευτική μοίρα. Αρχίζουν με τυφλό άκρο κάτω από τον ινώδη χιτώνα, πορεύονται σπειροειδώς και συγκλίνουν προς το μεσαύλιο κοντά στο οποίο σχηματίζουν ένα βραχύ κοινό σωληνάριο. Το σωληνάριο αυτό εισέρχεται μέσα στο μεσαύλιο, όπου αναστομώνεται με άλλα όμοια σωληνάρια και έτσι, συμβάλλει στο σχηματισμό του δικτύου του Haller. Το επιθήλιο στο ορχικό δίκτυο του Haller είναι πλακώδες, ενώ το επιθήλιο των εκφορητικών σωληναρίων αποτελείται από περιοχές πολύστοιβου κροσσωτού κυλινδρικού επιθηλίου που εναλλάσσονται με περιοχές απλού πλακώδους επιθηλίου.

Τα εσπειραμένα σπερματικά σωληνάρια έχουν βασικό υμένα ο οποίος αποτελείται από συνδετικό και ελαστικό ιστό και επιθήλιο με δύο είδη κυττάρων, τα βασικά κύτταρα (Sertoli) και τα γεννητικά κύτταρα. Τα κύτταρα Sertoli εγκολπώνουν τα γεννητικά κύτταρα, τα οποία διακρίνονται στα

σπερμιογόνα, τα σπερμιοκύτταρα, τις προσπερματίδες και τις σπερματίδες. Η διάμεση ουσία (ή διάμεσο στρώμα που περιέχει συνδετικό ιστό) αποτελείται από τα διάμεσα κύτταρα του Leydig, τα οποία βρίσκονται ανάμεσα στα εσπειραμένα σπερματικά σωληνάρια και παράγουν τεστοστερόνη [12, 27, 28].

Ο αγγειώδης χιτώνας (tunica vasculosa) αποτελεί πλέγμα αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων σε υπόστρωμα χαλαρού συνδετικού ιστού που περιβάλλει τα ορχικά λόβια και τα ινώδη διαφραγμάτια και προσφύεται στον ινώδη χιτώνα [12, 27, 28].

4.3. Αγγείωση και νευρική οδός του όρχεως

Ο όρχις αιματώνεται από α) την έσω σπερματική αρτηρία, που είναι κλάδος της κοιλιακής αορτής και αιματώνει τον κυρίως όρχι και την επιδιδυμίδα, β) την εκφορητική αρτηρία, που είναι κλάδος της ομφαλικής ή της κάτω κυστικής αρτηρίας και αρδεύει τον σπερματικό πόρο, γ) την έξω σπερματική αρτηρία, που είναι κλάδος της κάτω επιγάστριας αρτηρίας, η οποία συμβάλλει στην αιμάτωση των περιβλημάτων του όρχεως. Οι φλέβες είναι αντίστοιχες των αρτηριών και σχηματίζουν στον σπερματικό τόνο, το σπερματικό πλέγμα το οποίο περιγράφεται εκτενώς παρακάτω. Παθολογική διεύρυνση των φλεβών, αποτελεί την κίρσοκλήλη. Αφού διέλθουν τον βουβωνικό πόρο, αντίστοιχα προς το έσω βουβωνικό στόμιό τους, εκβάλλουν η έξω σπερματική στην κάτω επιγάστρια, η εκφορητική στο φλεβώδες πλέγμα της σπερματοδόχου κύστης, η δεξιά έσω σπερματική στη κάτω κοίλη φλέβα και η αριστερή σπερματική στην αριστερή νεφρική φλέβα.

Τα νεύρα του όρχεως προέρχονται από το σπερματικό πλέγμα, που αποτελείται από ίνες του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος [12, 28].

4.4. Επιδιδυμίδα

Η επιδιδυμίδα έχει σχήμα μηννοειδές και έχει τρία μέρη την κεφαλή, το σώμα και την ουρά. Η κεφαλή επικάθεται στον άνω πόλο του όρχεως και συνδέεται με αυτόν με συνδετικό ιστό. Παρουσιάζει μια απόφυση, την

κυστοειδή απόφυση. Το σώμα φέρεται κατά μήκος του οπισθίου χείλους του όρχεως και συνδέεται με αυτό επίσης με συνδετικό ιστό. Η ουρά αποτελεί τη συνέχεια του σώματος, φέρεται μέχρι τον κάτω πόλο του όρχεως, ανακάμπτει προς τα άνω και μεταβαίνει στο σπερματικό πόρο.

Η επιδιδυμίδα αποτελεί την αρχή της εκφορητικής οδού του σπέρματος και αποτελείται από τον ινώδη χιτώνα που την περιβάλλει, από τα λόβια και τον πόρο της. Ειδικότερα, από το δίκτυο του Haller, αρχίζουν 10-12 εκφορητικά σωληνάκια, τα οποία πορεύονται στην αρχή ευθέως και μετά εσπειραμένως και εκβάλλουν στην κεφαλή της επιδιδυμίδας. Τα εκφορητικά σωληνάκια έχουν σχήμα κώνου, του οποίου η βάση αντιστοιχεί στη κεφαλή της επιδιδυμίδας και σχηματίζουν τα λόβια αυτής. Ο πόρος της επιδιδυμίδας αποτελεί πολυέλικτο σωλήνα, του οποίου το κεφαλικό μέρος υποδέχεται τους κωνοειδείς πόρους και το ουραίο μεταβαίνει στον σπερματικό πόρο. Από τον πόρο σχηματίζεται το σώμα και η ουρά της επιδιδυμίδας. Το έκκριμα του επιθηλίου του πόρου χρησιμεύει για την θρέψη των σπερματοζωαρίων και την αραίωση του σπέρματος [12, 26, 28].

4.5. Σπερματικός πόρος

Αποτελεί τη συνέχεια της ουράς της επιδιδυμίδας και εκτείνεται από τον κάτω πόλο του όρχεως, μέχρι τη βάση του προστάτη, όπου συνεχεται με τη σπερματοδόχο κύστη και μεταβαίνει στον εκσπερματικό πόρο. Αρχικά, πορεύεται προς τα άνω κατά μήκος του οπίσθιου χείλους του όρχεως και στη συνέχεια διαπερνά το βουβωνικό πόρο, βρισκόμενος στην οπίσθια μοίρα του σπερματικού τόνου. Εξέρχεται από τον βουβωνικό πόρο και φέρεται πίσω από την ουροδόχο κύστη και επί τα εντός από τη σπερματοδόχο κύστη, πάνω από τη βάση του προστάτη. Το τελικό τμήμα του σπερματικού πόρου είναι διευρυσμένο και σχηματίζει τη σπερματική λήκυθο. Ο σπερματικός πόρος, αποτελείται από συνδετικό ιστό, μυϊκό χιτώνα και βλεννογόνο [12, 26, 28].

4.6. Σπερματοδόχες κύστεις

Οι σπερματοδόχες κύστεις βρίσκονται επί τα εκτός της σπερματικής ληκύθου, πάνω από τον προστάτη και μεταξύ του πυθμένα της ουροδόχου κύστης και του ορθού, στον υποπεριτοναϊκό χώρο. Η κάθε μια έχει μήκος 4-5 cm, έχει όψη υβώδη και σχήμα αχλαδιού με την κορυφή προς τα κάτω και έσω. Αποτελείται και αυτήν από συνδετικό ιστό, μυϊκό χιτώνα και βλεννογόνο. Το έκκριμά της, προκαλεί αραίωση του σπέρματος και διεγείρει τις κινήσεις των σπερματοζωαρίων [12, 27, 28].

4.7. Εκσπερματικοί πόροι

Ο κάθε ένας από αυτούς, μήκους 2 cm, σχηματίζεται πάνω από τη βάση του προστάτη από τη συμβολή της σπερματικής ληκύθου με τη σύστοιχη σπερματοδόχο κύστη. Έπειτα, φέρεται προς τα κάτω και εκβάλλει στην προστατική μοίρα της ουρήθρας, στα πλάγια του σπερματικού λοφιδίου. Αποτελούνται από μυϊκό χιτώνα και βλεννογόνο [12, 27, 28].

4.8. Σπερματικός τόνος

Ο σπερματικός τόνος, μήκους 15 cm, εκτείνεται από τον άνω πόλο του όρχεως και πορεύεται εντός του βουβωνικού πόρου μέχρι το κοιλιακό -έσω στόμιο αυτού, όπου τα στοιχεία που τον αποτελούν διαχωρίζονται. Αποτελείται από: 1) τον σπερματικό πόρο, 2) αγγεία και νεύρα, 3) χιτώνες, που είναι η συνέχεια των χιτώνων του όρχεως. Η βουβωνική μοίρα του περιβάλλεται μόνο από τον κοινό ελυτροειδή χιτώνα [12, 26, 28].

5. ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

Η αναπαραγωγή του ανθρώπου γίνεται όπως σε όλους τους πολυκύτταρους οργανισμούς, με αμφιγονία δηλαδή με τη συνένωση δυο ετερόφυλων γεννητικών κυττάρων. Οι γαμέτες, δηλαδή τα γεννητικά κύτταρα παράγονται μέσα στους γεννητικούς αδένες από άωρα κύτταρα με μια

εξελικτική διαδικασία που ονομάζεται γαμετογένεση. Ειδικότερα στον άντρα, οι γεννητικοί αδένες είναι οι όρχεις, οι γαμέτες τα σπερματοζωάρια, ενώ η γαμετογένεση ονομάζεται σπερματογένεση. Η σπερματογένεση δηλαδή αντιστοιχεί στη διαδικασία σχηματισμού των σπερματοζωαρίων από τα άωρα γεννητικά κύτταρα, μέσω ενός συνδυασμού κυτταρικών διαιρέσεων, μιτωτικών και μειωτικών αλλά και διαφοροποιήσεων [28].

Για την φυσιολογική διεργασία της σπερματογένεσης είναι απαραίτητη και η ορμονική παρουσία και συγκεκριμένα της τεστοστερόνης, της FSH (θυλακιοτρόπου ορμόνης) και άλλων παραγόντων. Η τεστοστερόνη συμμετέχει στην διαφοροποίηση των γεννητικών κυττάρων, την ωρίμανση των σπερματίδων και στην απελευθέρωση των ώριμων σπερματοζωαρίων. Επίσης η ορμόνη αυτή συμβάλει στην επιβίωση των κυττάρων Sertoli, τα οποία είναι κύτταρα κλειδιά στην διαδικασία ωρίμανσης του σπέρματος. Η θυλακιοτρόπος ορμόνη ενισχύει τη δράση της τεστοστερόνης και όταν η στάθμη της είναι ανεπαρκής, τα αρχέγονα σπερματογόνια δεν εξελίσσονται περαιτέρω και παραμένουν αδρανή στη βασική μεμβράνη των σπερματικών σωληναρίων, ενώ όταν τα αντίστοιχα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι χαμηλά, τότε η σπερματογένεση αναστέλλεται στο επίπεδο των σπερματογόνιων και των στρογγύλων σπερματίδων [28].

Η σπερματογένεση είναι η διαδικασία της παραγωγής των σπερματοζωαρίων, αποτελεί μια συνεχή και περιοδική διαδικασία, που ξεκινά από την εφηβεία και συνεχίζεται κατά τη μεγαλύτερη διάρκεια της ζωής του άνδρα. Η σπερματογένεση λαμβάνει χώρα στο σπερματικό επιθήλιο των σπερματικών σωληναρίων. Κατά την εμβρυογένεση, αρχέγονα βλαστικά ή στελεχιαία κύτταρα μεταναστεύουν στους όρχεις και μετατρέπονται σε ανώριμα βλαστικά κύτταρα, που ονομάζονται σπερματογόνια. Τα σπερματογόνια διατάσσονται σε δύο ή τρεις στοιβάδες, στην εσωτερική επιφάνεια των σπερματικών σωληναρίων. Τα μόνα άλλα κύτταρα των σωληναρίων κατά αυτήν την χρονική περίοδο είναι τα κύτταρα Sertoli, που είναι σωματικά, δηλαδή διπλοειδή κύτταρα, τα οποία δεν στηρίζουν απλώς τα βλαστικά κύτταρα, αλλά διαδραματίζουν έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην αλληλουχία των γεγονότων της σπερματογένεσης [12, 29, 30].

Κατά την εφηβεία, τα σπερματογόνια εισέρχονται στον κύκλο της σπερματογένεσης ανά τακτά χρονικά διαστήματα και κατά ομάδες, που

ονομάζονται γενεές. Η ωρίμανση των κυττάρων που ανήκουν στην ίδια γενεά διακρίνεται σε διαδοχικές μιτωτικές, μειωτικές και μεταμειωτικές φάσεις. Τα σπερματογόνια πολλαπλασιάζονται με συνεχείς μιτωτικές διαιρέσεις. Στη συνέχεια, ορισμένα από αυτά, υφίστανται μείωση για να δώσουν τελικά, γένεση στις απλοειδικές σπερματίδες, που με τη σειρά τους θα μετατραπούν σε σπερματοζωάρια. Τα σπερματογόνια βρίσκονται στη βάση της πυραμίδας της σπερματογένεσης. Μπορούν να ανανεώνονται και να παράγουν ένα μεγάλο αριθμό διαφοροποιημένων βλαστικών κυττάρων. Η διατήρηση της φυσιολογικής σπερματογένεσης και επακόλουθα, της γονιμότητας προϋποθέτει την ύπαρξη ισορροπίας μεταξύ της ανανέωσης των σπερματογόνιων και της διαφοροποίησής τους προς σπερματοζωάρια. Αυτές οι δύο διαδικασίες ρυθμίζονται τόσο από τη γονιδιακή έκφραση στα σπερματογόνια όσο και από εξωγενή σήματα, όπως διαλυτούς παράγοντες και μόρια προσκόλλησης από το ορχικό μικροπεριβάλλον, που ονομάζεται φωλιά. Η διαδικασία της σπερματογένεσης, δηλαδή η παραγωγή σπερματοζωαρίων από σπερματογόνια, διαρκεί συνολικά 74 ημέρες, περίπου και πραγματοποιείται στα σπερματικά σωληνάρια των όρχεων. Η τελική ωρίμανση των σπερματοζωαρίων γίνεται στην επιδιδυμίδα, όπου η δίοδος από αυτή διαρκεί άλλες 12 ημέρες [12, 29, 30].

5.1. Φάσεις της σπερματογένεσης

Η σπερματογένεση χωρίζεται σε τρεις φάσεις, οι οποίες, ανάλογα με τη χρονική σειρά με την οποία λαμβάνουν χώρα, είναι σπερματοκυττογένεση, η σπερματιδογένεση και η σπερμιογένεση.

α) Σπερμακυττογένεση

Η φάση αυτή περιλαμβάνει την διαδικασία όπου ένα διπλοειδικό σπερματογόνιο διαιρείται με μιτωτική διαδικασία για να δημιουργηθούν τα πρωτογενή σπερματοκύτταρα (primary spermatocytes). Καθένα από αυτά με

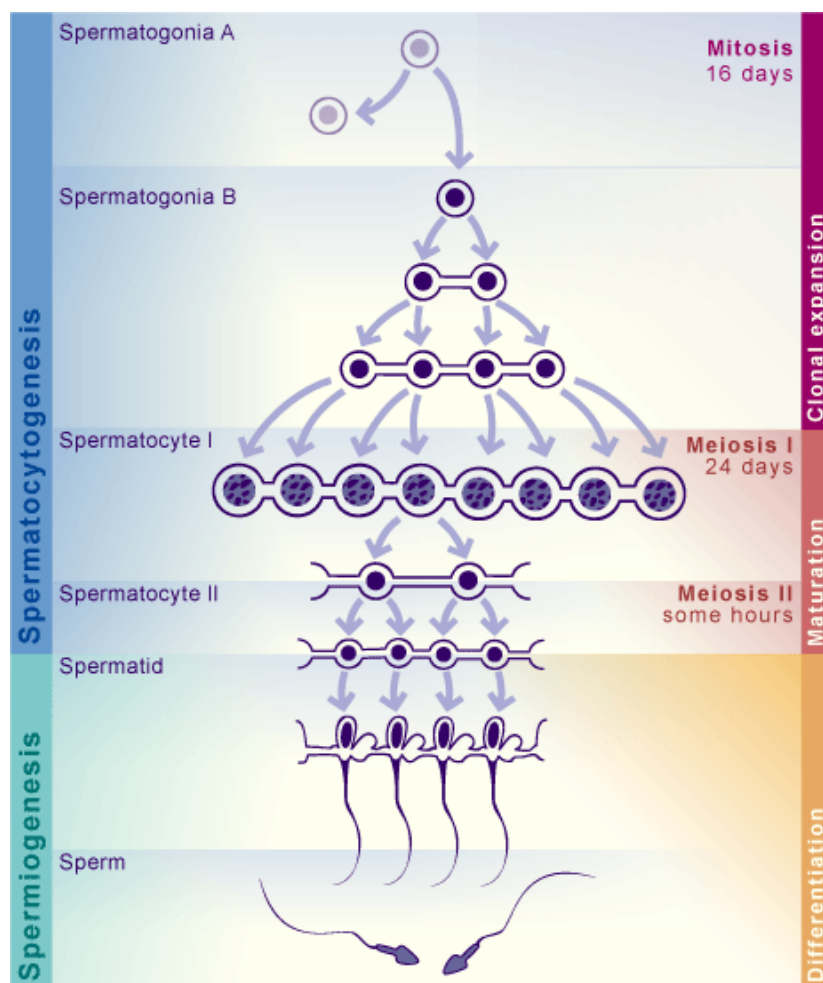
την διαδικασία της μείωσης, διαιρείται σε δυο απλοειδή δευτερογενή σπερματοκύτταρα.

β) Σπερματιδογένεση

Στη φάση αυτή έχουμε την διαδικασία σχηματισμού των απλοειδών σπερματίδων από τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα με τη διαδικασία επίσης της μείωσης

γ) Σπερμιογένεση

Η σπερμιογένεση είναι η μακρά φάση της σπερματογένεσης κατά την οποία οι απλοειδικές σπερματίδες μετατρέπονται σε σπερματοζωάρια. Οι βασικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα είναι ο σχηματισμός της κεφαλής και της ουράς του σπερματοζωαρίου και η απώλεια του κυτταροπλάσματος του. Η φάση της σπερμιογένεσης χωρίζεται σε τέσσερις επιμέρους φάσεις: Κατά την πρώτη φάση (φάση Golgi) σχηματίζεται το ακροσωμικό κυστίδιο, η χρωματίνη της κάθε σπερματίδας συμπυκνώνεται δημιουργώντας μια συμπαγή μάζα και ο πυρήνας περιβάλλεται από ένα μεμβρανικό παράγωγο του συστήματος Golgi. Κατά τη δεύτερη φάση (φάση Cap), το ακροσωμικό κυστίδιο μετακινείται προς τον πυρήνα της στρογγυλής σπερματίδας και αρχίζει να σχηματίζεται ο πρόδρομος της ουράς (μαστίγιο) από το κεντριόλιο. Κατά την τρίτη φάση (ακροσωμιακή φάση), ο πυρήνας της σπερματίδας επιμηκύνεται και σχηματίζεται το ακρόσωμα, που περιέχει ένζυμα απαραίτητα για τη διείσδυση του σπερματοζωαρίου στο ωάριο. Τέλος, κατά την τέταρτη φάση (φάση της ωρίμανσης), τα μιτοχόνδρια συγκεντρώνονται γύρω από το μαστίγιο, το οποίο διαμορφώνεται πλήρως. Καθώς ο σχηματισμός του σπερματοζωαρίου προχωρά, το μεγαλύτερο μέρος του κυτταροπλάσματος αποβάλλεται. Το τελικό στάδιο της μεταμόρφωσης της σπερματίδας σε σπερματοζωάριο αποτελεί ο σχηματισμός της πολύπλοκης ουράς από το αξονημάτιο, που αποτελείται από δύο εσωτερικά μονά και εννέα εξωτερικά διπλά μικροσωληνάρια. Στη συνέχεια, το σπερματοζωάριο οδηγείται στην επιδιδυμίδα, όπου ωριμάζει, παραμένοντας εκεί για άλλες 12 ημέρες, και καθίσταται ικανό για γονιμοποίηση (εικόνα 5).



Εικόνα 5: Το διάγραμμα αναπαριστά τις φάσεις της σπερματογένεσης

Ανάλογα με το στάδιο με το οποίο βρίσκονται τα κύτταρα κατανέμονται στον αυλό των σπερματικών σωληναρίων από έξω προς τα μέσα. Τα αδιαφοροποίητα βλαστικά κύτταρα βρίσκονται στη βασική μεμβράνη του σπερματικού σωληναρίου και ονομάζονται σπερματογόνια τύπου A (dark type A-Ad και pale type A-Ap). Είναι κύτταρα μετρίου μεγέθους, με μεγάλο στρογγυλό ή ωοειδή πυρήνα από τα οποία μετά την εφηβεία προκύπτουν μετά από μιτωτική διαίρεση δυο κυττάρων. Το ένα από αυτά παραμένει σε επαφή με τη βασική μεμβράνη και αποτελεί την καταβολή για νέους κύκλους διαίρεσης ενώ το άλλο από αυτά μετατοπίζεται προς τον αυλό του σπερματικού σωληναρίου και εισέρχεται σε μια διαδικασία ωρίμανσης και μετατροπής του σε σπερματοζώαριο. Τα κύτταρα αυτά που μετατοπίζονται (σπερματογόνια τύπου B) διαιρούνται με μιτωτικό τρόπο και αυξάνονται σε

μέγεθος ώστε να αποτελέσουν τα σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης. Τα σπερματοκύτταρα είναι αυτά που υφίστανται την πρώτη μειωτική διαίρεση σχηματίζοντας τις προσπερματίδες -σπερματοκύτταρα δεύτερης τάξης, οι οποίες έχουν το μισό αριθμό χρωμοσωμάτων. Στη συνέχεια οι προσπερματίδες ωριμάζουν και υφίστανται μείωση, ώστε να προκύψουν οι σπερματίδες, οι οποίες είναι ώριμοι γαμέτες χωρίς ωστόσο να έχουν την δυνατότητα γονιμοποίησης. Οι σπερματίδες μετά από διάφορες φάσεις ωριμάζουν και μεταμορφώνονται σε σπερματοζωάρια, τα οποία έχουν τη δυνατότητα γονιμοποίησης. Τα σπερματοζωάρια αποσπώνται από τα βασικά κύτταρα και πέφτουν στον αυλό των σπερματικών σωληναρίων (εικόνα 5) [12, 29, 30].

Η σπερματογένεση εξαρτάται από τις συνθήκες που επικρατούν στα σπερματικά σωληνάκια, από διαιτητικούς παράγοντες (έλλειψη βιταμίνης B12, E, ψευδαργύρου, κατάχρηση αλκοόλ), διαταραχές ανάπτυξης των όρχεων, έκθεση σε συνθετικά οιστρογόνα – τοξικούς και αλκυλικούς παράγοντες και ιονίζουσα ακτινοβολία, όπως και από διακυμάνσεις της θερμοκρασίας και το ορμονικό προφίλ. Συγκεκριμένα η σπερματογένεση απαιτεί περιβάλλον ιδανικής θερμοκρασίας, γι αυτό και οι όρχεις είναι εκτός του σώματος και σε θερμοκρασίες κάτω από 2 βαθμούς κελσίου συγκριτικά με το υπόλοιπο σώμα. Για να διατηρηθεί αυτή η θερμοκρασία υπάρχουν θερμορρυθμιστικοί μηχανισμοί, μηχανισμοί ρύθμισης της αιματικής ροής, μετακίνησης των όρχεων από και προς το υπόλοιπο σώμα μέσω της σύσπασης και της χαλάρωσης του κρεμαστήρα μύ και των λείων μυϊκών ινών του δαρτού [12].

Η ορμονική ρύθμιση της σπερματογένεσης εξαρτάται από την συνδυασμένη δράση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και των κυττάρων του Leydig, τα οποία παράγουν τεστοστερόνη [12].

6. ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΑΝΔΡΑ

Το σπουδαιότερο ανδρογόνο (φυλετική ορμόνη του άρρενος) είναι η τεστοστερόνη.

Η δράση και η παραγωγή των ορμονών πραγματοποιείται κυρίως σε δυο είδη κυττάρων, τα κύτταρα του Sertoli και τα κύτταρα του Leydig.

Κύτταρα Sertoli

Τα σωληνάρια του όρχι καταλαμβάνουν το 90% του όγκου αυτού και έχουν ένα στρώμα κυττάρων του Sertoli. Στην εφηβεία η σπερματογένεση ξεκινά από τα εν λόγω κύτταρα, με την βοήθεια της FSH, της τεστοστερόνης και διαφόρων αναπτυξιακών παραγόντων. Μετά την έναρξη της σπερματογένεσης, η τεστοστερόνη μπορεί να διατηρήσει την διαδικασία της αυτής. Τα κύτταρα αυτά έχουν εξωκρινή και ενδοκρινή εκκριτική λειτουργία και ειδικότερα παράγουν, την πρωτεΐνη που δεσμεύει τα ανδρογόνα (ABP- androgen –binding protein), την ανασταλτίνη (Inhibin-B- ρυθμίζει την απελευθέρωση της FSH), τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και την πρωτεΐνη μεταφορέα σιδήρου. Επίσης τα κύτταρα Sertoli κατεύθυνουν την φυλετική ανάπτυξη σε άρρενες, δρώντας μέσω διαφόρων οδών και στηρίζουν την σπερματογένεση με πολλούς τρόπους, όπως να διατηρούν το περιβάλλον που είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη και ωρίμανση των σπερματοζωαρίων, να εκκρίνουν απαραίτητες ουσίες για την διαδικασία της μείωσης, να εκκρίνουν υγρό το οποίο συμβάλει στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και να φαγοκυτταρώνουν τα υπολείμματα από την διαδικασία της σπερματογένεσης [12, 28, 31].

Κύτταρα Leydig (Franz von Leydig- Γερμανός ζωολόγος)

Ο αριθμός των κυττάρων Leydig, ανά όρχι μειώνεται με την ηλικία και πρόκειται για κύτταρα του διαμέσου χώρου, τα οποία παράγουν ανδρογόνα, κυρίως την τεστοστερόνη. Τα ανδρογόνα χρησιμεύουν για την φυσιολογική ανάπτυξη της γονάδας στο έμβρυο προ της γέννησης και κατά την νεογνική

περίοδο, για την έναρξη παραγωγής σπέρματος, την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών – επικουρικών αδένων του φύλου κατά την εφηβεία και για την διατήρηση της σπερματογένεσης, των δευτερογενών χαρακτηριστικών – επικουρικών αδένων του φύλου, όπως και των γεννητικών απαγωγών πόρων κατά την ενήλικη ζωή.

Τα δυο πιο σημαντικά ανδρογόνα είναι η τεστοστερόνη (testosterone) και το παράγωγο της, η 5^α διϋδροτεστοστερόνη (5 α -dihydrotestosterone), που ανήκουν στις στεροειδείς ορμόνες και συντίθενται από την χοληστερόλη στα κύτταρα Leydig του όρχεως. Η πρώτη εμπλέκεται απευθείας στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση δομών που προέρχεται από τον πόρο του Wolff (επιδιδυμίδα, σπερματικός πόρος, σπερματοδόχος κύστη, εκσπερματιστικός πόρος), ενώ η δεύτερη εμπλέκεται στην ανάπτυξη του ουρογεννητικού κόλπου και φύματος, του προστάτη, της ουρήθρας, του πέους και του οσχέου.

Η παραγωγή της τεστοστερόνης στην εμβρυϊκή ζωή αρχίζει κατά την 6^η εβδομάδα της κύησης. Η αρχική διαφοροποίηση των κυττάρων Leydig, απαιτεί την LH (ωχρινοτρόπο ορμόνη) και την ACTH (αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη), ενώ η αρχική βιοσύνθεση τεστοστερόνης στον εμβρυϊκό όρχι είναι ανεξάρτητη από την LH που παράγεται στην υπόφυση. Κατά την διάρκεια της ανάπτυξης του όρχεως, η παραγωγή τεστοστερόνης αρχίζει να ρυθμίζεται από την LH, η παραγωγή της οποίας ρυθμίζεται στον υποθάλαμο μέσω της GnRH (εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών) και αναστέλλεται από την τεστοστερόνη μέσω μηχανισμού αρνητικού feedback. Η λειτουργία του άξονα υποθαλάμου –υπόφυσης - όρχι είναι απαραίτητη για την κάθοδο του όρχι και για την φυσιολογική λειτουργία αυτού [12, 28].

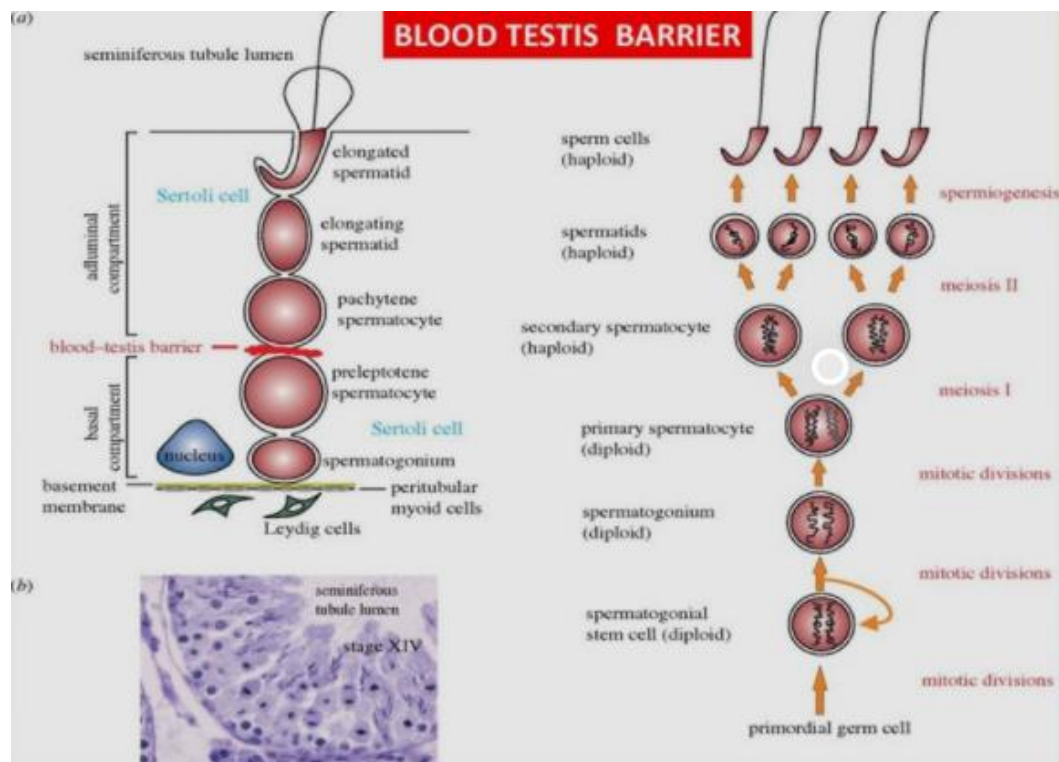
Στον άνδρα ο ρυθμός έκκρισης της τεστοστερόνης από τους όρχεις είναι περίπου 7 mg/ημέρα και με την πάροδο του χρόνου φαίνεται να ελαττώνεται. Η απελευθέρωση αυτής ρυθμίζεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης με την ωχρινοτρόπο (LH) και την θυλακιοτρόπο (FSH) ορμόνη. Η LH διεγείρει την απελευθέρωση της τεστοστερόνης από τα διάμεσα κύτταρα (Leydig), ενώ η FSH διεγείρει τον σχηματισμό της πρωτεΐνης σύνδεσης των ανδρογόνων (BP) στα κύτταρα Sertoli [32].

7. ΑΙΜΑΤΟ-ΟΡΧΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ

Ο αιματο-ορχικός φραγμός είναι επίσης γνωστός ως φραγμός των κυττάρων Sertoli ή φραγμός του σπερματικού επιθηλίου. Η έννοια του αιματο-ορχικού φραγμού είναι γνωστή εδώ και δεκαετίες και φαίνεται ότι είναι διαφορετικός από άλλους αντίστοιχους φραγμούς αίματος - ιστών. Ως παράδειγμα, ο αιματο-εγκεφαλικός φραγμός αποτελείται από συνδέσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών, που συνεπικουρούνται από τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα. Αντίθετα, τα τριχοειδή αγγεία του διάμεσου ιστού των όρχεων συνεισφέρουν ελάχιστα στη λειτουργία του αιματο-ορχικού φραγμού. Ο αιματο-ορχικός φραγμός επιτελεί πολλές λειτουργίες που είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τη σπερματογένεση. Εμποδίζει εκλεκτικά τη δίοδο του νερού, των ηλεκτρολυτών, των ιόντων, των ορμονών και των ουσιών που δρουν παρακρινικά, ρυθμίζοντας, με αυτόν τον τρόπο, τόσο το είδος όσο και την ποσότητα των ουσιών που απαιτούνται για την ανάπτυξη των απλοειδικών σπερματίδων [12, 33, 34].

Ο αιματο-ορχικός φραγμός αποτελεί επίσης ανοσολογικό φραγμό για το διαχωρισμό των αντιγόνων, που εκφράζονται προσωρινά κατά την μεταμειωτική εξέλιξη των σπερματικών κυττάρων, από το ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή, με σκοπό την αποτροπή της παραγωγής αντι-σπερματικών αντισωμάτων. Τέλος, ο αιματο-ορχικός φραγμός προσδίδει πολικότητα στα κύτταρα του όρχι, καθώς άλλες ουσίες εκκρίνονται προς το διάμεσο χώρο, άλλες προς τα βλαστικά κύτταρα και άλλες προς τον αυλό των σπερματικών σωληναρίων (Εικόνα 6).

Δομικά, ο αιματο-ορχικός φραγμός αποτελείται από: 1) Μεμβρανικές πρωτεΐνες των στενών συνδέσεων (tight junctions): occludins, claudins, tricellulin, JAMs (Junctional Adhesion Molecules), CAR (Coxsackie virus - Adenovirus Receptor). 2) Μεμβρανικές πρωτεΐνες των συνδέσεων που ομοιάζουν με δεσμοσώματα (desmosome-like junctions): desmogleins, desmocollins. 3) Μεμβρανικές πρωτεΐνες των χάσματο-συνδέσεων (gap junctions): connexins, N-cadherins, nectins. 4) Συμπλέγματα ρυθμιστικών και δομικών πρωτεϊνών. 5) Μεταφορείς φαρμάκων.



Εικόνα 6: Δομή και λειτουργίες του αιματο-ορχικού φραγμού

Η λειτουργία του αιματο-ορχικού φραγμού ρυθμίζεται από συντονισμένες δράσεις των κυτοκινών και της τεστοστερόνης, από πρωτεϊνικές κινάσες: MAPKs (Mitogen Activated Protein Kinases) 21, πρωτεΐνες πολικότητας: σύμπλεγμα Par (partitioning-defective), πρωτεΐνη Pals1 (Protein Associated with Lin Seven 1) και τοπικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς [12, 33, 34].

8. ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

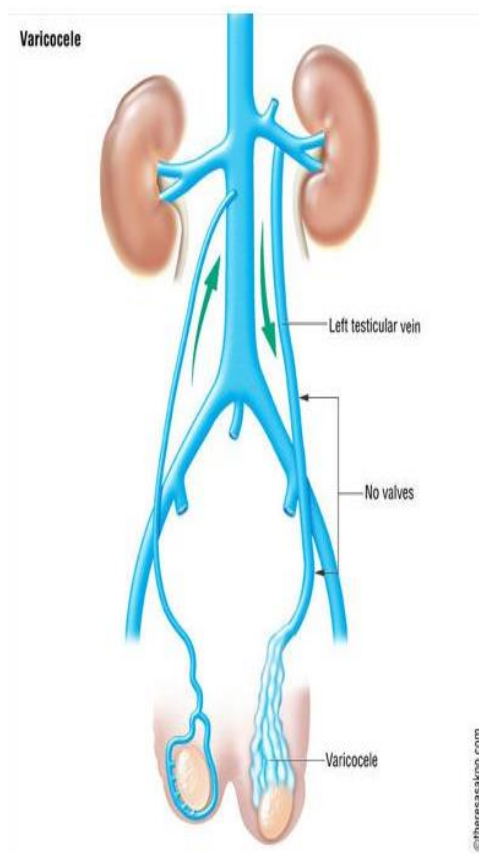
Ανατομία Ορχικής Φλέβας

Το φλεβικό σύστημα του όρχεως περιλαμβάνει την ορχική φλέβα (έσω σπερματική φλέβα), την κρεμαστήρια φλέβα (έξω σπερματική φλέβα) και τις φλέβες του σπερματικού πόρου μέχρι το έσω στόμιο του βουβωνικού πόρου, περιφερικότερα του οποίου σχηματίζεται το κλιματοειδές ορχικό φλεβικό δίκτυο. Οι σπερματικές ή ορχικές φλέβες αναδύονται από το μεσαύλιο του

όρχι, στην οπίσθια επιφάνεια αυτού, λαμβάνουν κλάδους από την επιδιδυμίδα, συμβάλλουν και σχηματίζουν ένα εσπειραμένο πλέγμα καλούμενο σπερματικό πλέγμα (rampiniform plexus). Αυτό σχηματίζει την κύρια μάζα του σπερματικού τόνου και αποτελείται από τρεις ομάδες φλεβών, τις πρόσθιες, μέσες και οπίσθιες ομάδες. Η οπίσθια ομάδα διέρχεται οπισθίως από τον σπερματικό τόνο και εκβάλλει στην έξω αιδοϊκή φλέβα και τις κρεμαστήριες φλέβες (έξω σπερματικές). Η τελευταία εκβάλλει τελικά στην κάτω επιγαστρία φλέβα στο ύψος του έξω βουβωνικού στομίου (Εικόνα 7). Η μέση ομάδα διέρχεται γύρω από τον σπερματικό πόρο και εκβάλλει στην έσω λαγόνιο φλέβα. Η πρόσθια ομάδα συνοδεύει την έσω σπερματική αρτηρία. Στο ύψος του έξω βουβωνικού στομίου η σύνθετη αυτή μορφή, το κλιματοειδές πλέγμα σχηματίζει τρεις ή τέσσερις κλάδους που εισέρχονται στην πύελο. Το κλιματοειδές ορχικό φλεβικό δίκτυο παροχετεύεται κυρίως από την σύστοιχη ορχική φλέβα και σε ορισμένες περιπτώσεις και από την έξω αιδοϊκή φλέβα (rudendal vein), η οποία καταλήγει στην μείζονα σαφηνή φλέβα και μέσω αυτής στην κοινή μηριαία φλέβα. Η φλέβα του σπερματικού πόρου και η κρεμαστήρια φλέβα είναι λιγότερο σημαντικές για την φλεβική παροχέτευση του όρχι [35].

Οι φλέβες αυτές τελικά συγκλίνουν σε δύο και τελικά σε μία έσω σπερματική φλέβα, η οποία διέρχεται έμπροσθεν του ουρητήρα και παραπλεύρως της ορχικής αρτηρίας. Τόσο η αριστερή όσο και η δεξιά ορχική φλέβα συνεχίζουν την πορεία τους μετά την έξοδο τους από τον βουβωνικό πόρο, σαν μεμονωμένοι κλάδοι, οι οποίοι στο ύψος του τετάρτου οσφυϊκού σπονδύλου διχάζονται σε δύο τμήματα, το έσω και το έξω τμήμα σχηματίζοντας ένα δέλτα. Ο πλάγιος κλάδος συχνά καταλήγει στις φλέβες της κάψας του νεφρού, στις μεσεντερικές, στις φλέβες του παχέος εντέρου ή στις οπισθοπεριτοναϊκές φλέβες [36].

Το έσω τμήμα της αριστερής σπερματικής φλέβας καταλήγει στην κάτω επιφάνεια της αριστερής νεφρικής φλέβας, υπό ορθή γωνία πλαγίως της σπονδυλικής στήλης, στο ύψος του Ο4 σπονδύλου. Η δεξιά σπερματική φλέβα καταλήγει στην κάτω κοίλη φλέβα υπό οξεία γωνία κάτω από την δεξιά νεφρική φλέβα (Εικόνα 7) [13, 18].



Εικόνα 7: Η ανατομία των φλεβών του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου με την εκβολή της δεξιάς και αριστερής ορχικής φλέβας, η οποία και προκαλεί την κίρσοκλή συχνότερα αριστερά

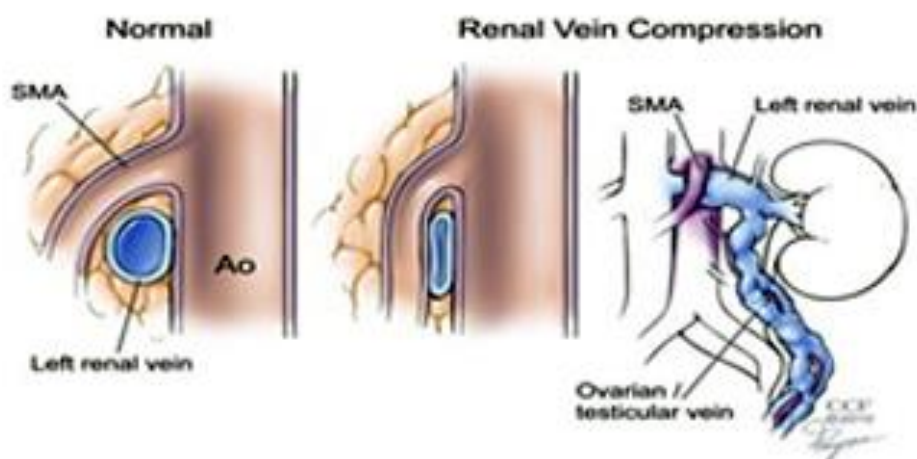
Επιπρόσθετοι παράπλευροι φλεβικοί οδοί αποχέτευσης μπορεί να συνδέονται με φλέβες του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, περιτοναίου, κάψας νεφρού, ουρητήρα, σπλήνα, παχέος εντέρου και επινεφριδιακών φλεβών [18, 37]. Οι αναστομώσεις των φλεβιδίων οι οποίες προαναφέρθηκαν έχουν σαν αποτέλεσμα την δημιουργία ενός ευρέως αναστομούμενου φλεβικού δικτύου το οποίο ονομάζεται κολο-ορχικό-ουρητηρικό φλεβικό δίκτυο. Μέσω αυτού του δικτύου έρχονται σε επικοινωνία το σύστημα της πυλαίας φλέβας (φλέβες του παχέος εντέρου) με την συστηματική φλεβική κυκλοφορία [12].

Αναφέρεται επιπλέον και η ύπαρξη αναστομωτικού δικτύου μεταξύ αριστερής και δεξιάς ορχικής φλέβας. Πρόκειται για μικρούς φλεβικούς κλαδίσκους από το έσω τμήμα της κάθε ορχικής φλέβας, οι οποίοι πορεύονται κάθετα προς αυτές και αναστομώνονται μεταξύ τους επί της μέσης γραμμής [36]. Από το έσω τμήμα των ορχικών φλεβών, περίπου στο ύψος του τρίτου οσφυϊκού σπονδύλου, αναδύονται πολλαπλά μικρά φλεβίδια του ανώτερου

τμήματος του ουρητήρα σχηματίζοντας γύρω από αυτόν ένα πολύ πλούσιο φλεβικό δίκτυο. Από το δίκτυο αυτό κάποια φλεβίδια ανεβαίνουν προς την πύελο του σύστοιχου νεφρού, ενώ κάποια άλλα κατέρχονται μαζί με τμήμα των ορχικών φλεβών περνώντας από το έξω χείλος του σύστοιχου νεφρού, όπου δέχεται φλεβίδια από την νεφρική κάψα, καθώς και από τμήμα του ανιόντος και κατιόντος κόλου με τα οποία και αναστομώνεται [38].

Ο λόγος της επικρατέστερης εμφάνισης της κισσοκήλης αριστερά αποδίδεται στην οπισθοπεριτοναϊκή ανατομία. Η αριστερή σπερματική φλέβα εκβάλλει κάθετα -υπό ορθή γωνία- στην αριστερή νεφρική φλέβα, ενώ η δεξιά εκβάλλει λοξά -υπό οξεία γωνία- στην κάτω κοίλη φλέβα. Το βασικό αυτό εύρημα έχει δύο επιπτώσεις που συμβάλλουν στην συχνότερη εμφάνιση της κισσοκήλης αριστερά. Στην πρώτη περίπτωση, η πορεία της αριστερής ορχικής φλέβας είναι κατά 8-10 cm επιμηκύτερη από την δεξιά, εξαιτίας της υψηλότερης εκβολής της στην αριστερή νεφρική φλέβα και λόγω της χαμηλότερης θέσης του αριστερού όρχι σε σχέση με τον δεξιό όρχι. Το επιπρόσθετο αυτό μήκος, σε συνδυασμό με την όρθια στάση, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της υδροστατικής πίεσης, η οποία υπερνικά τους βαλβιδικούς μηχανισμούς σε μερικούς άνδρες και οδηγεί στην κισσοειδή διάταση των σπερματικών φλεβών. Στην δεύτερη περίπτωση, η κάθετη εκβολή της αριστερής σπερματικής φλέβας στην αριστερή νεφρική φλέβα, εκθέτει την αριστερή σπερματική φλέβα στις αυξημένες πιέσεις της αριστερής νεφρικής φλέβας, όπως σε συμπίεση της νεφρικής φλέβας μεταξύ της κοιλιακής αορτής και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας («σύνδρομο καρυοθραύστη», nutcracker phenomenon) [18].

Το φαινόμενο καρυοθραύστη ή σύνδρομο παγίδευσης αριστερής νεφρικής φλέβας (ΑΝΦ) αναφέρεται συχνότερα στη συμπίεση της ΑΝΦ μεταξύ της αορτής και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (Εικόνα 8). Ο όρος «σύνδρομο καρυοθραύστη» χρησιμοποιείται για ασθενείς με κλινικά συμπτώματα που συνοδεύονται με την ανατομία του καρυοθραύστη, η δε παγίδευση της ΑΝΦ διαίρεται σε δύο τύπους τον πρόσθιο και οπίσθιο. Στον πρόσθιο τύπο, που είναι και ο πιο συνηθισμένος, η αριστερή νεφρική φλέβα συμπιέζεται μεταξύ της αορτής και μιας άλλης αρτηρίας της κοιλίας (συνήθως της άνω μεσεντερίου). Στον οπίσθιο τύπο, η αριστερή νεφρική φλέβα συνήθως συμπιέζεται μεταξύ της αορτής και της σπονδυλικής στήλης. Τα συμπτώματα κυμαίνονται από αιματουρία, κίρσοκήλη, μέχρι βαριά πυελική συμφόρηση. Η διάγνωση βασίζεται στον απεικονιστικό έλεγχο (U/S, CT ή MRI) [15].



Εικόνα 8: Φαινόμενο καρυοθραύστη στο οποίο υπάρχει παγίδευση της αριστερής νεφρικής φλέβας μεταξύ της αορτής και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας και στον σχηματισμό κίρσοειδών διευρύνσεων στην νεφρική- σπερματική ή ωοθηκική φλέβα.

Η λοξή εκβολή της δεξιάς σπερματικής φλέβας στην κάτω κοίλη φλέβα, πιστεύεται ότι επιταχύνει την παροχέτευση της, λόγω της επίδρασης του νόμου Venturi που σχετίζεται με την συγκριτικά μεγαλύτερη ροή της κάτω κοίλης φλέβας [17]. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από την μελέτη των Shafik και Bedeir, που απέδειξαν αυξημένη φλεβική πίεση σε ηρεμία και μετά δοκιμασία Valsava σε ασθενείς με κίρσοκήλη (19.7 mm Hg και 22 mm Hg)

αντίστοιχα. Ένας άλλος, λιγότερα συχνός παράγοντας ο οποίος προδιαθέτει στον σχηματισμό της κιρσοκήλης αριστερά, είναι η συμπίεση της αριστερής σπερματικής φλέβας από το αριστερό παχύ έντερο (κατίον- σιγμοειδές κόλον) [39].

Η προδιάθεση σχηματισμού κιρσοκήλης σχετίζεται, επίσης σε μερικούς ασθενείς με ανωμαλίες του βαλβιδικού μηχανισμού. Η ύπαρξη βαλβίδων στα μεγάλα φλεβικά στελέχη αποτελεί μια πολυσυζητημένη και με αρκετές διαμάχες θεωρία, μολονότι η ύπαρξή τους σε ορισμένους άρρενες είναι γνωστή [13]. Παρόλα αυτά η θεωρία της ανεπάρκειας τους, η οποία προκαλεί παλινδρόμηση του φλεβικού αίματος προς τα πίσω στο κλιματοειδές ορχικό φλεβικό δίκτυο και αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα της κιρσοκήλης, δεν συμβαδίζει πάντα με τα αποτελέσματα ορισμένων ερευνών [40]. Σε νεκροτομικές μελέτες, αποκαλύφθηκε η απουσία βαλβίδων στο 40% των αριστερών σπερματικών φλεβών και στο 23% των δεξιών σπερματικών φλεβών [41]. Η μεγάλη διαφορά συχνότητας μεταξύ της αριστεράς και της σπάνιας δεξιάς κιρσοκήλης είναι τέτοια, ώστε μερικοί συγγραφείς να συνιστούν την ταχεία διερεύνηση για τυχόν ύπαρξη οπισθοπεριτοναϊκής μάζας [13, 17, 18]. Επίσης σε μελέτη με φλεβογραφία ασθενών με κιρσοκήλη, αποδείχθηκε η απουσία ή ανεπάρκεια των βαλβίδων σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Οι μελέτες αυτές συνδυάζουν δύο σημαντικές διαπιστώσεις: στην πρώτη, σε σημαντικό τμήμα του πληθυσμού υπάρχει δυσλειτουργία ή απουσία των βαλβίδων και στη δεύτερη, η απουσία βαλβίδων είναι συχνότερη στην αριστερή σπερματική φλέβα [17, 41]. Επιπρόσθετα φαίνεται να υπάρχει γενετική βάση προδιάθεσης βαλβιδικής δυσλειτουργίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη της κιρσοκήλης [42]. Παρόλο που οι γενετικοί μηχανισμοί προδιάθεσης στον σχηματισμό κιρσοκήλης δεν έχουν αποσαφηνιστεί, τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ένα γενετικό-κληρονομικό μοντέλο του ανατομικού αυτού ευρήματος.

Σε ποσοστό 20% περίπου των περιπτώσεων παρατηρούνται ανατομικές παραλλαγές [17, 18]. Σημαντικές παραλλαγές περιλαμβάνουν την αποχέτευση της δεξιάς έσω σπερματικής φλέβας στην δεξιά νεφρική φλέβα (8-10%), την συμβολή της αριστερής έσω σπερματικής φλέβας στην κάτω κοίλη φλέβα, τον διπλασιασμό της έσω σπερματικής φλέβας και την ύπαρξη πολλαπλών τελικών σπερματικών φλεβών (15-20%) [13, 18]. Σε μια μελέτη

σε πτωματικά παρασκευάσματα βρέθηκε ότι η δεξιά ορχική φλέβα παροχέτευε στην κάτω κοίλη φλέβα σε ποσοστό 83,3%, στο σημείο της συνένωσης της νεφρικής φλέβας με την κάτω κοίλη φλέβα σε ποσοστό 12.5% και στη νεφρική φλέβα στο 4.2% των περιπτώσεων [43]. Όσον αφορά την αριστερή ορχική φλέβα βρέθηκε ότι παροχετεύει υπό ορθή γωνία στην αριστερή νεφρική φλέβα σε ποσοστό 93.75%, ενώ σε ποσοστό 6.25% παροχετεύει στην αριστερή νεφρική φλέβα υπό οξεία γωνία [43].

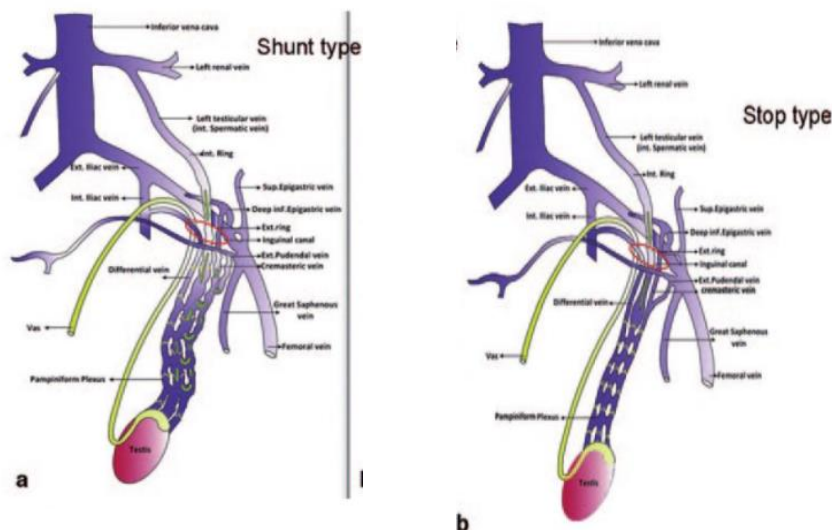
Το μεγαλύτερο μέρος της ανατομικής έρευνας σχηματισμού κιρσοκήλης, στράφηκε και αφορά κυρίως την έσω σπερματική φλέβα, υπάρχουν όμως μερικές μελέτες που επιβεβαιώνουν ότι οι διατεταμένες έξω σπερματικές ή κρεμαστήριες φλέβες μπορούν επίσης να συμβάλλουν σε κιρσοκήλες πρωτοπαθείς ή υποτροπιάζουσες, συμμετέχοντας σε διαφορετικές φάσεις εξέλιξης [44, 45, 46]. Υπάρχει καθολική παραδοχή ότι αυτές οι έξω σπερματικές φλέβες οι οποίες βρίσκονται εκτός της σπερματικής περιτονίας στερούνται βαλβίδων και έτσι είναι επιρρεπείς σε βλάβη η οποία οφείλεται στην υπέρταση του κλιματοειδούς σπερματικού φλεβικού πλέγματος και επικοινωνούν μεταξύ τους (Στάδιο I – Κρεμαστήριος κιρσοκήλη). Μόνο μεταγενέστερα υπάρχει μια προοδευτική διάταση του κλιματοειδούς σπερματικού πλέγματος (Στάδιο II -Κλιματοειδής κιρσοκήλη). Οι φλέβες που συνοδεύουν τον σπερματικό πόρο είναι οι τελευταίες που διατείνονται και είναι λιγότερο ευαίσθητες στην φλεβική υπέρταση στο κλιματοειδές φλεβικό πλέγμα (Στάδιο III - Σπερματικού πόρου κιρσοκήλη) [45].

9. ΘΕΩΡΙΕΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Υπάρχουν τρεις θεωρίες ερμηνείας της προέλευσης της κιρσοκήλης, παρότι δεν είναι καθολικά αποδεκτές. Η πρώτη περιγράφει την υπό ορθή γωνία συμβολή της αριστερής έσω σπερματικής φλέβας στην αριστερή νεφρική φλέβα, με συνέπεια την αύξηση της υδροστατικής πίεσης που τελικά μεταφέρεται στο σπερματικό πλέγμα. Η δεύτερη στηρίζεται στην συγγενή ανεπάρκεια ή απουσία των φλεβικών βαλβίδων, με αποτέλεσμα την ανάστροφη ροή και διάταση [47]. Αυτή η θεωρία έχει ενισχυθεί και από

μελέτες με φλεβογραφία και έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα. Βασισμένες στο επίπεδο που βρίσκονται οι ανεπαρκείς βαλβίδες, στο ύψος ή κάτω από τις επικοινωνούσες φλέβες, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν την έσω σπερματική φλέβα, κρεμαστήριο, βασική και έξω αιδοϊκή φλέβα, έχουν περιγραφεί δύο παθοφυσιολογικοί υπότυποι, ο τύπος παράκαμψης (shunt) και ο τύπος παύσης (διακοπής, stop), (Εικόνα 9). Όταν οι ανεπαρκείς βαλβίδες εντοπίζονται μόνο πάνω από το επίπεδο των επικοινωνουσών φλεβών, μια τύπου παύσης (διακοπής, stop) κίρσοκήλη είναι παρούσα, η οποία αποτελεί το 14% όλων των κίρσοκηλών. Η τύπου παύσης (stop) κίρσοκήλη χαρακτηρίζεται από βραχεία παλινδρομο ροή από την έσω σπερματική φλέβα, προς και εντός του σπερματικού πλέγματος. Μη ορθόδρομη φλεβική αιματική ροή και ανάστροφη ροή παρατηρείται προς τις επικοινωνούσες φλέβες, επειδή είναι παρούσες οι περιφερικές βαλβίδες και λειτουργικά επαρκείς. Η χειρουργική απολίνωση της τύπου διακοπής (stop) κίρσοκήλης θα θεραπεύσει την κίρσοκήλη, δια της αντιστροφής της παλινδρόμησης που προκαλεί (offsetting) η ανεπαρκής βαλβίδα έναντι των βαλβίδων του υπόλοιπου φυσιολογικού φλεβικού συστήματος απορροής [48]. Αντίθετα, όταν υπάρχουν ανεπαρκείς φλεβικές βαλβίδες, κάτω από το επίπεδο των επικοινωνουσών φλεβών, παρατηρείται κίρσοκήλη τύπου παράκαμψης (shunt), η οποία αποτελεί το 86% όλων των κίρσοκηλών [48]. Η κίρσοκήλη τύπου παράκαμψης χαρακτηρίζεται από παλινδρόμηση αίματος τόσο από την έσω σπερματική φλέβα στο σπερματικό φλεβικό πλέγμα, όσο και ορθόδρομη παλινδρόμηση εντός των επικοινωνουσών φλεβών (βασική και κρεμαστήριες φλέβες) [48]. Η χειρουργική απολίνωση της τύπου παράκαμψης κίρσοκήλης θα πρέπει να αναμένεται να είναι λιγότερο αποτελεσματική, επειδή οι ανεπαρκείς βαλβίδες είναι περισσότερο πολυάριθμες και κατανέμονται ευρύτερα [48].

Theories of Varicocele Origin



Εικόνα 9: Αριστερή κισσοκήλη ως αποτέλεσμα της ανεπάρκειας ή απουσίας των φλεβικών βαλβίδων. Βασισμένες στο επίπεδο που βρίσκονται οι ανεπαρκείς βαλβίδες, στο ύψος ή κάτω από τις επικοινωνούσες φλέβες, έχουν περιγραφεί δύο παθοφυσιολογικοί υπότυποι, α) ο τύπος παράκαμψης (shunt) και β) ο τύπος παύσης (διακοπής, stop).

Η τρίτη θεωρία περιλαμβάνει τη λεγόμενη επίδραση “καρυοθραύστη”, σύμφωνα με την οποία η συμπίεση της αριστερής νεφρικής φλέβας μεταξύ της άνω μεσεντέριας αρτηρίας και της κοιλιακής αορτής μπορεί να προκαλέσει μερική απόφραξη της αιματικής ροής μέσω της αριστερής ορχικής φλέβας και, ως εκ τούτου, να αυξήσει την υδροστατική πίεση εντός του σπερματικού πλέγματος [15, 49]. Το «φαινόμενο καρυοθραύστη» προκαλεί μια σταθερή αυξημένη κλίση πίεσης μεταξύ νεφρικής φλέβας και κάτω κοίλης φλέβας, με επακόλουθο την παλινδρόμηση προς την έσω σπερματική φλέβα, και την ανάπτυξη παράπλευρων φλεβικών οδών, θεωρία που υποστηρίζεται από αιμοδυναμικές μελέτες ενηλίκων και παιδιών με κισσοκήλη [13].

Εκλεκτική φλεβογραφία της αριστερής νεφρικής φλέβας (ΑΝΦ) με μέτρηση της κλίσης πίεσης μεταξύ της αριστερής νεφρικής φλέβας και κάτω κοίλης φλέβας (ΚΚΦ), είναι ο χρυσός κανόνας της διαγνωστικής μεθόδου εκτίμησης του αποτελέσματος της επίδρασης του καρυοθραύστη. Το φυσιολογικό μήκος της αριστερής νεφρικής φλέβας είναι 6-10 cm και η μέση φυσιολογική διάμετρος 7 mm. Η μέση φυσιολογική κλίση πίεσης μεταξύ ΑΝΦ και ΚΚΦ είναι 1 mmHg ή χαμηλότερη και μια αυξημένη κλίση > 3 mmHg μεταξύ ΑΝΦ και ΚΚΦ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν κριτήριο διάγνωσης παγίδευσης της αριστερής νεφρικής φλέβας. Σε μια μελέτη, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι με τη χρησιμοποίηση της έγχρωμης Doppler υπερηχογραφίας

ανδρών με κίρσοκήλη, η αορτομεσεντερική γωνία κυμαίνεται μεταξύ 6-30°, η οποία διέφερε σημαντικά από αυτή υγιών ενήλικων ανδρών. Αυτή η γωνία μειώνεται περαιτέρω με την δοκιμασία Valsava σε όρθια θέση [50].

Σε ασθενείς με υποψία ύπαρξης «φαινομένου καρυοθραύστη», πρώτη διαγνωστική δοκιμασία αποτελεί η Doppler υπερηχογραφία [50, 51, 52]. Παλαιότερη μελέτη ανέδειξε τη διαγνωστική αξία της υπερηχοτομογραφίας Doppler στη διάγνωση του συνδρόμου nutcracker, μέσω της σύγκρισης 16 ασθενών με 18 υγιή άτομα. Η μέτρηση της προσθιοπίσθιας διαμέτρου και της μέγιστης ταχύτητας ροής (peak systolic velocity, PSV), της αριστερής νεφρικής φλέβας στο πυελικό τμήμα και στο σημείο συμπίεσης μεταξύ αορτής και άνω μεσεντερίου αρτηρίας έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0.01$), υποστηρίζοντας ότι η Doppler υπερηχοτομογραφία αποτελεί αξιόπιστο και μη επεμβατικό εργαλείο για τη διάγνωση του συνδρόμου καρυοθραύστη [51]. Επίσης η παρουσία του «φαινομένου καρυοθραύστη», μπορεί να αποκαλυφθεί με φλεβογραφία σε ποσοστό μόνο 55% των πασχόντων από κίρσοκήλη όπως αποδείχθηκε σε μια παλαιότερη μελέτη [44].

Η κύρια αιτία ανάπτυξης κίρσοκήλης σε παιδιά αποτελεί το «φαινόμενο καρυοθραύστη» και το υπερηχογράφημα Doppler δύναται να χρησιμοποιηθεί ως ένα μη επεμβατικό εργαλείο για τη διάγνωση του φαινομένου αυτού [13, 53].

Τελικά η αιτιολογία της κίρσοκήλης μπορεί να είναι ένας συνδυασμός όλων αυτών των μηχανισμών οι οποίοι επιβαρύνονται περαιτέρω από την όρθια θέση. Όπως αποδείχθηκε σε λεπτά ψηλά αθλητικά άτομα, η ανεπάρκεια των φλεβικών βαλβίδων και η απουσία υποστηρικτικού λίπους γύρω από την νεφρική φλέβα με περιορισμό της αορτομεσεντερικής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό κίρσοκήλης [54].

10. ΕΙΝΑΙ Η ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΝΟΣΟΣ;

Ιστορικά, 85-90% όλων των κίρσοκηλών κλινικά ταξινομούνται σαν μονόπλευρες, εντοπιζόμενες αριστερά. Όμως πρόσφατα δεδομένα, δείχνουν ότι αμφοτερόπλευρες ψηλαφητές κίρσοκήλες ανευρίσκονται σε ποσοστό

μεγαλύτερο του 50% των πασχόντων ανδρών [47, 55]. Τα δεδομένα αυτά είναι συμβατά με φλεβογραφικές μελέτες στις οποίες παρατηρείται αμφοτερόπλευρη ανώμαλη φλεβική παλινδρόμηση στο 84-86% ανδρών με κίρσοκήλη [56, 57, 58]. Το εύρημα αυτό μπορεί να ερμηνεύσει, την βλάβη των όρχεων αμφοτερόπλευρα στους άνδρες αυτούς αλλά και γιατί μετά από μονόπλευρη αποκατάσταση της κίρσοκήλης παρατηρείται βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος, μόνο στο 65% των ανδρών [59]. Σε αντίθεση, μεμονωμένη δεξιά κίρσοκήλη, ανευρίσκεται σε μόνο στο 1- 2% των ασθενών και μπορεί να συνοδεύεται με την παρουσία παθολογίας, όπως οπισθοπεριτοναϊκή - πνευλική μάζα ή αναστροφή των σπλάγχχνων [5, 58].

11. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιματική ροή στην ορχική φλέβα καθώς και σε φλέβες δίχως βαλβίδες σύμφωνα με τους νόμους της φυσικής εξαρτάται από διάφορους παράγοντες και βασίζεται σε διάφορες θεωρίες [38].

11.1. Θεωρίες Παθοφυσιολογίας

Ι) Η θεωρία της διαφοράς πιέσεων. Για να μπορέσει το αίμα να φθάσει από την ορχική φλέβα στην νεφρική ή στην κάτω κοίλη φλέβα, η πίεση στην πρώτη θα πρέπει να είναι υψηλότερη σε σχέση με αυτήν της δεύτερης. Επιπλέον, το αίμα κινείται στη φλεβική κυκλοφορία προς την καρδιά, λόγω της διαφοράς αντιστάσεων την οποία εμφανίζουν οι μεγάλες φλέβες κοντά στην καρδιά σε σχέση με τις μικρότερες οι οποίες βρίσκονται αρκετά απομακρυσμένα. Οι μεγάλες φλέβες εμφανίζουν μικρότερη αντίσταση σε αντίθεση με τις μικρότερες οι οποίες έχουν μεγαλύτερες αντιστάσεις.

Στην περίπτωση της κίρσοκήλης η παλινδρόμηση φλεβικού αίματος εμφανίζεται όταν πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

A) Αύξηση της πίεσης στην νεφρική φλέβα. Η άσκηση συμπίεσης στο άνω τμήμα από το σημείο εισόδου της ορχικής φλέβας στην νεφρική φλέβα έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης στη νεφρική φλέβα.

B) Μείωση της πίεσης στην ορχική φλέβα. Η μείωση της πίεσης στην ορχική φλέβα οφείλεται στην παθολογική διάταση των φλεβών με αποτέλεσμα

το φλεβικό αίμα να μην έχει την δυνατότητα να κινηθεί ανάμεσα σε αγγεία σχεδόν της ίδιας διαμέτρου. Η αύξηση αυτής της διαμέτρου της ορχικής φλέβας έχει άμεση σχέση με την αύξηση της διαμέτρου των κλάδων του κλιματοειδούς ορχικού φλεβικού πλέγματος. Αυτό έχει σαν τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση της πίεσης στην ορχική φλέβα και την ανατροπή του φυσιολογικού βαθμού πίεσης στην συμβολή ορχικής φλέβας και νεφρικής φλέβας και έτσι την περαιτέρω παλινδρόμηση του φλεβικού αίματος προς τα πίσω. Σύμφωνα με τις έρευνες που έχουν κατά καιρούς διενεργηθεί η παλινδρόμηση του αίματος δεν είναι ο πρωταρχικός αιτιολογικός παράγοντας της δημιουργίας της κισσοκήλης, αλλά αυτή οφείλεται στην αναστροφή του βαθμού της πίεσης στην συμβολή ορχικής και νεφρικής φλέβας άσχετα με την ύπαρξη ή μη φλεβικών βαλβίδων [38]. Στην περίπτωση που υπάρχουν βαλβίδες στους μεγάλους κλάδους του φλεβικού δικτύου σταδιακά προκαλείται η ανεπάρκεια τους λόγω της αναστροφής του βαθμού πίεσης.

Γ) Ύπαρξη Βαλβίδων: Μια πολύ ισχυρή για πολλά χρόνια θεωρία, υποστήριζε ότι η ύπαρξη βαλβίδων στις μεγάλες φλέβες αποτελούσε σημαντικό ανασταλτικό παράγοντα δημιουργίας κισσοκήλης. Θεωρήθηκε ότι η ανεπάρκεια των βαλβίδων αυτών ήταν ο πρωταρχικός παράγοντας δημιουργίας κισσοκήλης. Αλλά διάφορες μελέτες ανάδειξαν ότι υπάρχουν άνδρες οι οποίοι δεν πάσχουν από κισσοκήλη αλλά έχουν ανεπάρκεια βαλβίδων του φλεβικού παροχετευτικού δικτύου στο όσχεο, καθώς και άνδρες οι οποίοι ενώ έπασχαν από κισσοκήλη οι βαλβίδες των συγκεκριμένων φλεβών δεν παρουσίαζαν καμία παθολογία [60].

II) Η θεωρία της αρνητικής πίεσης που δημιουργείται στο σημείο συνένωσης φλεβών με διαφορετικό μέγεθος, όπως στην ορχική-νεφρική συμβολή ή στην συμβολή ορχικής –κάτω κοίλης φλέβας. Η ταχύτητα της αιματικής ροής στα μεγάλα φλεβικά στελέχη δημιουργεί αρνητική πίεση στο σημείο εισόδου μιας μικρότερης φλέβας σε αυτήν. Αυτή η αρνητική πίεση βοηθά τόσο στην δημιουργία όσο και στη διατήρηση της συνεχούς ροής αίματος από τις φλέβες μικρότερης διαμέτρου προς τις φλέβες με μεγαλύτερη διάμετρο. Όσο μεγαλύτερη είναι η ταχύτητα της στήλης αίματος, τόσο μεγαλύτερη είναι η αρνητική πίεση οποία δημιουργείται. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η ροή από μια μικρής διαμέτρου φλέβα, όπως είναι η ορχική

φλέβα, προς μια μεγαλύτερης διαμέτρου φλέβα, όπως είναι η αριστερή νεφρική ή η κάτω κοίλη φλέβα, να μην επηρεάζεται από την ύπαρξη ή απουσία βαλβίδων σε αυτές.

Η ήπια μείωση στη ροή αίματος τόσο στην νεφρική όσο και στην κάτω κοίλη φλέβα ή η διάταση του κλιματοειδούς ορχικού φλεβικού πλέγματος και της ορχικής φλέβας έχει σαν αποτέλεσμα την σημαντικού βαθμού μείωση ή ακόμη και τον εκμηδενισμό της αρνητικής πίεσης [38].

III) Η θεωρία της επίδρασης της συνολικής στήλης αίματος την οποία παροχετεύει κάθε ορχική φλέβα. Η στήλη αίματος στην ορχική φλέβα είναι μακρύτερη στην αριστερή από ότι στην δεξιά πλευρά. Η διαφορά αυτή οφείλεται:

- A) Στην ανατομική θέση των όρχεων. Ο αριστερός όρχις βρίσκεται χαμηλότερα σε σχέση με τον δεξιό με αποτέλεσμα να ασκείται μεγαλύτερη υδροστατική πίεση στην αριστερή πλευρά, γεγονός που εξηγεί και την κατά πολύ μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της κισσοκήλης αριστερά. Αν και η θεωρία αυτή εξηγεί την αυξημένη υδροστατική πίεση η οποία ασκείται ετερόπλευρα, δεν θεωρείται ικανός σαν μοναδικός παράγοντας δημιουργίας της κισσοκήλης.
- B) Στην γωνία εκβολής των ορχικών φλεβών στην αριστερή νεφρική και κάτω κοίλη φλέβα. Έτσι ενώ η αριστερή ορχική φλέβα εκβάλλει στην αριστερή νεφρική φλέβα υπό γωνία 90 μοιρών, η δεξιά ορχική φλέβα εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα υπό οξεία γωνία.
- Γ) Σπανιότερα, σημαντικό ρόλο στην δημιουργία της κισσοκήλης διαδραματίζει η αύξηση της πίεσης στην αριστερή νεφρική φλέβα, είτε λόγω συμπίεσης αυτής ανάμεσα στην κοιλιακή αορτή και την άνω μεσεντέρια αρτηρία («φαινόμενο καρυοθραύστη»), είτε λόγω διήθησης από νεόπλασμα είτε λόγω πίεσης από λεμφαδενικό block. Η πίεση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της υδροστατικής πίεσης στην αριστερή ορχική φλέβα, η οποία όμως όπως προαναφέρθηκε από μόνη της δεν αποτελεί πάντα ικανό παράγοντα δημιουργίας κισσοκήλης. Επίσης το ίδιο ισχύει και όταν διηθείται η κάτω κοίλη φλέβα από νεόπλασμα του δεξιού νεφρού [38].

Η αύξηση της πίεσης στην ορχική φλέβα λόγω συμπίεσης εμφανίζεται επίσης και στις εξής σχετικά σπάνιες παθολογικές καταστάσεις: α) υπεξάρθρημα του ινομυϊκού σωλήνα του σπερματικού τόνου β) λιπωμάτωση του σπερματικού τόνου [38].

IV) Θεωρία της τοπικής κυκλοφορίας και αμφοτερόπλευρης δράσης της κίρσοκλής.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ορχική φλέβα παροχετεύει το κλιματοειδές ορχικό φλεβικό δίκτυο διατηρώντας σε αυτό μια φυσιολογική πίεση (60mm Hg). Στην κίρσοκλή το φλεβικό δίκτυο διατείνεται με αποτέλεσμα μείωση της πίεσης της ορχικής φλέβας με αναστροφή της διαφοράς πίεσης στην συμβολή ορχικής φλέβας και αριστερής νεφρικής φλέβας και ανάστροφη ροή προς τα κάτω.

Το αίμα λιμνάζει στο κλιματοειδές ορχικό φλεβικό δίκτυο οδηγώντας σε αύξηση της πίεσης σε αυτό, στα 80mm Hg. Επιπρόσθετα το λιμνάζων αίμα επιβαρύνεται με τοξικούς μεταβολίτες, που πλήττουν τον όρχι και την επιδιδυμίδα παρεμβαίνοντας έτσι στην διαδικασία της σπερματογένεσης.

Η προοδευτική αύξηση του υπολειπόμενου αίματος που οφείλεται στην προοδευτική διάταση του κλιματοειδούς ορχικού φλεβικού δικτύου, προκαλεί μια συνεχόμενη αύξηση στην φλεβική πίεση μέσα στο δίκτυο. Όταν η πίεση αυξάνει σε κάποιο βαθμό τότε οδηγείται μέσω παράπλευρου φλεβικού δικτύου –αναστομωτικό δίκτυο– στο χαμηλής πίεσης ετερόπλευρο κλιματοειδές ορχικό φλεβικό δίκτυο και δημιουργείται έτσι και τοπική κυκλοφορία.

Με την τοπική αυτή κυκλοφορία οι τοξικοί μεταβολίτες μεταφέρονται στο κλιματοειδές ορχικό φλεβικό δίκτυο όπου όμως η ταχεία ροή στην δεξιά ορχική φλέβα εμποδίζει το αίμα αυτό να λιμνάσει στο δεξιό κλιματοειδές ορχικό φλεβικό δίκτυο και να δράσει τοξικά στον όρχι και στην επιδιδυμίδα.

V) Η θεωρία της αυξημένης αιματικής ροής κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Η αυξημένη αιματική ροή κατά τη διάρκεια της εφηβείας στους όρχεις οδηγεί σε αυξημένη φλεβική παροχέτευση με αποτέλεσμα την παθολογική διάταση των φλεβών και την δημιουργία κίρσοκλής [38].

Η ακριβής αιτιολογία και παθοφυσιολογία της κισσοκήλης είναι ακόμη άγνωστη, πιθανώς όμως είναι πολυπαραγοντική [5, 6, 61, 62]. Ένας συνδυασμός διαφόρων παραγόντων επηρεάζουν την σπερματογένεση και η σχετική συμμετοχή των παραγόντων αυτών είναι διαφορετική σε κάθε ασθενή [5, 8, 63, 64]. Διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, που έχουν σαν αποτέλεσμα στην επιδείνωση της σπερματογένεσης σε αριστερή κισσοκήλη, έχουν προταθεί και συμπεριλαμβάνουν το θερμικό stress, notch signaling (ή σηματοδότηση Notch, η οποία είναι ένας βασικός μηχανισμός επικοινωνίας μεταξύ γειτονικών κυττάρων που ρυθμίζει την κυτταρική διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη αλλά και στη διατήρηση των ιστών στους ενήλικες), συσσώρευση καδμίου, ανεπάρκεια του άξονα υποθαλάμου–υπόφυσης-γονάδων, παλίνδρομη ροή επινεφριδιακών ή νεφρικών μεταβολιτών, πιθανές διασπάσεις του αιματο-ορχικού φραγμού, υποξία και μεταβολές των δυναμικών του ορχικού εξωκυττάριου υγρού [5, 8, 63, 64]. Βλάβες του διάμεσου ιστού, που συμπεριλαμβάνουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Leyding, πάχυνση της βασικής μεμβράνης των σωληναρίων και του τοιχώματος των αγγείων με ενδοαυλική στένωση και αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου μπορεί επίσης να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ορχική δυσλειτουργία σχετιζόμενη με την κισσοκήλη [1, 64-66].

Είναι ευρέως γνωστό ότι η κισσοκήλη μπορεί να προκαλέσει προοδευτική βλάβη των όρχεων και υπογονιμότητα [17]. Συγγραφείς σε παλαιότερες μελέτες απέδειξαν ότι οι κισσοκήλες έχουν ως επακόλουθο την ατροφία των όρχεων σε γόνιμους και υπογόνιμους άνδρες. Πολλές ιστολογικές μελέτες διερεύνησαν το φαινόμενο αυτό σε μικροσκοπικό επίπεδο. Δεν παρατηρείται μόνο η απώλεια ορχικής μάζας, αλλά επίσης ουσιαστικά ευρήματα ορχικής δυσλειτουργίας, όπως υποσπερματογένεση με ελάττωση του πάχους του γεννητικού επιθηλίου και στους δύο όρχεις σε ετερόπλευρη εντόπιση. Πολλές μελέτες επιβεβαίωσαν την διακοπή της σπερματογένεσης, την απόπτωση σπερματογόνων κυττάρων και ύπαρξη “μόνο κυττάρων Sertoli” σε μονόπλευρη εντόπιση. Παρά την εκτεταμένη ορχική δυσλειτουργία σε αζωοσπερμικούς άνδρες, αποδείχθηκε ότι ο βαθμός της ιστοπαθολογικής ανεπάρκειας είναι ανεξάρτητος του κλινικού βαθμού της κισσοκήλης [65-70].

Σε τυχαία ανεύρεση κισσοκήλης, παραμένει ακόμη άγνωστο πότε αυτή καθίσταται παθολογική [17]. Οι Gorelick και Goldstein ανέφεραν ότι οι κισσοκήλες ήταν ψηλαφητές στο 35% των ανδρών με πρωτοπαθή υπογονιμότητα και στο 81% με δευτεροπαθή. Τα ευρήματα τους υποδηλώνουν ότι οι κισσοκήλες προκαλούν προοδευτική ελάττωση της γονιμότητας και εξακολουθούν να επιφέρουν ανεπάρκεια σπερματογένεσης, παρά την προηγούμενη γονιμότητα [69]. Άλλοι συγγραφείς βρήκαν στατιστικά σημαντική επιδείνωση στη πυκνότητα και κινητικότητα του σπέρματος, που υποδεικνύει προοδευτική λειτουργική επιδείνωση των όρχεων [46].

Περίπου 80% των ανδρών με κισσοκήλη είναι γόνιμοι και έχουν φυσιολογική αναπαραγωγική ικανότητα [66-70]. Αν και η παθοφυσιολογία της κισσοκήλης έχει μελετηθεί εκτεταμένα, όμως με τα μέχρι τώρα δεδομένα, κανένας αξιόπιστος μηχανισμός δεν επεξηγεί πλήρως γιατί το υπόλοιπο 15-20% είναι υπογόνιμο [71].

Αυξημένη θερμοκρασία του οσχέου, ορμονικές διαταραχές, ορχική υποάρδευση και υποξία, καθώς και παλίνδρομη ροή τοξικών μεταβολιτών, είναι υποθετικοί δυνητικοί μεσολαβητές, της υπογονιμότητας που συνδέεται με την κισσοκήλη [17, 71]. Πρόσφατα το οξειδωτικό stress (oxidative stress, OS) έχει εμπλακεί σαν σημαντικός μεσολαβητής της κισσοκήλης συνοδευόμενης με υπογονιμότητα [71]. Άλλωστε οι λόγοι που μερικοί ασθενείς με κισσοκήλη είναι υπογόνιμοι, ενώ η πλειονότητα των ασθενών δεν είναι, παραμένουν ακόμα μη καθορισμένοι. Τέτοια φαινόμενα μερικώς μπορούν να επεξηγηθούν καθώς η υπογονιμότητα είναι συνδυασμός ανδρικών και γυναικείων παραγόντων, στους οποίους ένα πλήρως λειτουργικό γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, μπορεί να αντιρροπήσει, ανεπαρκείς ανδρικούς παράγοντες με αποτέλεσμα την επιτυχή γονιμοποίηση. Μεταξύ ανδρών με κισσοκήλη, πρέπει να υπάρχει διαφορετική ενδογενής ευαισθησία, η οποία κορυφώνεται στις διαφορετικές επιδράσεις της κισσοκήλης στην ανδρική γονιμότητα [47].

11.2. Οξειδωτικό stress

Η υποξία και το οξειδωτικό stress παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κισσοκήλης [71].

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (Reactive Oxygen Species- ROS) είναι υποπροϊόντα του μεταβολισμού του οξυγόνου και της παραγωγής ενέργειας, τα οποία δρουν ως ρυθμιστές ζωτικών φυσιολογικών ενδοκυττάρων διεργασιών. Στον ανδρικό αναπαραγωγικό σωλήνα, μικρές ποσότητες ROS έχουν σημαντικούς ρόλους στην λειτουργία του σπέρματος, ρυθμίζοντας την χωρητικότητα, την αντίδραση του ακροσώματος, την υπερενεργοποίηση και την σύντηξη των σπερματοζωαρίων με το ωάριο [72, 73].

Έχει αναφερθεί ότι τρεις τύποι κυττάρων εκλύουν ROS στους όρχεις με κισσοκήλη και συγκεκριμένα, τα κύρια κύτταρα της επιδιδυμίδας, τα ενδοθηλιακά κύτταρα στις διατεταμένες φλέβες του σπερματικού πλέγματος και τα ορχικά κύτταρα. Φυσικά υπάρχουν ενδογενείς μηχανισμοί που εξουδετερώνουν την δράση των ROS και αυτό πιθανόν μπορεί να εξηγήσει γιατί οι περισσότεροι άνδρες με κισσοκήλη διατηρούν την γονιμοτητά τους. Όμως σε κισσοκήλη, ανευρίσκονται μειωμένα επίπεδα ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (total antioxidant capacity, TAC) στους όρχεις, τα οποία συμβάλλουν περαιτέρω στην υπογονιμότητα [1, 5, 8, 62, 63, 73-76]. Σημαντική αύξηση των επιπέδων ROS επίσης συνοδεύεται με κατάτμηση του DNA του σπέρματος. Αναφέρεται, ότι η ακεραιότητα του DNA του σπέρματος αποτελεί σημαντικό και καθοριστικό παράγοντα της φυσιολογικής γονιμοποίησης και ανάπτυξης του εμβρύου, τόσο στην φυσική σύλληψη όσο και στην εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) [1, 5, 8, 63, 73-76].

Εν αντιθέσει, υπάρχουν φυσικά ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια αντιοξειδωτικά, ενζυμικά και μη-ενζυμικά συστήματα τα οποία αποκομίζουν και εξουδετερώνουν τις βλαπτικές επιδράσεις των αυξημένων επιπέδων ROS. Όταν τα επίπεδα ROS αυξάνονται δυσανάλογα σε σύγκριση με την εξουδετερωτική ικανότητα των αντιοξειδωτικών ή όταν επέλθει ελάττωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας, συνήθως ακολουθεί οξειδωτικό stress [13, 73, 74].

Έχει ενοχοποιηθεί μια ανισορροπία μεταξύ παραγωγής ROS και ελαττωμένης ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας, απότοκος της οξινποίησης,

μείωσης του pH του κυτταροπλάσματος των σπερματοζωαρίων και του σπερματικού πλάσματος, σε άνδρες με κισσοκήλη [75]. Το οξειδωτικό stress δια μέσω των ROS, ιδιαίτερα η υπεροξειδωση λιπιδίων, όχι μόνο βλάπτει την λειτουργία της μεμβράνης στην κεφαλή και την μεσότητα των σπερματοζωαρίων, αλλοιώνοντας την μορφολογία και μειώνοντας την κινητικότητα, αλλά επίσης οδηγεί και στην ελάττωση του ενδοκυττάριου pH. Το ιδεώδες pH για την αδρανοποίηση της δραστηριότητας αποκομιδής των ROS, από τα ενζυματικά αντιοξειδωτικά συστήματα, κυμαίνεται από ουδέτερο μέχρι ελαφρώς αλκαλικό, ενώ καταστέλλεται εκσεσημασμένα σε καταστάσεις οξέωσης. Εξασθένιση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (TAC) ενδεχομένως μπορεί να αντανakλά μια περαιτέρω ελάττωση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων [13, 73, 74, 76].

Σε μια μετα-ανάλυση μελετών που περιελάμβανε τους δείκτες οξειδωτικού stress σε άνδρες με κισσοκήλη, παρατηρήθηκε ότι αυτοί ήταν σημαντικά αυξημένοι σε ασθενείς με κισσοκήλη, σε σύγκριση με δότες φυσιολογικού σπέρματος [76]. Ο Mitropoulos και συν. [77] πρότειναν ότι η παραγωγή υπεροξυνιτρίτη (peroxynitrite) από την αντίδραση οξειδίου του αζώτου και υπεροξειδίου, είναι πιθανώς υπεύθυνη για την μειωμένη λειτουργία του σπέρματος σε ασθενείς με κισσοκήλη. Σε όλες τις παραπάνω μελέτες, παρατηρήθηκε συνάρτηση του βαθμού της κισσοκήλης με υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού stress. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης ελαττώνει το οξειδωτικό stress του σπέρματος στους ασθενείς αυτούς [13, 17, 78].

Μια αυξημένη παραγωγή ROS στον αναπαραγωγικό σωλήνα, διασπά όχι μόνο την ρευστότητα της πλασματικής μεμβράνης του σπέρματος, αλλά και την ακεραιότητα του DNA στον πυρήνα του σπέρματος. Έχει αποδειχθεί ότι οι υπογόνιμοι άνδρες με κισσοκήλη έχουν υψηλά επίπεδα βλάβης του DNA του σπέρματος [77-80].

Εκσεσημασμένα επίπεδα βλάβης του DNA συνοδεύονται με μείωση πολλών δεικτών γονιμότητας, συμπεριλαμβανομένων της γονιμοποίησης, της ανάπτυξης και εμφύτευσης του εμβρύου, καθώς και της κύησης και των ποσοστών ζώντων γεννήσεων. Επιπλέον, η χρησιμοποίηση μη φυσιολογικών σπερματοζωαρίων σε *in vitro* γονιμοποίηση, μπορεί να οδηγήσει σε πατρική μετάδοση ελαττωματικού γενετικού υλικού, με δυσμενείς συνέπειες στην

ανάπτυξη του εμβρύου. Ευτυχώς η βλάβη αυτή μπορεί να είναι αναστρέψιμη όπως αποδείχθηκε από συγγραφείς που πρόσφατα ανακοίνωσαν ότι η ακεραιότητα του DNA του σπέρματος βελτιώθηκε σημαντικά σε υπογόνιμους άνδρες, έξι μήνες μετά την χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης [80, 81].

Πρόσφατα ευρήματα από διάφορες μελέτες, επιβεβαίωσαν προηγούμενα δεδομένα ύπαρξης μιας αρνητικής συσχέτισης μεταξύ μορφολογίας του σπέρματος και ποσοστού του σπέρματος με υψηλού βαθμού κατάτμηση (fragmentation) του DNA, σε ασθενείς με κισσοκήλη [74, 82, 83].

Μολαταύτα υπάρχουν μελέτες στις οποίες αποδείχθηκε ότι δεν παρατηρήθηκε μείωση της βλάβης του DNA του σπέρματος, σε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης [13]. Η μείωση της βλάβης του DNA μετά την αποκατάσταση της κισσοκήλης είναι βραδεία (3-6 μήνες) και για τον λόγο αυτό υπογόνιμα ζευγάρια που ο σύζυγος έχει αποκατασταθείσα κισσοκήλη, πρέπει να αναμένουν τουλάχιστον 6 μήνες πριν να επιχειρήσουν σύλληψη [13].

11.3. Υπερθερμία οσχέου

Οι ανθρώπινοι όρχεις έχουν περίπου 1-2° C μικρότερη θερμοκρασία από την φυσιολογική θερμοκρασία σώματος [17]. Η οσχεική θερμορύθμιση διατηρείται δια του δέρματος του οσχέου, το οποίο στερείται υποδόριου λίπους και του θερμορυθμιστικού συστήματος ανταλλαγής θερμότητας που εμπλέκει το κλιματοειδές πλέγμα. Το σύστημα αυτό, που αρχικά προτάθηκε από τους Dahl και Herric (1959), επιτρέπει στο αρτηριακό αίμα να ψύχεται όταν παρέχεται στους όρχεις και καθιστά τις μικρότερες θερμοκρασίες ιδεώδεις για την ορχική λειτουργία. Στους περισσότερους άντρες, η θερμοκρασία του οσχέου είναι χαμηλότερη κατά την διάρκεια της όρθιας στάσης, όμως η όρθια θέση επιτείνει τις κισσοκήλες και μπορεί να προλαμβάνει την μείωση της θερμοκρασίας του όρχι [17]. Αρκετοί ερευνητές βρήκαν αύξηση της θερμοκρασίας του οσχέου σε ασθενείς με κισσοκήλη μέχρι και 2.5° C, σε σχέση με φυσιολογική ομάδα ελέγχου [84, 85].

Έχει αποδειχθεί σε άνδρες με κισσοκήλη και επιδείνωση της ποιότητας σπέρματος, αυξημένη θερμοκρασία του όρχι, ενώ μετά την διόρθωση της κισσοκήλης, παρατηρήθηκε ελάττωση της θερμοκρασίας αυτού [86, 87]. Επειδή η σπερματογένεση είναι βέλτιστη σε μια θερμοκρασία 2.5°C μικρότερη της θερμοκρασίας σώματος, το θερμικό stress μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της παραγωγής του σπέρματος. Όμως δεδομένου ότι οι περισσότεροι άνδρες με κισσοκήλη είναι γόνιμοι και τα άτομα αυτά επίσης έχουν αυξημένη θερμοκρασία οσχέου σε σχέση με τους φυσιολογικούς άνδρες, η μοναδική συνεισφορά του θερμικού stress στο πρόβλημα της υπογονιμότητας δεν μπορεί εξολοκλήρου να επεξηγηθεί από σχετική με την κισσοκήλη-σχετική υπογονιμότητα και αποτελεί ένα μυστήριο [13, 17].

Πάρα πολλές μελέτες διερεύνησαν διάφορους μοριακούς δείκτες σε άνδρες με κισσοκήλη, για να αποσαφηνίσουν γιατί οι διατεταμένες κισσοειδείς φλέβες έχουν βλαπτική επίδραση μόνο σε μερικούς άνδρες. Μια ενδιαφέρουσα θεωρία περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες θερμικού σοκ -heat shock proteins (HSPs) και τους παράγοντες θερμικού σοκ- heat shock factors (HSFs), που έχουν αμφότερες προστατευτική δράση. Ενεργοποιούμενες από την αυξημένη θερμοκρασία και το stress, οι HSPs και HSFs χρησιμεύουν σαν μοριακοί συνοδοί που μετριάζουν την προκαλούμενη από το stress μετουσίωση άλλων πρωτεϊνών, επιτρέποντας την επιβίωση των κυττάρων σε δυνητικά θανατηφόρες καταστάσεις. Οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι η έκφραση των πρωτεϊνών (HSPA2) μπορεί να είναι δείκτης για την θερμική ανοχή σε άνδρες με κισσοκήλη [17, 88-90].

Επίσης έχει αποδειχθεί σε *in vivo* και *in vitro* μελέτες, ότι το θερμικό stress, προκαλεί οξειδωτικό stress στους όρχεις και δημιουργία ROS, με καταστροφικές επιδράσεις στην σπερματογένεση [17]. Ο καθορισμός του πρωταρχικού ερωτήματος, είναι εάν το θερμικό stress μπορεί να δημιουργήσει οξειδωτικό stress στους όρχεις. Πραγματικά σε *in vivo* και *in vitro* μελέτες έχει αποδειχθεί μια άμεση σχέση με την θερμοκρασία-εξαρτώμενη μεταξύ έκθεσης σε θερμότητα και δημιουργίας ROS [13].

Τα σπερματογόνια Α, και τα κύτταρα Sertoli και Leyding θεωρούνται θερμοανθεκτικά κύτταρα, αφού προηγουμένως εκτέθηκαν σε υψηλότερες θερμοκρασίες στην μήτρα. Αντιθέτως, τα σπερματογόνια Β, τα

σπερματοκύτταρα της πρώτης γενιάς και οι άωρες σπερματίδες, είναι πάρα πολύ ευάλωτα σε θερμικό stress [90, 91].

11.4. Φλεβική υπέρταση και παλινδρόμηση των τοξικών μεταβολιτών

Η φλεβική υπέρταση του όρχι χαρακτηρίζεται από μια υπερβολική - εκσεσημασμένη υδροστατική στήλη πίεσης, η οποία μεταδίδεται πάνω στις ήδη ανεπαρκούσες φλεβικές βαλβίδες. Αυτή συνοδεύεται με παλινδρόμηση τοξικών, επινεφριδιακών και νεφρικών μεταβολιτών εντός των όρχεων, όπως η επινεφρίνη (αδρεναλίνη), η ουρία, οι προσταγλανδίνες E και F2a, με αποτέλεσμα την χρόνια αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων των όρχεων [17, 92]. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί σε εμμένουσα υποάδρευση, στάση και υποξία και επακόλουθη δυσλειτουργία της σπερματογένεσης [93]. Μικροσκοπική εξέταση τμημάτων των σπερματικών φλεβών αποκάλυψε μεταβολές στην επιμήκη μυϊκή στιβάδα, επιπρόσθετα με μια ελάττωση στον αριθμό των νευρικών απολήξεων και των “αγγείων των αγγείων”, στο αγγειακό τοίχωμα.

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ανεπαρκή λειτουργία του μηχανισμού σύσπασης του σπερματικού φλεβικού πλέγματος κατά τη φλεβική αποχέτευση του αίματος. Επιπλέον, έχει τεκμηριωθεί πενταπλάσια αύξηση της υδροστατικής πίεσης κατά τη διάρκεια αγγειογραφικών εξετάσεων (φλεβογραφίας, venography) των κισσοειδών σπερματικών φλεβών, γεγονός που οδηγεί σε αναστροφή της κλίσης πίεσης και κατ' επέκταση, σε συνθήκες ιστικής υποξίας [57-58].

Η παλινδρόμηση αίματος στην κισσοκήλη έχει σαν αποτέλεσμα, την δυνητική πρόσβαση νεφρικών και επινεφριδιακών τοξικών μεταβολιτών στα ενδοθηλιακά κύτταρα της σπερματικής φλέβας και του ορχικού ιστού. Οι ουσίες αυτές είναι γνωστό ότι προκαλούν κυτταρικό οξειδωτικό stress, σε *in vitro* καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων [13, 94], ενώ πιστεύεται ότι οι μεταβολίτες αυτοί διαταράσσουν τον αντιρροπιστικό ανατακλαστικό μηχανισμό του συστήματος ανταλλαγής θερμότητας του σπερματικού τόνου [17].

Ορμονική δυσλειτουργία συνοδεύει επίσης την κισσοκήλη και συμβάλλει στην παθοφυσιολογία αυτής [17]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δημοσίευσε δεδομένα από 9034 άνδρες που εκτιμήθηκαν για υπογονιμότητα και αναφέρει ότι άνδρες μεγαλύτεροι από 30 ετών με κισσοκήλη είχαν σημαντικά μικρότερα επίπεδα τεστοστερόνης από μικρότερης ηλικίας άνδρες με κισσοκήλη. Εν τω μεταξύ, η τάση αυτή δεν παρατηρήθηκε σε φυσιολογικούς άνδρες, εύρημα που υποδηλώνει την προοδευτική καταστροφική επίδραση της κισσοκήλης στην λειτουργία των κυττάρων Leydig [95]. Άλλες όμως μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα ευρήματα αυτά [17, 94]. Η αντιστρεψιμότητα της ορμονικής δυσλειτουργίας με κισσεκτομή παραμένει αμφιλεγόμενη και μέχρι σήμερα καμία καλύτερη τακτική ή οδηγία δεν συνηγορεί υπέρ της εκτομής για μεμονωμένη υπογονιμότητα [17].

11.5. Απόπτωση και Βλάβη DNA

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η κισσοκήλη συνοδεύεται με βλάβη DNA του σπέρματος, με αποτέλεσμα μειωμένη γονιμότητα [80, 96, 97, 98]. Επίσης υψηλά επίπεδα βλάβης DNA συνοδεύονται με αυξημένα επίπεδα ROS σε ασθενείς με κισσοκήλη σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Άξιο ενδιαφέροντος είναι ότι οι διαφορές αυτές παρατηρήθηκαν και σε άνδρες με κισσοκήλη, ανεξάρτητα της ανεπάρκειας των παραμέτρων σπέρματος [13, 80].

Επίσης η κισσοκήλη συνοδεύεται με μια αύξηση της ενδοορχικής απόπτωσης [99]. Πολλοί παράγοντες που προκαλούν απόπτωση έχουν συνδεθεί με την ανδρική υπογονιμότητα που συνοδεύει την κισσοκήλη, όπως η συσσώρευση καδμίου, η ανεπάρκεια ανδρογόνων, το θερμικό stress και η ιντερλευκίνη-6 [80, 99].

Μια σημαντικά μικρότερη δραστηριότητα της ολικής ακροσίνης (acrosin) στα σπερματοζωάρια σε γόνιμους άνδρες με κισσοκήλη και μια παθολογική κατακράτηση σταγονιδίων κυτταροπλάσματος από τα ανθρώπινα σπερματοζωάρια, η οποία σχετίζεται αρνητικά με την κινητικότητα σπέρματος, είναι άλλοι παράγοντες συμβολής για την ελαττωματική λειτουργία του σπέρματος σε άτομα με κισσοκήλη [5, 99]. Χρησιμοποιώντας μοντέλα ζώων έχει αναφερθεί ότι αμφοτερόπλευρες επιδράσεις στην θερμοκρασία των

όρχεων, στην αιματική ροή και στην ιστολογική εικόνα επέρχονται σε περιπτώσεις ετερόπλευρης κισσοκήλης, οι οποίες σχετίζονται πιθανώς, είτε με την διάταση της δεξιάς ορχικής φλέβας σε άτομα με αριστερή κισσοκήλη ή ως συνέπεια του ρόλου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [5, 99, 100]. Η ανάπτυξη ετερόπλευρης κισσοκήλης η οποία επηρεάζει αμφοτερόπλευρα την εκκριτική λειτουργία των κυττάρων Leydig, έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική ελάττωση στην αμφοτερόπλευρη ενδοορχική περιεκτικότητα τεστοστερόνης, η οποία με την σειρά της επηρεάζει την εκκριτική λειτουργία των κυττάρων Sertoli και την διεργασία ωρίμανσης της επιδιδυμίδας και όλα αυτά συμβάλλουν στο μειωμένο ανδρικό αναπαραγωγικό δυναμικό [5].

Με την πρόσφατη πρόοδο στην βιομοριακή τεχνολογία και στον απαραίτητο εξοπλισμό, κατέστη δυνατή η κατανόηση των παθογενετικών οδών που συνοδεύουν την κισσοκήλη και την υπογονιμότητα [101, 102]. Τα πρωτεώματα (σύνολο των πρωτεϊνών που εκφράζονται σε ένα κύτταρο, ιστό ή οργανισμό- proteomes) του σπερματικού πλάσματος που εκκρίνονται από τους όρχεις, την ουρά της επιδιδυμίδας και τους βοηθητικούς γεννητικούς αδένες, παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιβίωση του σπέρματος, την λειτουργία, κινητικότητα και ζωτικότητα αυτού, καθώς και την επιτυχή γονιμοποίηση, προστατεύοντας το σπέρμα κατά την διάρκεια της διαδρομής του στον αναπαραγωγικό σωλήνα του θήλεος [101, 102, 103]. Οι Camargo και συν. (2018), σε ανασκόπηση των υπαρχόντων δεδομένων αναφορικά με τα πρωτεώματα του σπερματικού πλάσματος, ανέφεραν ότι η κισσοκήλη οδηγεί σε διαταραχή της ομοιοστατικής ισορροπίας, η οποία χαρακτηρίζεται από ενίσχυση λειτουργιών όπως η ανοσολογική αντίδραση και η απόπτωση, οι οποίες ανταγωνίζονται σημαντικές λειτουργίες του σπέρματος [102].

Καίτοι η ακριβής παθοφυσιολογική οδός για την από κισσοκήλη-προκαλούμενη υπογονιμότητα δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως, υπάρχει πληθώρα νέων μελετών οι οποίες τεκμηριώνουν πολλές διαταραχές στην περίπτωση της κισσοκήλης. Περιληπτικά, η ανώμαλη έκφραση των υποδοχέων λεπτίνης, ο παράγοντας της από νευρογλοία-προερχόμενος ειδικός υποδοχέας στα γεννητικά κύτταρα (glial cell-derived neurotrophic factor specific receptor on germ cells GFR- α 1) και η αυξημένη έκφραση της οξυγενάσης της αίμης στα κύτταρα Leydig είναι μερικές από αυτές [13].

Οι σχετικά πρόσφατα τεκμηριωμένες αποδείξεις υποδηλώνουν ότι υπάρχει ένα πλήθος μηχανισμών που ενοχοποιούνται για την παθοφυσιολογία της κισσοκήλης. Το οξειδωτικό stress φαίνεται να είναι το κεντρικό στοιχείο που συμβάλλει στην υπογονιμότητα στους άνδρες αυτούς, των οποίων οι όρχεις αντιδρούν για παράδειγμα δια μέσου, του θερμικού stress, της ισχαιμίας ή δια της παραγωγής αγγειοδιασταλτικών. Οι αντιδράσεις αυτές έχουν τη δική τους συμβολή στην επιδείνωση του υποκείμενου οξειδωτικού stress. Τα κύρια κύτταρα στην επιδιδυμίδα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα στο διατεταμένο σπερματικό πλέγμα και τα κύτταρα του όρχεως (αναπτυσσόμενα σπερματοκύτταρα, κύτταρα Leyding, μακροφάγα και περισωληναριακά κύτταρα) είναι οι τρεις κύριες θέσεις παραγωγής ROS και τα οποία συμπεριλαμβάνουν είδη αντίδρασης αζώτου (nitrogen reactive species). Έτσι, τα με την κισσοκήλη –συνοδευόμενα στρεσογόνα των κυττάρων προκαλούν την δημιουργία ROS δια μέσω διακριτών βιοχημικών παθολογικών οδών [13].

12. ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

12.1. Σχέση μεταξύ κισσοκήλης και υπογονιμότητας

Παρόλο που οι δείκτες οξειδωτικού stress του σπέρματος είναι αυξημένοι σε γόνιμους άνδρες με κισσοκήλη, αυτό δεν έχει σαν αποτέλεσμα απαραίτητα την επιδείνωση της γονιμότητας [104]. Όπως προαναφέρθηκε, περίπου 80% των ανδρών με κισσοκήλη είναι γόνιμοι. Εξ αυτού είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι ορισμένοι προστατευτικοί μηχανισμοί ενεργοποιούνται για την εξουδετέρωση του οξειδωτικού stress, με σκοπό την προστασία του σπέρματος από τις βλάβες. Διαφορές στις γενετικές μεταγραφικές (transcriptional) αντιδράσεις στο οξειδωτικό stress μπορεί να εξηγήσουν γιατί η πλειονότητα των ανδρών με κισσοκήλη είναι γόνιμοι [105].

Δυστυχώς δεν υπάρχουν ανθρώπινες μελέτες διερεύνησης της γενομικής και πρωτοεομικής αντίδρασης των γεννητικών κυττάρων στο οξειδωτικό stress.

Η συμβολή της κισσοκήλης στην ανδρική υπογονιμότητα βασίζεται σε πλήθος αποδείξεων που προέρχεται από επιδημιολογικές, ιστολογικές, προ-

και μετά –θεραπευτική αποκατάσταση της κισσοκήλης, ανάλυση σπέρματος και μελέτες εκβάσεων κύησης.

12.2. Επιδημιολογικές μελέτες

Η επίπτωση ψηλαφητής κισσοκήλης είναι συχνότερη σε υπογόνιμους άνδρες (21-41%) συγκριτικά με τον γενικό ανδρικό πληθυσμό (4.4-22.6%) [106]. Σύμφωνα με την μεγαλύτερη μελέτη της κισσοκήλης σε ενήλικες που έγινε ποτέ, η οποία περιελάμβανε 9034 άνδρες, η κισσοκήλη βρέθηκε να προσβάλλει το 11.7% του συνολικού ανδρικού πληθυσμού. Όμως η εκτίμηση αυτή, ανήλθε στο 25.4% μεταξύ του υπογόνιμου ανδρικού πληθυσμού με παθολογικές παραμέτρους σπέρματος [95]. Η περαιτέρω επιδείνωση τόσο της συγκέντρωσης όσο και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων αναφέρθηκε επιπρόσθετα με την πάροδο του χρόνου σε άνδρες με κισσοκήλη [46]. Η συχνότητα της κισσοκήλης είναι υψηλότερη σε άνδρες με δευτεροπαθή υπογονιμότητα (81%) σε σύγκριση με άνδρες με πρωτοπαθή υπογονιμότητα (35%) [42, 69, 107]. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι οι καταστροφικές επιδράσεις της κισσοκήλης στην σπερματογένεση είναι προοδευτικής φύσης και η ορχική βλαπτική επίδραση είναι η τελική έκβαση [13].

Key Points

- Η κισσοκήλη συνοδεύεται με δυνητική μειωμένη ανδρική γονιμότητα.
- Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν σταθερά μια υψηλότερη επίπτωση ψηλαφητής κισσοκήλης μεταξύ υπογόνιμων ανδρών (21-41%) σε σχέση με το γενικό ανδρικό πληθυσμό (4.4-22.6%).
- Πειραματική πρόκληση κισσοκήλης σε πειραματόζωα έχει σαν αποτέλεσμα την αμφοτερόπλευρη επιδείνωση της ενδοκρινούς και εξωκρινούς ορχικής λειτουργίας
- Μελέτες σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα που διερεύνησαν τις επιδράσεις της κισσοκήλης στις λειτουργίες της επιδιδυμίδας, αποκάλυψαν μια μείωση του βάρους του οργάνου και μια επιβάρυνση

του σπέρματος, ενώ και οι δυο αυτές επιδράσεις αναστρέφονται με την αποκατάσταση της κирσοκήλης.

- Ιστολογική εξέταση βιοψιών όρχεως υπογόνιμων ανδρών με κирσοκήλη αποκάλυψε μεταβολές τόσο στα σπερματικά σωληνάκια όσο και στον διάμεσο ιστό. Στις επικρατέστερες παθολογικές μεταβολές συμπεριλαμβάνονται η υποσπερματογένεση και η αναστολή ωρίμανσης των γεννητικών κυττάρων.
- Αναστολή ορχικής ανάπτυξης κατά την εφηβεία παρατηρείται σε περισσότερους από τους μισούς εφήβους με κирσοκήλη. Τα ευρήματα αυτά συσχετίζονται θετικά με το μέγεθος της κирσοκήλης.
- Μεταβολή της ποιότητας του σπέρματος παρατηρείται συχνά σε υπογόνιμους άνδρες με κирσοκήλη. Συχνά παρατηρείται εικόνα επιβάρυνσης και διαταραχής της ποιότητας του σπέρματος, η οποία περιλαμβάνει μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων, αλλά και διαταραχές της κινητικότητας και της μορφολογίας αυτών. Τα ευρήματα αυτά συχνά συνοδεύονται με κωνοειδείς και άμορφες μορφές σπερματοζωαρίων.
- Η κирσοκήλη συνοδεύεται με διαταραχή της λειτουργίας του σπέρματος η οποία αποκαλύφθηκε με σύγχρονες λειτουργικές δοκιμασίες σπερματικής ανάλυσης.
- Η διόρθωση της κирσοκήλης μπορεί να οδηγήσει στην βελτίωση των παραμέτρων και της λειτουργίας του σπέρματος.

13. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΙРСОΚΗΛΗΣ ΣΤΟΥΣ ΟΡΧΕΙΣ

Οι επιπτώσεις της κирσοκήλης στους όρχεις είναι πολλαπλές και πολύ συχνά δημιουργούν σοβαρά προβλήματα στην λειτουργία αυτών. Οι ακόλουθες θεωρίες προσπαθούν να εξηγήσουν τον τρόπο επίδρασης της κирσοκήλης στην λειτουργία των όρχεων.

1) Υπερθερμία. Η ύπαρξη κирσοκήλης συνδυάζεται με αυξημένη θερμοκρασία στο όσχεο και κατ' επέκταση και στους όρχεις, η οποία προκαλεί σημαντικού βαθμού μεταβολές στην σπερματογένεση, η διαδικασία της οποίας γίνεται καλύτερα σε θερμοκρασία χαμηλότερη από την θερμοκρασία

του σώματος. Πολλά από τα ένζυμα τα οποία παίρνουν μέρος στην φυσιολογική σύνθεση του DNA στον όρχι είναι θερμοευαίσθητα [92, 108]. Βασικοί ρυθμιστικοί παράγοντες για την διατήρηση της επιθυμητής θερμοκρασίας για την σπερματογένεση στον όρχι είναι δύο. Το πρώτο θερμορυθμιστικό σύστημα, το οποίο περιγράφηκε πρώτη φορά το 1973 από τον Zorngiotti είναι η ανατομική θέση του όρχι μέσα στο όσχεο. Το πολύ λεπτό δέρμα του οσχέου στερείται πλουσίου υποδορίου λίπους, με αποτέλεσμα η έλλειψη αυτή του λίπους να συντελεί στην διατήρηση χαμηλής θερμοκρασίας στην περιοχή [60, 109]. Το δεύτερο θερμορυθμιστικό σύστημα του όρχι, το οποίο προτάθηκε το 1959 από τους Dahl και Herrick σχετίζεται με την λειτουργία του κλιματοειδούς ορχικού φλεβικού πλέγματος μέσα στον σπερματικό τόνο και αποτελεί ένα θερμορυθμιστικό σύστημα ανταλλαγής θερμότητας ανάμεσα στο αρτηριακό και φλεβικό δίκτυο [110]. Το κλιματοειδές ορχικό φλεβικό πλέγμα περιβάλλει την ορχική αρτηρία με αποτέλεσμα να συντελεί στην ανταλλαγή σημαντικών ποσοτήτων θερμότητας. Η στάση του αίματος στο πλέγμα αυτό, λόγω της διάταξής του, έχει σαν αποτέλεσμα την διαταραχή αυτού του μηχανισμού, με αποτέλεσμα την αύξηση της θερμοκρασίας η οποία συνδέεται άμεσα τόσο με την μείωση του απολύτου αριθμού των σπερματοζωαρίων όσο και με το αυξημένο ποσοστό απόπτωσης των βλαστικών κυττάρων του επιθηλίου. Η κίρσοκήλη διαταράσσει την φυσιολογική ανταλλαγή θερμότητας ανάμεσα στο αρτηριακό και φλεβικό δίκτυο, η οποία προκαλεί την μείωση της θερμοκρασίας του αρτηριακού αίματος καθώς οδεύει προς τον όρχι και βοηθά στην διατήρηση χαμηλής θερμοκρασίας στον όρχι. Αυτός ο θερμορυθμιστικός μηχανισμός λειτουργεί μονάχα όταν η θερμοκρασία στο φλεβικό αίμα είναι χαμηλότερη σε σχέση με αυτήν στο αρτηριακό αίμα [111].

Η θερμοκρασία του οσχέου είναι μικρότερη στον φυσιολογικό άρρενα, ο οποίος βρίσκεται σε όρθια θέση. Η όρθια θέση όμως οδηγεί σε επιδείνωση της κίρσοκήλης. Έτσι δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος ο οποίος οδηγεί σε ολοένα και μεγαλύτερη αύξηση της κίρσοκήλης, της θερμοκρασίας και τελικά την αυξημένη πιθανότητα υπογονιμότητας στον ασθενή [111].

2) Η υποξυγοναιμία. Η στάση του αίματος στο κλιματοειδές ορχικό φλεβικό πλέγμα μπορεί εν μέρει να επηρεάσει τόσο την μερική πίεση του οξυγόνου στον όρχι όσο και τον αερόβιο μεταβολισμό [108].

Σε κυτταρικό επίπεδο η υποξυγοναιμία προκαλεί δυσλειτουργία και μεταβολές των μυϊκών ινών του κρεμαστήρα μυ καθώς και των μυοϊνοβλαστών. Φυσιολογικά οι μυϊκές ίνες του κρεμαστήρα μυ είναι κατά πλειοψηφία τύπου I, δηλαδή αργά συσπώμενες ίνες. Η υποξυγοναιμία στην περιοχή οδηγεί σε τοπικό οίδημα και περαιτέρω ελάττωση του οξυγόνου, με αποτέλεσμα την ατροφία των μυϊκών δεσμίδων του κρεμαστήρα μυ [112].

3) Η παθολογική ροή αίματος. Η αύξηση της υδροστατικής πίεσης οδηγεί σε μεταβολή της πίεσης διήθησης (filtration pressure), η οποία μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές στην σύνθεση του διάμεσου υγρού [111]. Η μεταβολή αυτή μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στις γνωστές παρακρινικές επικοινωνίες (intimate paracrine communications) μεταξύ των κυττάρων του Leydig, των περισωληναριακών λείων μυοειδών κυττάρων (peritubular myoid cell) και των κυττάρων του Sertoli με τελικό αποδοχέα την διατήρηση της σπερματογένεσης. Τα μυοειδή κύτταρα και το τριχοειδικό επιθήλιο υφίστανται παθολογικές μεταβολές στην κίρσοκήλη, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την διαμεμβρανική μεταφορά ουσιών προς το βλαστικό επιθήλιο [113].

4) Ενδοκρινολογικές διαταραχές. Πρώτος ο MacLeod αναφέρει το 1965 τις ενδοκρινολογικές μεταβολές τόσο στους νεφρούς όσο και στα επινεφρίδια τις οποίες επιφέρει η κίρσοκήλη [60, 109].

Κατά την διάρκεια της εφηβείας τόσο η σπερματογένεση όσο και η ανάπτυξη του όρχι ρυθμίζονται από τον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-γονάδων [60,109].

Είναι γνωστό ότι τα κύτταρα του Leydig επηρεάζονται από την ωχρινोटρόπο ορμόνη (luteneizing hormone, LH) και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της τεστοστερόνης η οποία είναι άμεσα συνδεδεμένη με την σπερματογένεση. Στην περίπτωση της κίρσοκήλης παρατηρείται υπερπλασία των κυττάρων του Leydig τα οποία υπερπαράγουν ωχρινोटρόπο ορμόνη με αποτέλεσμα αφ'ενός την ανεύρεση της στο αίμα σε υψηλά επίπεδα και αφ'ετέρου την καταστολή του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-γονάδων με αποτέλεσμα την μείωση της τιμής της τεστοστερόνης στο αίμα [12, 13, 114].

Σε αντίθεση με τα κύτταρα του Leydig, τα κύτταρα του Sertoli εμφανίζουν μειωμένη απόκριση στην ωοθυλακιотρόπο ορμόνη (follicle stimulating hormone, FSH). Τα κύτταρα αυτά είναι πιο ευαίσθητα στις

διαταραχές οι οποίες πραγματοποιούνται μέσα στο όσχεο, από ότι τα αρχέγονα γενετικά κύτταρα.

5) Η παρακρινική ενδοκρινολογική ρύθμιση του όρχι (παρακρινική έκκριση είναι η παραγωγή ορμονών από ένα σύστημα μη ενδοκρινούς αδένες). Η σπερματογένεση αποτελεί ένα αρκετά πολύπλοκο μηχανισμό. Τα κύτταρα Leydig και Sertoli έχουν πολύ στενή επίδραση στην ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των αρχέγονων γενετικών κυττάρων καθώς και στην διαδικασία απόπτωσης των κυττάρων αυτών. Ο διαμεμβρανικός πρωτεϊνικός υποδοχέας FAS (APO-1, CD95) εκφράζεται από τα αρχέγονα γενετικά κύτταρα και προκαλεί την δημιουργία σήματος απόπτωσης των κυττάρων όταν συνδέεται με τον υποδοχέα FaSL (Fas-Ligand) ο οποίος παράγεται από τα κύτταρα του Sertoli. Το συγκεκριμένο αυτό σύμπλοκο (FAS) εμπλέκεται σε ανοσοβιολογικές διαδικασίες, όπως η ενεργοποίηση της καταστροφής των T κυττάρων (activation-induced suicide of T cells), ο έλεγχος των ανοσο-προνομιικών θέσεων, καθώς και η κυτταροτοξικότητα των T κυττάρων (T cells mediated) [115].

Τα κύτταρα του Sertoli επηρεάζονται από την FSH, παράγουν τις πρωτεΐνες inhibin και activin. Η inhibin έχει αρνητική δράση στην εκκριτική δραστηριότητα της υπόφυσης καθώς και την έκκριση της FSH, ενώ συνδεόμενη με τα κύτταρα του Leydig ρυθμίζει την ποσότητα παραγωγής τεστοστερόνης. Η activin συνδεόμενη με τις σπερματίδες και τα σπερματογόνια κύτταρα επηρεάζει την σπερματογένεση [116-119].

Τα κύτταρα του Leydig ελέγχουν την σπερματογένεση όχι μονάχα με την παραγωγή των στεροειδών, αλλά επίσης με τον έλεγχο του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factors –EGF) [118, 120]. Οι υποδοχείς για τον μετατροπέα του αυξητικού παράγοντα (TGF), ένα από τα EGF παράγεται από τα κύτταρα του Leydig. Τα κύτταρα του Leydig ρυθμίζουν το σωληναριακό τμήμα και την μεταφορά των θρεπτικών υλικών από τον αγγειακό χώρο στο βλαστικό επιθήλιο μέσω του αγγειοενδοθηλιακού αναπτυξιακού παράγοντα (vascular endothelial growth factor- VEGF). Ο παράγοντας VEGF είναι ιδιαίτερης σημασίας επειδή ρυθμίζει την διαπερατότητα του επιθηλίου, ενώ έχει και σημαντικό ρόλο σαν αγγειοπολλαπλασιαστικός παράγοντας (angioproliferative factor) [121].

14. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Οι μεταβολές στους όρχεις σε άτομα με κίρσοκήλη δεν είναι ειδικές. Τα πιο συχνά ευρήματα περιλαμβάνουν την υπερπλασία των κυττάρων του Leyding, μείωση των κυττάρων του Sertoli ανά σπερματικό σωληνάριο, διακοπή της σπερματογένεσης και διαχωρισμό/απόρριψη του βλαστικού επιθηλίου. Επίσης παρατηρείται πάχυνση της βασικής μεμβράνης στα σπερματικά σωληνάκια, η οποία επηρεάζει την μεταφορά οξυγόνου και γλυκόζης μέσω αυτών [122].

Οι μεταβολές στα αγγεία που σχετίζονται με την κίρσοκήλη περιλαμβάνουν την ίνωση στον έσω χιτώνα και αυξημένο ποσό κολλαγόνου στον μέσο χιτώνα, οι οποίες ανευρίσκονται στις φλέβες, στα φλεβίδια και στα τριχοειδή (plebosclerosis) [12, 13, 123].

Ο βαθμός της κίρσοκήλης σχετίζεται με το πάχος του τοιχώματος της ορχικής φλέβας και το ποσό των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος. Στο βαθμό III της κίρσοκήλης έχουμε εκσεσημασμένη υπερτροφία των επιμήκων λείων μυϊκών ινών [12, 13, 124].

Η κίρσοκήλη επίσης σχετίζεται με την ανάπτυξη του όρχεως στους εφήβους. Διακοπή της ανάπτυξης του όρχεως θεωρείται σημείο ορχικής καταστροφής σε έφηβο ασθενή και υπερηχογραφική διαφορά στους όρχεις μεγαλύτερη του 10%, μεταξύ του φυσιολογικού και του όρχεως με κίρσοκήλη, σχετίζεται με μείωση της συγκέντρωσης σπέρματος και του ολικού αριθμού των κινητών σπερματοζωαρίων [12, 13, 125].

Ο όγκος του όρχεως κατά την προεφηβική ηλικία είναι σταθερός και με την έναρξη της εφηβείας ο όρχις ξαφνικά αυξάνεται σε μέγεθος πριν οτιδήποτε άλλο. Στους εφήβους με κίρσοκήλη η ταχεία ανάπτυξη μεταξύ 11-16 ετών δεν γίνεται λόγω της νόσου και έχει σαν αποτέλεσμα την διαφορά μεταξύ των δύο όρχεων [12, 13, 125].

Συμπερασματικά, οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις του όρχι στην κίρσοκήλη περιλαμβάνουν την πάχυνση της μεμβράνης των σπερματικών σωληναρίων, την περισωληναριακή ίνωση, την στένωση του αυλού των σπερματικών σωληναρίων, την απόπτωση του σπερματικού επιθηλίου και την διαταραχή της σπερματογένεσης με αναστολή ωρίμανσης των γεννητικών κυττάρων [122-125].

15. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Στο κεφάλαιο αυτό θα εξετασθούν οι διάφοροι τρόποι ταξινόμησης που έχουν χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση και βαθμονόμηση της κιρσοκήλης, που συμπεριλαμβάνουν την φυσική εξέταση, την φλεβογραφική εξέταση, την μελέτη με έγχρωμο Doppler και την θερμογραφική εξέταση. Η διαγνωστική ακρίβεια των διαφορετικών μεθόδων για την αποκάλυψη της κιρσοκήλης απεικονίζονται στον Πίνακα 1.

15.1. Κλινική εικόνα

Η κλινική εξέταση αποτελεί τον χρυσό κανόνα διάγνωσης της κιρσοκήλης [126]. Σαν κλινική κιρσοκήλη ορίζεται η κιρσοκήλη που είναι ψηλαφητή στην φυσική εξέταση και κυρίως που συνοδεύεται από υπογονιμότητα [17].

Η μέθοδος αυτή έχει ευαισθησία και ειδικότητα γύρω στο 70% σε σύγκριση με τις άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες όπως η φλεβογραφία και το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα [127].

Σαν μέρος της αρχικής εκτίμησης, πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες αναπαραγωγικό και σεξουαλικό ιστορικό. Η κιρσοκήλη εμφανίζεται πιο συχνά και σε βαρύτερη μορφή σε εύκρατες κλιματολογικές συνθήκες, σε άτομα υψηλά καθώς και με χαμηλό σωματικό βάρος, ενώ αντίθετα στα παχύσαρκα και κοντού αναστήματος άτομα εμφανίζεται σε πολύ ηπιότερη μορφή και κλινική εικόνα [128, 129]. Συνήθως η κιρσοκήλη δεν εμφανίζει ιδιαίτερη κλινική εικόνα-συμπτώματα και δεν είναι ασυνήθιστο η πρώτη διάγνωση της κιρσοκήλης να τεθεί μετά από τυχαίο υπερηχογραφικό έλεγχο του οσχέου, (υποκλινική κιρσοκήλη) [127, 130], ενώ σε εφήβους συνήθως αποκαλύπτεται τυχαία κατά την φυσική εξέταση [13].

Είναι δυνατόν η κιρσοκήλη όμως να εμφανισθεί και με αμβληχρά συμπτώματα όπως είναι η ανώδυνη διόγκωση του αριστερού συνήθως ημιοσχέου και το αίσθημα βάρους στην πάσχουσα περιοχή. Σπανιότερα εμφανίζεται υπό μορφή επώδυνου οσχέου, όταν το επιμηκυμένο λόγω βάρους όσχεο δεν έχει την δυνατότητα να συγκρατήσει τον όρχι ο οποίος κρέμεται από τον σπερματικό τόνο, γεγονός το οποίο δημιουργεί άλγος.

Χρόνιο άλγος του όρχεως παρατηρείται περίπου στο 2-14% των ανδρών με κισσοκήλη και περιγράφεται σαν αμβλύ σφύζων άλγος το οποίο επιδεινώνεται κατά την προσπάθεια και την παρατεταμένη ορθοστασία [131, 132]. Ο πόνος χαρακτηριστικά επεκτείνεται από το όσχεο προς την σύστοιχη βουβωνική χώρα κατά την διαδρομή του σπερματικού τόνου [18]. Επίσης επώδυνο όσχεο είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και στην περίπτωση θρόμβωσης των κισσών, είτε στο επίπεδο του κλιματοειδούς ορχικού φλεβικού πλέγματος, είτε στο επίπεδο του κρεμαστηρίου φλεβικού πλέγματος και συνήθως η θρόμβωση προκαλείται μόνο σε ένα φλεβικό κλάδο και όχι σε όλο το πλέγμα [129].

Η κλινική εξέταση του ασθενούς με την υπόνοια ύπαρξης κισσοκήλης που πρέπει να γίνεται σε ζεστό δωμάτιο για να είναι χαλαρό το όσχεο και να γίνεται ευκολότερα η κλινική εξέταση. Ο ασθενής εξετάζεται σε δυο διαφορετικές θέσεις, στην όρθια και στην κατακεκλιμένη θέση [108, 126]. Αρχικά πραγματοποιείται επισκόπηση των δυο ημιοσχέων για τυχόν ασυμμετρία ή διόγκωση. Το αριστερό ημίοσχεο από ανατομικής πλευράς συνήθως βρίσκεται χαμηλότερα σε σχέση με το δεξιό [129].

Σύμφωνα με τους Dubin και Amelar (1970), βάσει της κλινικής εξέτασης η κισσοκήλη ταξινομείται σε:

1. Αψηλάφητη ή υποκλινικός τύπος ή βαθμός 0, όταν δεν είναι ψηλαφητή ή ορατή κατά την ηρεμία ή κατά την διάρκεια της δοκιμασίας Valsava, αλλά αναδεικνύεται με το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα οσχέου.
2. Ψηλαφητή κισσοκήλη όταν κλινικά είναι ψηλαφητή κατά την ηρεμία ή με την βοήθεια της δοκιμασίας Valsava. Οι κισσοκήλες αυτές διαιρούνται περαιτέρω σε:

Βαθμός 1: Ψηλαφητή μόνο με την δοκιμασία Valsava

Βαθμός 2: Ψηλαφητή κατά την ηρεμία, όχι όμως ορατή

Βαθμός 3: Ορατή και ψηλαφητή κατά την ηρεμία

Η 3^{ου} βαθμού κισσοκήλη διαγιγνώσκεται εύκολα, ενώ οι μικρότερου βαθμού κισσοκήλες μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωριστούν ιδιαίτερα σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις όπως σε προηγούμενες επεμβάσεις οσχέου, κρυφορχία, παχυσαρκία και υδροκήλη [133, 134].

Πίνακας 1: Διαγνωστική ακρίβεια των μεθόδων αποκάλυψης της φλεβικής παλινδρόμησης στο κλιματοειδές πλέγμα [13]

	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Ακρίβεια
Φυσική εξέταση	70	70	67
Έγχρωμο υπερηχογράφημα Doppler	93 (97)	85 (94)	ND
Φλεβογραφία	100	60-70	ND
Θερμογραφία	84-98	81-100	ND

ND not defined (ελλην: δεν ορίζεται)

Η κλινική βαθμονόμηση της κισσοκήλης γίνεται σε 3 βαθμούς [108, 127]

- 1) Σαν κισσοκήλη α' βαθμού (μικρή) θεωρείται η μη ψηλαφητή, μη ορατή κισσοκήλη που γίνεται ψηλαφητή μόνο όταν ο ασθενής εκτελέσει την δοκιμασία Valsava ή ο ασθενής βρίσκεται σε όρθια θέση (υποκλινική κισσοκήλη)
- 2) Σαν κισσοκήλη β' βαθμού (μέτρια) θεωρείται η μη εμφανής, αλλά ψηλαφητή σε όρθια θέση κισσοκήλη.
- 3) Σαν κισσοκήλη γ' βαθμού (μεγάλη) θεωρείται αυτή η οποία είναι εμφανής στην όρθια θέση [127].

Η κλινική εξέταση στην συνέχεια περιλαμβάνει την επιτολής ψηλάφηση τόσο του οσχέου και του όρχι όσο και του σπερματικού τόνου. Μια ψηλαφητή κισσοκήλη περιγράφεται σαν η αίσθηση «σακούλας με σκουλήκια» ή «μαλακού, ευπίεστου σωλήνα». Επίσης είναι δυνατόν να δίνει μονάχα την εικόνα παχυσμένου ή απλά ασύμμετρου σπερματικού τόνου [17]. Σε αψηλάφητες μορφές και υποψία κισσοκήλης, η δοκιμασία Valsava σε όρθια θέση διευκολύνει την διάγνωση.

Σε περίπτωση που ψηλαφηθεί παχυσμένος σπερματικός τόνος στην όρθια θέση τότε απαραίτητη είναι η διαφορική διάγνωση με το λίπωμα του σπερματικού τόνου, το οποίο αποτελεί το συχνότερο νεόπλασμα του σπερματικού τόνου. Εάν ο παχυσμένος σπερματικός τόνος οφείλεται στην ύπαρξη κισσοκήλης τότε η κλινική εικόνα του ασθενούς μεταβάλλεται από την όρθια στην ύπτια θέση, σε αντίθεση με την περίπτωση ύπαρξης λιπώματος το

οποίο έχει τα ίδια ευρήματα στην κλινική εξέταση σε όρθια και κατακεκλιμένη θέση [13, 17, 18].

Διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε πρωτοπαθή-ιδιοπαθή κισσοκήλη και δευτεροπαθή κισσοκήλη, λόγω οπισθοπεριτοναϊκών όγκων, νεφρικών όγκων ή λεμφαδενοπάθειας είναι δυνατόν να επιτευχθεί επίσης με την κλινική εξέταση. Στην περίπτωση της ιδιοπαθούς κισσοκήλης το διατεταμένο κλιματοειδές ορχικό φλεβικό πλέγμα γίνεται ορατό ή ψηλαφητό μονάχα στην όρθια θέση σε αντίθεση με την δευτεροπαθή κισσοκήλη όπου η εικόνα παραμένει αμετάβλητη στις δυο θέσεις εξέτασης. Διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα προκύπτει στις μεγάλες ή 3^{ου} βαθμού κισσοκήλες όπου μπορεί η κλινική εικόνα να μην μεταβάλλεται στις δυο θέσεις εξέτασης [13, 17, 18].

16. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Υπάρχουν πολυάριθμες χειρουργικές και μη χειρουργικές τεχνικές για την θεραπεία της κλινικά σημαντικής κισσοκήλης, παρόλο που δεν υπάρχει ομοφωνία για ποια από αυτές θεωρείται ως θεραπεία εκλογής [5, 6, 63, 135-140].

16.1. Ενδείξεις

Οι ενδείξεις θεραπείας της κισσοκήλης περιλαμβάνουν την υπογονιμότητα, την ατροφία του όρχι στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό και το άλγος. Όταν η θεραπευτική προσπέλαση γίνεται για υπογονιμότητα, τα κριτήρια της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας (American Urological Association/American Society for Reproductive Medicine) συνιστούν ενός ή παραπάνω κριτηρίων: η κισσοκήλη να είναι ψηλαφητή, το ζεύγος να είναι υπογόνιμο, η γυναίκα να έχει φυσιολογική γονιμότητα ή δυνητικά θεραπεύσιμες αιτίες υπογονιμότητας και ο άνδρας να έχει διαταραχές παραμέτρων του σπέρματος ή ανώμαλες λειτουργίες δοκιμασίες σπέρματος. Επιπρόσθετες ενδείξεις αποτελούν νέοι άνδρες με ψηλαφητή κισσοκήλη ανεξάρτητα των παραμέτρων του σπέρματος και ενήλικοι άνδρες με

κισσοκήλη και διαταραχές παραμέτρων του σπέρματος, ανεξάρτητα αν σύγχρονα γίνονται προσπάθειες σύλληψης [18, 137-140].

Η θεραπεία υποκλινικών μορφών κισσοκήλης, αυτών που δεν μπορούν να διαγνωσθούν αποκλειστικά μόνο από την φυσική εξέταση και αντίθετα η διάγνωση τους βασίζεται σε επιπρόσθετες διαγνωστικές εξετάσεις, είναι διφορούμενη. Καίτοι πολλοί συγγραφείς πιστεύουν ότι υπάρχει μικρό ή καθόλου όφελος θεραπείας υποκλινικών μορφών κισσοκήλης για άλγος ή υπογονιμότητα [140, 141, 142], αρκετές μελέτες βρήκαν βελτίωση της γονιμότητας μετά από θεραπευτική αντιμετώπιση [143, 144].

Ωστόσο δεν υπάρχουν όμως ακόμη επαρκείς αποδείξεις ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση – βασισμένη σε πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες- υποκλινικών μορφών κισσοκήλης βελτιώνει την γονιμότητα ούτε αυξάνει το ποσοστό πατρότητας [126, 139].

Η κισσοκήλη σε ασθενείς εφηβικής ηλικίας αντιμετωπίζεται διαφορετικά από αυτή των ενηλίκων και απώτερος σκοπός της θεραπείας είναι η πρόληψη περαιτέρω ορχικής ανεπάρκειας και/ή υπογονιμότητας. Άλλωστε η θεραπεία εφήβων με κισσοκήλη είναι διφορούμενη και αυτό οφείλεται στις άγνωστες συνέπειες των μελλοντικών επιδράσεων της μη αντιμετωπίσιμης εφηβικής κισσοκήλης κατά την ενηλικίωση του ασθενούς [126], ούτε υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με τις ενδείξεις θεραπείας εφήβων ασθενών [126, 139].

Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της κισσοκήλης είναι η διακοπή της αποχέτευσης και της παλινδρόμησης της έσω σπερματικών φλεβών των όρχεων, με διατήρηση της έσω σπερματικής αρτηρίας, των βασικών αγγείων και του σπερματικού πόρου, όπως και των λεμφαγγείων του σπερματικού τόνου [17]. Στην οριστική θεραπευτική αντιμετώπιση της κισσοκήλης συμπεριλαμβάνονται η χειρουργική θεραπεία γνωστή και σαν κισσεκτομή, παρόλο που ως όρος είναι παραπλανητικός, αφού οι σπερματικές φλέβες δεν εκτέμνονται χειρουργικά όπως συνεπάγεται ο όρος, ο φλεβικός εμβολισμός και η σκληροθεραπεία. Αν και όλες οι θεραπευτικές προσπελάσεις έχει αποδεχθεί ότι είναι αποτελεσματικές, γενικά είναι προτιμότερη από τους περισσότερους ουρολόγους η χειρουργική επέμβαση λόγω εμπειρίας των διάφορων επιλογών προσπέλασης στην χειρουργική εκτομή των κισμών και των επακόλουθων ελάχιστης συχνότητας επιπλοκών [13, 17, 18, 126, 139].

16.2. Χειρουργική αποκατάσταση

Οι πιθανές προσπελάσεις αποκατάστασης είναι η υψηλή οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση, η λαπαροσκοπική, η συμβατική βουβωνική και η υποβουβωνική. Κάθε προσπέλαση συνεπάγεται διαφορετικού βαθμού δυσκολία, επιτυχία, επιπλοκές και ποσοστά υποτροπών [5, 13, 17, 19, 126, 144, 145].

Η λαπαροσκοπική προσπέλαση λόγω των πλεονεκτημάτων της προτιμάται στην παιδική ηλικία. Ανεξάρτητα από την λαπαροσκοπική τεχνική η οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση συνεπάγεται υψηλότερο σχετικό ρίσκο υποτροπής και σχηματισμού υδροκήλης [146]. Επιπρόσθετα αν και ο κίνδυνος είναι μικρός, υπάρχει και η πιθανότητα τραυματισμού ενδοκοιλιακών σπλάγχχνων με την λαπαροσκοπική τεχνική [13, 18, 126]. Όσον αφορά την βουβωνική και υποβουβωνική προσπέλαση, δυνητικά υπάρχει κίνδυνος τραυματισμού της αρτηρίας περιφερικά ή των λεμφαγγείων σε επίπεδο τελικού οργάνου και είναι πιθανότερο να προκληθεί ατροφία του όρχεως ή μετεγχειρητική υδροκήλη [13, 17, 18, 126].

Η μικροχειρουργική εκτομή της κισσοκήλης είναι ο περισσότερος συνιστώμενος τύπος θεραπείας, που συνοδεύεται με λιγότερες επιπλοκές και ποσοστά υποτροπών, συγκριτικά με άλλες τεχνικές [5, 135, 147, 148]. Όμως, δεν υπάρχουν ειδικά και αξιόπιστα κριτήρια τα οποία να επιτρέπουν την διαλογή και επιλογή των ασθενών ως προς την καταλληλότητα τους για την χειρουργική θεραπευτική αντιμετώπιση της κισσοκήλης, προς αποφυγή επιδείνωσης της σπερματογένεσης, η οποία συναντάται μόνο στο 15-20% των ανδρών με κισσοκήλη [6, 139].

Αν αποφασισθεί η χειρουργική αντιμετώπιση, συνιστάται να συμπεριληφθούν και οι δυο πλευρές, εάν η κλινική ψηλαφητή κισσοκήλη είναι αμφοτερόπλευρη, ενώ με τα μέχρι τώρα δεδομένα, δεν υπάρχει όφελος από την θεραπευτική αντιμετώπιση της υποκλινικής μορφής της κισσοκήλης [63, 135-138].

Ένα άλλο αμφιλεγόμενο θέμα στην ουρολογία είναι η επίδραση της αποκατάστασης της κισσοκήλης στον ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας [135]. Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης βελτιώνει τις παραμέτρους σπέρματος, συμπεριλαμβανομένης

της πυκνότητας του σπέρματος, του αριθμού, της συγκέντρωσης, της κινητικότητας, μορφολογίας και του ποσοστού της προοδευτικής κινητικότητας του σπέρματος, στην πλειονότητα των θεραπευθέντων ανδρών με κλινική κισσοκήλη και παθολογικές παραμέτρους σπέρματος [5, 6, 10]. Επιπρόσθετα της βελτίωσης των παραμέτρων σπέρματος, η αποκατάσταση της κισσοκήλης μπορεί να επιτρέψει σε ένα ζευγάρι με σοβαρά μειωμένες παραμέτρους σπέρματος, να λάβουν λιγότερο επιθετική επεμβατική θεραπεία. Άνδρες με σοβαρή олиγοσπερμία που διαφορετικά χρειάζονται *in vitro* γονιμοποίηση /ενδοκυταρροπλασμική έγχυση σπέρματος- μικρογονιμοποίηση (IVF-ICSI) για την σύλληψη, μπορεί να έχουν επαρκή βελτίωση της ανάλυσης σπέρματος η οποία να επιτρέπει την ενδομητριάα γονιμοποίηση αντί της IVF-ICSI και αυτοί με олиγοσπερμία μπορεί να έχουν επαρκή βελτίωση των παραμέτρων σπέρματος η οποία να επιτρέψει την φυσική σύλληψη σε μερικές περιπτώσεις. Η χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης έχει επίσης αποδεχθεί χρήσιμη στην μείωση παραγωγής ελεύθερων ριζών (ROS) – συνοδού υπογονιμότητας και στην βελτίωση της ακεραιότητας του πυρηνικού DNA του σπέρματος. Έχουν επίσης αναφερθεί παροδικές μεταβολές στην ιστολογική εικόνα του όρχι μετά εγχείρηση κισσοκήλης, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η ωρίμανση των γεννητικών κυττάρων με απουσία μιτωτικών διαταραχών και η ομαλοποίηση του αριθμού των κυττάρων Leydig [1, 63].

Η συζήτηση για τον ρόλο της χειρουργικής αποκατάστασης της κισσοκήλης στην ανδρική υπογονιμότητα βρίσκεται κυρίως στις πραγματικά θετικές επιδράσεις της, ως προς την βελτίωση της φυσικής γονιμότητας. Σε αρκετές μελέτες έγιναν προσπάθειες να διερευνηθεί το θέμα αυτό με διφορούμενα αποτελέσματα, όμως βάσει των υπάρχοντων δεδομένων μέχρι τώρα, φαίνεται ότι η διόρθωση της κισσοκήλης αυξάνει το ποσοστό της φυσικής εγκυμοσύνης και μετριάξει την ανάγκη για πολλαπλούς αναπαραγωγικούς κύκλους εξωσωματικής παρέμβασης [139, 148-151]. Πρόσφατα υπάρχει ισχυρή απόδειξη ότι η κλινικά σημαντική κισσοκήλη μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή τεστοστερόνης και μερικοί ερευνητές συνιστούν την αποκατάσταση της κλινικά σημαντικής κισσοκήλης σε περιπτώσεις με μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης, συμπεριλαμβανομένων και

ασθενών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία (nonobstructive azoospermia, NOA) [139, 150, 152].

16.3. Επιπλοκές χειρουργικής αποκατάστασης

Έχει μελετηθεί επαρκώς με διπλές τυφλές μελέτες ότι άνδρες με κλινική κισσοκήλη και διαταραχές ανάλυσης σπέρματος μετά αποκατάσταση της κισσοκήλης, έχουν υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης σε αντιδιαστολή με την μη αποκατάσταση. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επαρκής απόδειξη που να υποδηλώνει ένα “χρυσό κανόνα” θεραπευτικής προσπέλασης. Όμως σε μεγάλες μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν αποδειχθεί, διαφορές στη συχνότητα επιτυχούς έκβασης- που μετρήθηκαν και αξιολογήθηκαν είτε με την βελτίωση της ανάλυσης σπέρματος ή την συχνότητα εγκυμοσύνης- και στην συχνότητα των επιπλοκών [83].

Οι συχνότερες επιπλοκές είναι η υδροκήλη και η υποτροπή ή εμμένουσα κισσοκήλη [126].

Δεδομένα από μελέτες σύγκρισης ανάλυσης σπέρματος και ποσοστού εγκυμοσύνης πριν και μετά την θεραπεία περιορίζονται από πολλούς παράγοντες και υπάρχουν λίγες μετα-αναλύσεις σε σχέση με τις διάφορες τεχνικές σύγκρισης των παραγόντων αυτών. Φαίνεται από δυο μετα-αναλύσεις πολλών μεγάλων μελετών ότι η μικροχειρουργική τεχνική έχει υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης από τις μακροσκοπικές ανοικτές και λαπαροσκοπικές επεμβάσεις [83, 153, 154]. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές (υδροκήλη και υποτροπή ή εμμένουσα κισσοκήλη) δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε σχέση με τα διαφορετικά είδη επεμβάσεων, με τις λιγότερες από αυτές να παρατηρούνται στην μικροχειρουργική τεχνική. [153, 154].

Συμπερασματικά, η χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης οδηγεί σε αύξηση στα ποσοστά εγκυμοσύνης και ζώντων γεννήσεων, ανεξαρτήτως των αποτελεσμάτων της ανάλυσης σπέρματος και ταυτόχρονα με το αυξημένο ποσοστό της ανάκτησης της ποιότητας σπέρματος σε αζωοσπερμικούς άνδρες. Έτσι η διόρθωση της κισσοκήλης μπορεί να είναι ωφέλιμη και συνιστάται αναμονή και αξιολόγηση για τυχόν θεραπεία αυτής, πριν την συμμετοχή σε προγράμματα γονιμοποίησης [148, 155].

16.4. Ενδοφλεβική Αντιμετώπιση

Ο διαδερμικός εμβολισμός κατά κανόνα επιτελείται ως ελάχιστα επεμβατική πράξη, που δεν χρήζει νοσηλείας, με ήπια καταστολή και τον ασθενή σε ύπτια θέση [18]. Η προσπέλαση που επιλέγεται και η επιλογή των καθετήρων εξαρτώνται από τον ιατρό που πραγματοποιεί τον εμβολισμό και συχνότερα καθετηριάζεται η δεξιά κοινή μηριαία φλέβα όταν αποκαθίσταται η κίρσοκήλη [156, 157]. Εναλλακτικά μερικοί προτιμούν την δεξιά έσω σφαγίτιδα φλέβα για προσπέλαση [158], όπως και μια αριστερή διαβραχιόνια φλεβική προσπέλαση μέσω της πρόσθιας επιφάνειας του αγκώνα (left antecubital transbrachial venous access) προσπέλαση συχνά έχει παρόμοια πλεονεκτήματα [159].

Έχει περιγραφεί επιτυχής εμβολισμός κίρσοκλής με την χρησιμοποίηση διαφόρων εμβολικών και σκληρυντικών παραγόντων ανάλογα με την προτίμηση και επιλογή του εκτελούντα ιατρού. Έχει αναφερθεί από διάφορους συγγραφείς η χρησιμοποίηση σκληρυντικών παραγόντων, ελατήριων, υγρών εμβολογόνων, αποσπώμενων μπαλονιών, αφρού και θερμών σκιαγραφικών [18, 158-160].

16.5. Έκβαση-επιπλοκές ενδοφλεβικής αντιμετώπισης

Ως αρχική θεραπεία της κίρσοκλής, ο διαδερμικός εμβολισμός τεχνικά είναι εφικτός από το 90% μέχρι το 97% των περιπτώσεων, με επιτυχή αντιμετώπιση σε μεγάλες σειρές στο 85%-95% των περιπτώσεων [160] και συχνότητα υποτροπής που κυμαίνεται μεταξύ 2% ως 24% ,ποσοστά που είναι συγκρίσιμα με την χειρουργική αποκατάσταση [110, 161, 162, 163]. Επιπρόσθετα, όταν συγκρίνονται η βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος και η συχνότητα εγκυμοσύνης μετά διαδερμικό εμβολισμό συγκριτικά με την χειρουργική αποκατάσταση, δεν αναφέρονται σημαντικές διαφορές μεταξύ τους [18, 161].

Ο διαδερμικός εμβολισμός είναι μια έξοχη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που χειρουργήθηκαν και εμφανίζουν εμμένουσα ή υποτροπή της κίρσοκλής [162].

Οι επιπλοκές που έχουν περιγραφεί συχνότερα μετά εμβολισμό είναι το άλγος, αιματώματα βουβωνικής χώρας, παροδικός πόνος φλεβοτομής, αλλεργία στο σκιαγραφικό και πολύ σπάνια υδροκήλη. Οι ιατρογενείς επιπλοκές περιλαμβάνουν την ρήξη της σπερματικής φλέβας και τον διαχωρισμό της κάτω κοίλης φλέβας/νεφρικής φλέβας από 4.6% ως 41 % των περιπτώσεων. Σπανιότατα έχουν αναφερθεί επιπλοκές όπως η μετανάστευση ελατηρίου (coil) στον δεξιό κόλπο και τις πνευμονικές αρτηρίες, καθώς και η νέκρωση του εντέρου μετά από σκληροθεραπεία [18].

B. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΣΧΕΟΥ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όταν η κλινική εξέταση δίνει ασαφή ή μη διαγνωστικά ευρήματα για την παρουσία κιρσοκήλης ή εκτελείται δύσκολα, όπως σε προηγούμενη επέμβαση στο όσχεο, παχυσαρκία, συνοδό ευμεγέθη υδροκήλη ή ευαισθησία/υπερευαισθησία, ή όταν μετά από αποκατάσταση της κιρσοκήλης υπάρχει υποψία υποτροπής ή παραμονής αυτής, ο απεικονιστικός έλεγχος του οσχέου θα πρέπει να συμπληρώνει την φυσική εξέταση [12, 13].

Υπάρχει γενική ομοφωνία στην Ευρώπη, ότι η σημαντικότερη πληροφορία σχετικά με την κιρσοκήλη μπορεί να ληφθεί με τη χρήση υπερηχογραφικού ελέγχου, με τη χρήση κυρίως του έγχρωμου Doppler (color Doppler, CDUS) και ότι η εκτίμηση της παρουσίας και των χαρακτηριστικών παλινδρόμησης του αίματος εντός των σπερματικών φλεβών με την τεχνική αυτή είναι χρήσιμη, όταν μόνη της η κλινική εξέταση είναι ανεπαρκής για τον καθορισμό της ανάγκης για θεραπεία.

Επιπρόσθετα, ο έλεγχος με το έγχρωμο Doppler παίζει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση της εμμένουσας ή της υποτροπής της κιρσοκήλης μετά από τη χειρουργική θεραπεία. Μετά την χειρουργική αποκατάσταση της κιρσοκήλης οι φλέβες συχνά παραμένουν διατεταμένες και μόνο η κλινική εξέταση δεν μπορεί να εκτιμήσει σαφώς την παρουσία ή απουσία φλεβικής παλινδρόμησης [6].

Η ανάπτυξη της υπερηχογραφίας (ultrasonography, US), με την εφαρμογή των ηχοβολέων υψηλής συχνότητας και το έγχρωμο Doppler οδήγησε στην ευρεία χρήση της μεθόδου για την διάγνωση της κλινικής κιρσοκήλης [1, 6, 14]. Στην Ευρώπη ο υπερηχογραφικός έλεγχος συστήνεται να πραγματοποιείται για να επιβεβαιώσει την κλινική υποψία της κιρσοκήλης [6, 14].

Πριν την είσοδο του υπερηχογραφήματος στην κλινική πράξη, η διάγνωση των περισσότερων παθήσεων του οσχέου απαιτούσε χειρουργική διερεύνηση. Κατά την δεκαετία του 1970 άρχισαν να εμφανίζονται οι πρώτες μελέτες εφαρμογής των υπερήχων του οσχέου [164-169]. Σήμερα ο συμβατικός US έλεγχος, ο οποίος περιλαμβάνει το απλό υπερηχογράφημα

(gray scale US) και το έγχρωμο Doppler (CDUS) αποτελεί τον “χρυσό κανόνα” στην αρχική προσέγγιση των παθήσεων του οσχέου και στην διάγνωση της κλινικής κισσοκήλης. Το υπερηχογράφημα έχει αποδειχθεί ως η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της παθολογίας του οσχέου, λόγω της υψηλής διαγνωστικής του ακρίβειας, της ευρείας διαθεσιμότητας, του χαμηλού κόστους και της απουσίας ιονίζουσας ακτινοβολίας. Η τεχνική συχνά παρέχει ακριβή διάγνωση των παθήσεων του οσχέου, οδηγώντας τους κλινικούς ιατρούς στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας [167, 168, 169, 170, 171].

Κύριες ενδείξεις για την διενέργεια του υπερηχογραφήματος του οσχέου είναι οι εξής: επώδυνο όσχεο, ψηλαφητή μάζα, διόγκωση οσχέου, διάγνωση κλινικής κισσοκήλης, υπογονιμότητα, κρυπορχία και τραύμα [169-174].

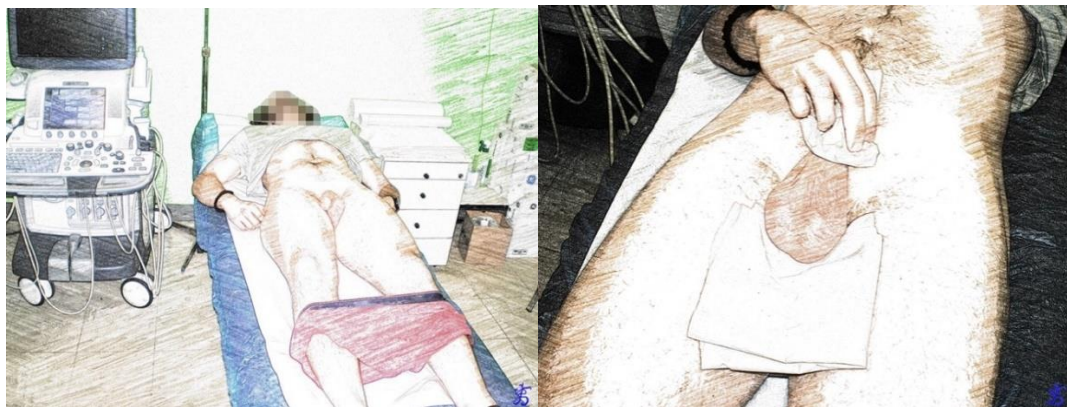
Πρόσφατα η υποομάδα Απεικόνισης του Οσχέου και Πέους (Scrotal and Penile Imaging Working Group, SPIWG) της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Απεικόνισης του Ουρογεννητικού Συστήματος (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) παρουσίασε οδηγίες σχετικά με τις ενδείξεις του US του οσχέου σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η μικρολιθίαση του όρχι, η διερεύνηση μικρού μεγέθους, μη ψηλαφητών μορφωμάτων του οσχέου που ανευρίσκονται σαν τυχαίο εύρημα στον US έλεγχο, η κισσοκήλη και το τραύμα του οσχέου [164-166, 175-184].

Κατά την διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, η εισαγωγή στην κλινική πράξη του πολυπαραμετρικού υπερηχογραφήματος (multiparametric US) του οσχέου, το οποίο περιλαμβάνει το συμβατικό υπερηχογράφημα, σε συνδυασμό με τις τεχνικές του υπερήχου μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού (contrast-enhanced US, CEUS) και της ελαστογραφίας οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας της τεχνικής στην διερεύνηση των παθήσεων του οσχέου [184-189].

2. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

A) Τοποθέτηση εξεταζόμενου: Η εξέταση πραγματοποιείται με τον ασθενή σε ύπτια θέση, με την τοποθέτηση χαρτιού- περιτυλιγμένο σε ρολό ανάμεσα από τους μηρούς του, ώστε να στηρίζει και να ανυψώνει τις δομές του οσχέου. Ο εξεταζόμενος ανασηκώνει και συγκρατεί το πέος στο κοιλιακό

τοίχωμα, το οποίο καλύπτεται από μιας χρήσης χαρτί για την διατήρηση της ιδιωτικότητάς του (Εικόνα 10) [171].



Εικόνα 10 α, β. Εξέταση οσχέου με υπερηχογράφημα. Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση, με ρολό χαρτιού ανάμεσα από τα πόδια του, ώστε οι δομές του οσχέου να είναι σε ψηλότερη θέση και το πέος συγκρατείται στο κοιλιακό τοίχωμα με τη χρήση χαρτιού μιας χρήσης

Β) Τεχνικές παράμετροι μηχανήματος υπερήχου –ηχοβολέα: Συνήθως για την εξέταση του οσχέου, χρησιμοποιούνται γραμμικοί ηχοβολείς υψηλών συχνοτήτων (7-15 MHz) για την επίτευξη υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας. Μικρότερης συχνότητας ηχοβολείς (τραπεζοειδείς- curved probes, 5-7.5 MHz) χρησιμοποιούνται σπανιότερα, κυρίως σε σημαντικές διογκώσεις του οσχέου. Ο ιατρός ακτινολόγος θα πρέπει να πραγματοποιεί τις κατάλληλες ρυθμίσεις στο μηχάνημα, κυρίως ρυθμίσεις που αφορούν το έγχρωμο και το φασματικό Doppler (spectral Doppler): χαμηλές ταχύτητες ροής και υψηλά gain (ενίσχυση) χρώματος, ώστε να επιτύχει τα καλύτερα διαγνωστικά αποτελέσματα [13, 171]. Υψηλά gain χρώματος οδηγούν σε βελτίωση της ευαισθησίας του έγχρωμου Doppler στην ανάδειξη χαμηλής ταχύτητας ροής, η οποία παρατηρείται φυσιολογικά εντός των φλεβών. Οι σημαντικότερες ρυθμίσεις αφορούν την ενίσχυση (gain), όπου πρέπει να βρίσκεται σε τέτοια ένταση ώστε ο θόρυβος της εικόνας να περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατό, όπως και η συχνότητα επανάληψης παλμού (pulse repetition frequency- PRF). Το PRF θα πρέπει να είναι τόσο χαμηλό, έως το σημείο που δεν εμφανίζεται θόρυβος στην εικόνα, ώστε να ανιχνεύεται η αργή φλεβική ροή [12].

Η σάρωση του οσχέου πραγματοποιείται με τον ηχοβολέα σε άμεση επαφή με το δέρμα και με την χρήση, κατά προτίμηση ζεστού gel (γέλης), ώστε να μειωθεί το κρεμαστήριο αντανάκλαστικό [171].

Γ) Τεχνική σάρωσης: Οι όρχεις εξετάζονται σε τουλάχιστον δυο άξονες, κατά τον επιμήκη και κατά τον εγκάρσιο άξονα τους (Εικόνα 11). Κατά την εξέταση με το απλό υπερηχογράφημα απαιτούνται οι κατάλληλες ρυθμίσεις (εστίαση εικόνας- focus, βάθος και ενίσχυση-gray scale gain) για την διενέργεια του σωστού ελέγχου.

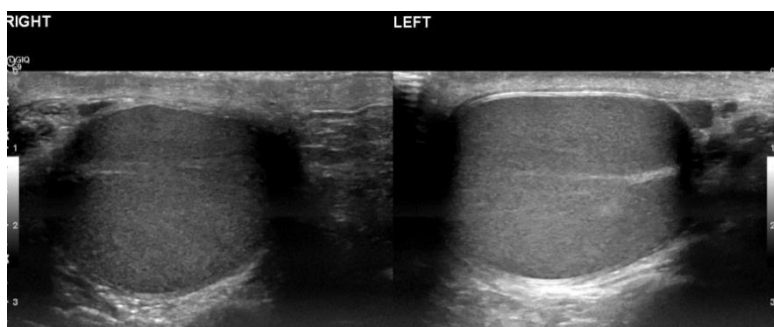
Λαμβάνονται εικόνες από τον άνω και κάτω πόλο, όπως και τη μεσότητα του κάθε όρχι σε εγκάρσιο επίπεδο, καθώς και από το έσω, μέσο και έξω τμήμα του κάθε όρχι σε επιμήκεις τομές. Το υπερηχογράφημα περιλαμβάνει την εξέταση του παραορχικού χώρου αμφοτερόπλευρα, της επιδιδυμίδας, λαμβάνοντας τομές από την κεφαλή, το σώμα και την ουρά αυτής και τέλος την εκτίμηση του πάχους του δέρματος του οσχέου [171, 174].



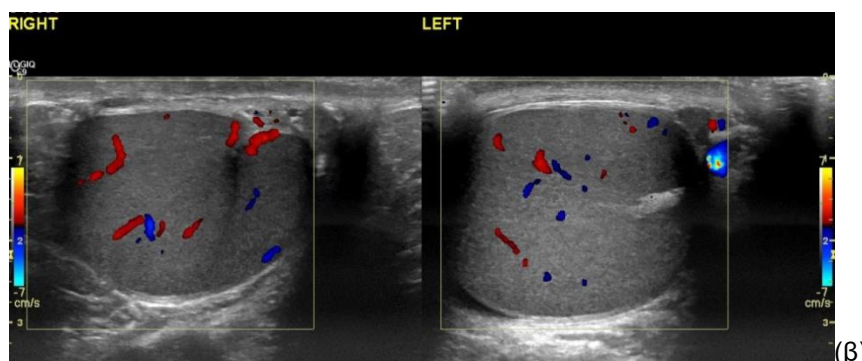
Εικόνα 11. Η εξέταση περιλαμβάνει την σάρωση των δομών του οσχέου σε τουλάχιστον δυο επίπεδα. Εξετάζονται λεπτομερώς ο όρχις, η επιδιδυμίδα, ο παραορχικός χώρος, όπως εκτιμάται και το πάχος δέρματος του οσχέου

Εξαιρετικά χρήσιμη είναι η σύγκριση των δομών κάθε ημιοσχέου με το αντίπλευρο, τόσο με το απλό υπερηχογράφημα, όσο και με το έγχρωμο Doppler (Εικόνα 12). Αυτό επιτυγχάνεται με την “saddleview”, η οποία περιλαμβάνει και τους δύο όρχεις στο πεδίο σάρωσης. Ειδικότερα συγκρίνονται η ηχογένεια, το μέγεθος και η αγγείωση του όρχι, κατά

προτίμηση ξεκινώντας από την μη παθολογική πλευρά, ιδίως σε περιπτώσεις οξέως οσχέου.



(α)



(β)

Εικόνα 12. Συγκριτικός έλεγχος του (α) δεξιού και του αριστερού όρχι με το απλό υπερηχογράφημα (gray scale US). Με αυτή τη μέθοδο εκτιμάται η ηχογένεια και το μέγεθος του κάθε όρχι συγκριτικά με τον αντίπλευρο. Συγκριτικός έλεγχος του (β) δεξιού και του αριστερού όρχι με το έγχρωμο Doppler (CDUS), όπου αναδεικνύεται και συγκρίνεται η αγγείωση του κάθε όρχι

Το έγχρωμο και το φασματικό Doppler αποτελεί κύριο στοιχείο του υπερηχογραφήματος του οσχέου. Θα πρέπει να λαμβάνονται τρία τουλάχιστον φάσματα ταχυτήτων σε κάθε όρχι ξεχωριστά, αντίστοιχα με τον άνω, κάτω πόλο και την μεσότητα αυτού [171].

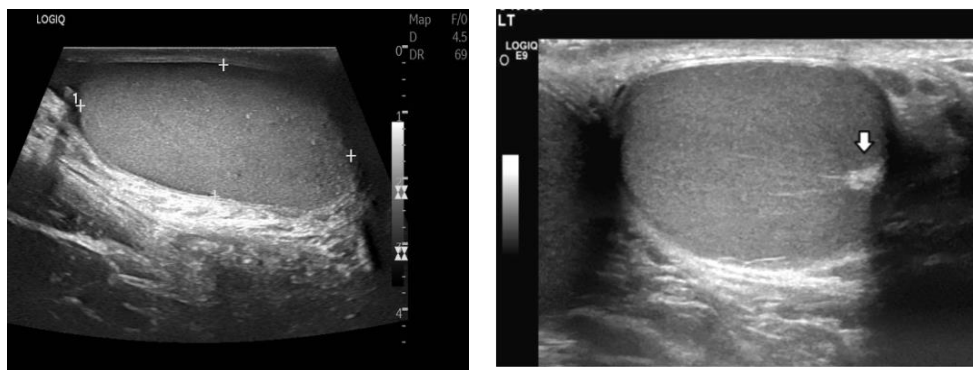
3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΟΣΧΕΟΥ

3.1. Ευρήματα απλού υπερηχογραφήματος (gray scale US)

Το όσχεο χωρίζεται σε δύο ημιμόρια, καθένα από τα οποία περιέχει τον σύστοιχο όρχι, την επιδιδυμίδα και τον σπερματικό πόρο. Οι φυσιολογικοί όρχεις απεικονίζονται ως συμμετρικοί, ωοειδείς σχηματισμοί, οι οποίοι

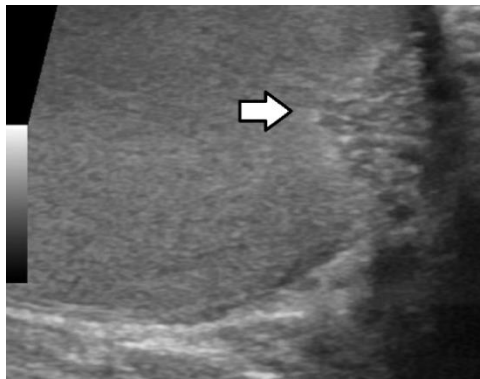
αποτελούνται από ομοιογενείς, ενδιάμεσους ήχους (Εικόνα 13). Στον ενήλικα, κάθε όρχις έχει τις ακόλουθες διαστάσεις: 3-5 cm η επιμήκης διάμετρος, 2-4 cm η εγκάρσια διάμετρος και 3 cm η προσθιοπίσθια διάμετρος [171]. Συνήθως υπάρχει μια ασυμμετρία στο όσχεο και συγκεκριμένα, ο δεξιός όρχις έχει μεγαλύτερες διαστάσεις από τον αριστερό και ο αριστερός όρχις βρίσκεται σε χαμηλότερη θέση από τον δεξιό [172].

Ο όρχις περιβάλλεται από τον ινώδη χιτώνα ο οποίος αναδεικνύεται σαν διπλή έντονα υπερηχοϊκή άλω γύρω από τον όρχι (Εικόνα 13), πλέον έκδηλη επί παρουσίας υδροκήλης. Αντίστοιχα με την οπίσθια-έσω επιφάνεια του όρχι και στο σημείο όπου αυτός συνδέεται με την επιδιδυμίδα, ο ινώδης χιτώνας γίνεται παχύτερος, εισέρχεται στο ορχικό παρέγχυμα και σχηματίζει ένα ατελές διάφραγμα, το μεσαύλιο του όρχι (*mediastinum testis*), το οποίο απεικονίζεται ως μια ηχογενής γραμμή, που εκτείνεται κατά τον επιμήκη άξονα του όρχι και παράλληλα προς την επιδιδυμίδα (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Φυσιολογική απεικόνιση του όρχι με το απλό υπερηχογράφημα. **(α)** Επιμήκης gray scale US εικόνα απεικονίζει τον φυσιολογικό όρχι σαν μία ωοειδής ανατομική δομή, με ομοιογενή, ενδιάμεση ηχογένεια. **(β)** Εγκάρσια gray scale US εικόνα απεικονίζει το μεσαύλιο του όρχι, ως μια καλά αφοριζόμενη περιοχή με αυξημένη ηχογένεια (άσπρο βέλος). Ο ινώδης χιτώνας ελέγχεται σαν λεπτή υπερηχογενής άλω γύρω από τον όρχι.

Το ορχικό δίκτυο (*rete testis* ή δίκτυο του Haller) το οποίο εντοπίζεται στο μεσαύλιο του όρχι απεικονίζεται είτε σαν ασαφών ορίων, υποηχοϊκή περιοχή που μόλις διακρίνεται ή σαν σωληνοειδής, κυστική περιοχή, συχνά με δακτυλοειδείς προσεκβολές στο ορχικό παρέγχυμα (Εικόνα 14) [171].

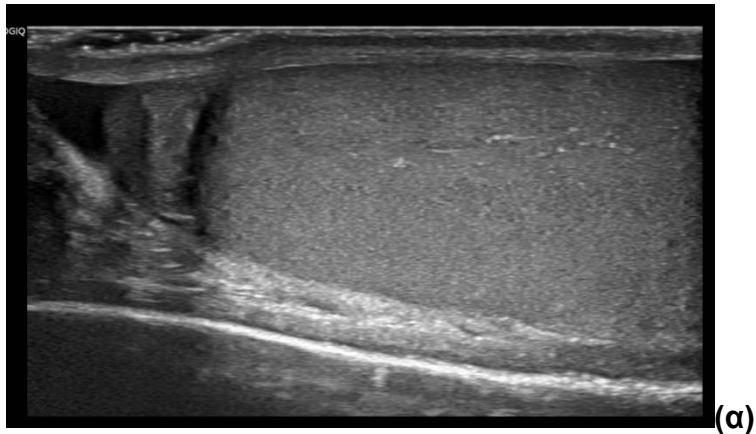


Εικόνα 14: Τυπική υπερηχογραφική εικόνα του ορχικού δικτύου (rete testis). Η εγκάρσια σάρωση στο απλό υπερηχογράφημα αναδεικνύει στην οπίσθια επιφάνεια του όρχι μια ασαφών ορίων περιοχή, με ένα δίκτυο λεπτών σωληνοειδών κυστικών αναστομωτικών δομών (βέλος)

Ο ιδίως ελυτροειδής χιτώνας, ο οποίος ξεχωρίζει τον όρχι από το τοίχωμα του οσχέου, αποτελείται από το περίτονο και περισπλάχνιο πέταλο. Ο χώρος ανάμεσα στα δυο πέταλα περιέχει φυσιολογικά μικρή ποσότητα υγρού, η οποία απεικονίζεται συχνά σαν ανηχοϊκή άλως [171, 177].

Το πάχος του τοιχώματος του οσχέου, είναι συνήθως 2-8 mm και δεν δύναται υπερηχογραφικά να διακριθούν οι διάφορες στιβάδες του [171, 177-179]

Η επιδιδυμίδα απεικονίζεται πλέον ευκρινώς σε επιμήκη τομή και αποτελείται από την κεφαλή, το σώμα και την ουρά. Η πιο συχνή ανατομική θέση της φυσιολογικής επιδιδυμίδας είναι αυτή με την κεφαλή επάνω από τον άνω πόλο του όρχι, το σώμα να πορεύεται κατά μήκος της έξω επιφάνειας αυτού και την ουρά να καταλήγει στον κάτω πόλο, όπου και μεταπίπτει στην συμβολή με το αρχικό τμήμα του σπερματικού πόρου. Η κεφαλή της επιδιδυμίδας αναδεικνύεται σαν σχηματισμός με πυραμοειδές σχήμα, διάμετρο 10-12 mm, κυρίως ισοηχοϊκή ή ελαφρά υπερηχοϊκή συγκριτικά με τον όρχι (Εικόνα 15α). Το σώμα και η ουρά της επιδιδυμίδας είναι υποηχοϊκά, με διάμετρο 2-4 mm και 2-5 mm, αντίστοιχα (Εικόνα 15β) [171].



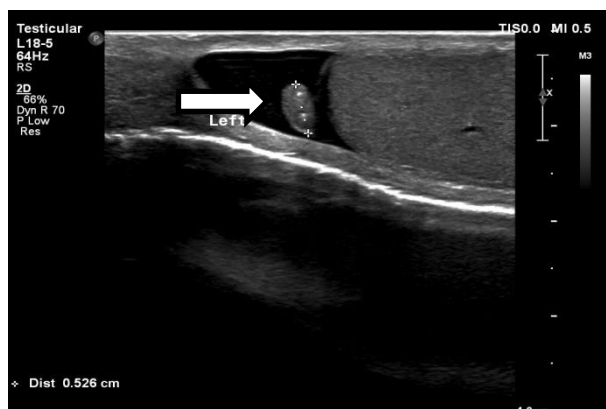
Εικόνα 15: Απεικόνιση της επιδιδυμίδας με το απλό υπερηχογράφημα. (α) Η κεφαλή της επιδιδυμίδας ελέγχεται ως τριγωνική δομή σε επαφή με τον άνω πόλο του όρχι. (β) Επιμήκης τομή ολόκληρης της επιδιδυμίδας. Το σώμα και η ουρά αυτής ελέγχονται ελαφρώς υποηχοϊκές, κυρίως καμπυλωτές δομές.

Ο σπερματικός πόρος συνήθως δεν δύναται να εκτιμηθεί υπερηχογραφικά, αξιολογείται δε είτε με το έγχρωμο Doppler είτε σε παρουσία υδροκήλης [171, 179].

Οι αποφύσεις του όρχι αναπαριστούν υπολείμματα των μεσонеφρικών και των παραμεσонеφρικών πόρων. Παρατηρούνται πέντε αποφύσεις, που συμπεριλαμβάνουν την απόφυση του όρχι, την απόφυση της επιδιδυμίδας, τους άνω και κάτω έκτοπους πόρους του Haller και την παραδιδυμίδα.

Η απόφυση του όρχι (υδατίδα του Morgagni) παρατηρείται έως και στο 92% των ανδρών και εντοπίζεται στην αύλακα μεταξύ του όρχι και της κεφαλής της επιδιδυμίδας. Η απόφυση της επιδιδυμίδας ανευρίσκεται στο 34% των νεκροψιών και εντοπίζεται στην κεφαλή της επιδιδυμίδας [175-177].

Οι αποφύσεις του όρχι είναι περισσότερο διακριτές σε παρουσία υδροκήλης και παρουσιάζουν παρόμοια ηχογένεια με τον όρχι (Εικόνα 16).

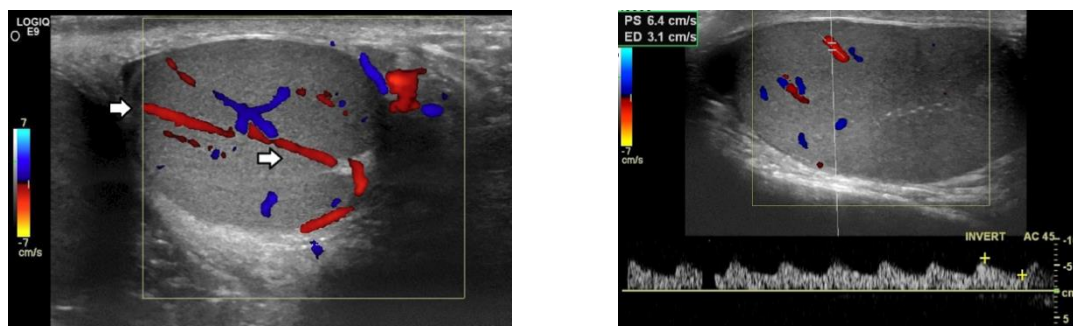


Εικόνα 16: Εικόνα απλού υπερηχογραφήματος, που αναδεικνύει την απόφυση του όρχι, ως μια ωοειδής, υποηχοϊκή δομή με επασβεστώσεις (βέλος)

Συνήθως απεικονίζεται η απόφυση του όρχι, ως ένας σχηματισμός διαμέτρου 1-7 mm, με ποικίλη εμφάνιση (ωοειδής, μισχωτή, κυστική ή αποπιτανωμένη). Η απόφυση της επιδιδυμίδας δεν απεικονίζεται τόσο συχνά και όταν είναι διακριτή, έχει μέγεθος 3-8 mm και μισχωτή δομή [171].

3.2. Ευρήματα έγχρωμου και φασματικού Doppler (CDUS- spectral Doppler US)

Ο έλεγχος με φασματικό Doppler πραγματοποιείται στις καψικές και ενδοορχικές αρτηρίες, όπου αναδεικνύονται χαμηλές αντιστάσεις και εικόνα υψηλής διαστολικής ροής (φυσιολογικός δείκτης αντίστασης ροής, Resistive Index, RI: 0.48-0.75) (Εικόνα 17). Η ροή στην αρτηρία του σπερματικού πόρου (deferential artery) και τις κρεμαστήριες αρτηρίες έχει υψηλές αντιστάσεις και εικόνα χαμηλής διαστολικής ροής [167, 171, 177, 179].



Εικόνα 17. Έλεγχος αγγείωσης του όρχι με τη χρήση του έγχρωμου και φασματικού Doppler. (α) το έγχρωμο Doppler αναδεικνύει φυσιολογικές ενδοορχικές αρτηρίες και φλέβες. Η μεσαυλιακή αρτηρία (transmediastinal artery) φαίνεται να διαπερνά το παρέγχυμα του όρχι (βέλος) και (β) το φασματικό Doppler αποκαλύπτει χαμηλές αντιστάσεις και υψηλές διαστολικές ροές στις ενδοορχικές αρτηρίες, ενδεικτικό της χαμηλής αγγειακής αντίστασης των όρχεων (low testicular vascular resistance)

4. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Το υπερηχογράφημα αναπαριστά την απεικονιστική τεχνική εκλογής για την διάγνωση της κιρσοκήλης, παρόλο που η ανάγκη για US είναι αμφιλεγόμενη και δεν υπάρχει ομοφωνία για την τεχνική, τα διαγνωστικά κριτήρια ή για ποια από τα πολλά διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν. Δεδομένων αυτών των αβεβαιοτήτων, η ομάδα ESUR-SPIWG έκανε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, με σκοπό την δημιουργία οδηγιών για τον υπερηχογραφικό έλεγχο στην διερεύνηση της κιρσοκήλης, οι οποίες αφορούν την τεχνική και την ερμηνεία των ευρημάτων της εξέτασης [165].

4.1. Τεχνική εξέτασης: Απαιτείται ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο εξέτασης για την κιρσοκήλη, στο οποίο ο υπερηχογραφικός έλεγχος του οσχέου θα πρέπει να περιλαμβάνει το απλό υπερηχογράφημα (gray scale US), το έγχρωμο (CDUS) και το φασματικό Doppler (spectral Doppler). Η εξέταση θα πρέπει να εκτιμά και τα δυο ημίσχεα, με τον εξεταζόμενο σε ύπτια και σε όρθια θέση, τόσο κατά την ηρεμία, όσο κατά τη δοκιμασία Valsalva [165].

Θα πρέπει να υπολογίζεται ο όγκος των όρχεων και το μέγεθος της μεγαλύτερης σπερματικής φλέβας, ανεξαρτήτως της θέσης της φλέβας (εντός του βουβωνικού πόρου ή του οσχέου), της θέσης του εξεταζομένου (ύπτια ή όρθια) ή αν η μέτρηση έγινε με ή χωρίς την δοκιμασία Valsalva.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται το έγχρωμο και το φασματικό Doppler για την επιβεβαίωση της παλινδρόμησης του αίματος εντός των σπερματικών φλεβών στο επίπεδο του βουβωνικού πόρου, του παραορχικού χώρου πάνω από τον όρχι και κάτω από το επίπεδο του όρχι [165].

Αρχικά η εξέταση γίνεται με το απλό υπερηχογράφημα (gray scale US) και θα πρέπει να λαμβάνονται υψηλής ευκρίνειας εικόνες. Μετρώνται οι διαστάσεις των όρχεων με τον εξεταζόμενο σε ύπτια θέση και αναδεικνύεται η ύπαρξη διατεταμένων σπερματικών φλεβών (μέγιστη διάμετρος ίση ή μεγαλύτερη από 3 mm). Μετά ο ασθενής εξετάζεται σε όρθια θέση και ανευρίσκεται η μεγαλύτερη σπερματική φλέβα (ανεξαρτήτως εντόπισης), η διάμετρος της οποίας υπολογίζεται κατά την δοκιμασία Valsalva.

Στο δεύτερο μέρος της εξέτασης γίνεται η αξιολόγηση της παλινδρόμησης του αίματος εντός των σπερματικών φλεβών (venous reflux). Το μηχάνημα των υπερήχων ρυθμίζεται κατάλληλα, ώστε να ανιχνεύει την αργή φλεβική ροή. Η συχνότητα επανάληψης του παλμού ελαχιστοποιείται, το ψηφιακό φίλτρο του τοιχώματος (wall filter) ρυθμίζεται στο ελάχιστο και η ένταση του σήματος (gain) στο μέγιστο κάτω από το όριο θορύβου. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί αυξάνοντας την ένταση του σήματος μέχρι το επίπεδο στο οποίο είναι ορατά τα τεχνικά σφάλματα (artifacts) και στη συνέχεια μειώνοντας το σε ένα επίπεδο το οποίο δεν εμφανίζονται.

Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί έγχρωμο και φασματικό Doppler και να ληφθούν φάσματα ταχυτήτων εντός των σπερματικών φλεβών στο επίπεδο του βουβωνικού πόρου, του άνω τμήματος του παραορχικού χώρου και των όρχεων [165, 166].

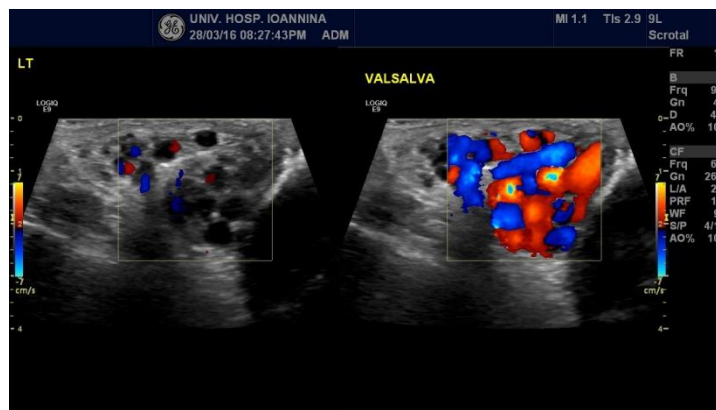
4.2. Διαγνωστικά κριτήρια

1. Διάμετρος σπερματικών φλεβών: Δεν υπάρχει ομοφωνία απόλυτης οδού τιμών (cutoff) για την διάγνωση της κισσοκήλης αναφορικά με την μέγιστη διάμετρο των σπερματικών φλεβών. Διάμετρος φλεβών ίση ή μεγαλύτερη από 3 mm, οι οποίες υπερηχογραφικά απεικονίζονται σαν ανηχοϊκά, σωληνωτά μορφώματα σε επαφή με τον όρχι (Εικόνες 18, 19) θέτει την διάγνωση της κισσοκήλης [166, 170, 171]. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες χαρακτηρίζουν σαν κισσοκήλη οποιαδήποτε σπερματική φλέβα εύρους μεγαλύτερου από 1 mm, ενώ άλλες αναφέρουν σαν κισσοκήλη που χρήζει αντιμετώπισης οποιαδήποτε φλέβα εύρους μεγαλύτερου από 5 mm [190, 191]. Όμως η χρησιμότητα της μέτρησης των διατεταμένων σπερματικών φλεβών αμφισβητείται καθώς και σε ποια θέση θα πρέπει να γίνεται η μέτρηση της διαμέτρου της σπερματικής φλέβας στο όσχεο, σε ποια θέση του ασθενούς (όρθια ή ύπτια) και πως (σε ηρεμία ή κατά την δοκιμασία Valsalva). Τα ανωτέρω έχουν σαν αποτέλεσμα ευρεία διακύμανση των μετρήσεων τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε άνδρες με κλινική και υποκλινική κισσοκήλη.

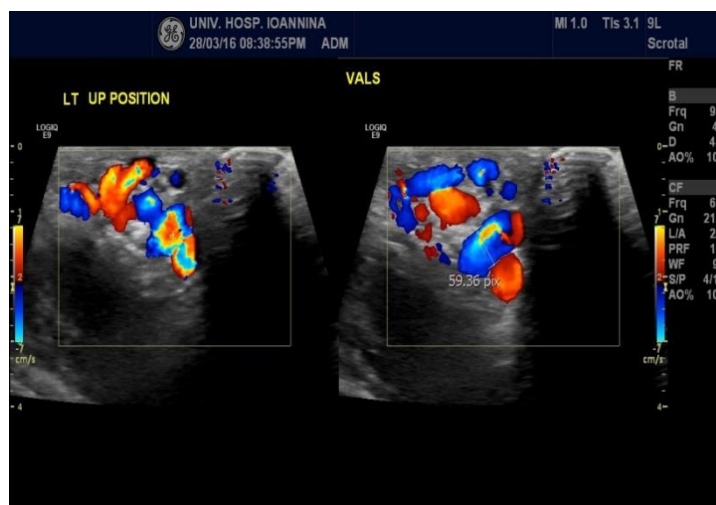
Η ομάδα ESUR-SPIWG συστήνει την μέτρηση της διαμέτρου της μεγαλύτερης σπερματικής φλέβας, ανεξάρτητα από την εντόπιση της, με τον ασθενή σε όρθια θέση και κατά την δοκιμασία Valsalva [165].

Μια μέγιστη φλεβική διάμετρος 3 mm ή μεγαλύτερη θεωρείται διαγνωστική της κίρσοκλής, όταν μετράται με τον ασθενή σε όρθια θέση και κατά την δοκιμασία Valsalva [166]. Συστήνεται η αναφορά στο πόρισμα του US ελέγχου της θέσης του ασθενούς, εάν η μέτρηση έγινε σε ηρεμία ή κατά την δοκιμασία Valsalva καθώς και της εντόπισης των σπερματικών φλεβών που έχουν μετρηθεί σε σχέση με τον σπερματικό πόρο ή τον όρχι [165, 166].

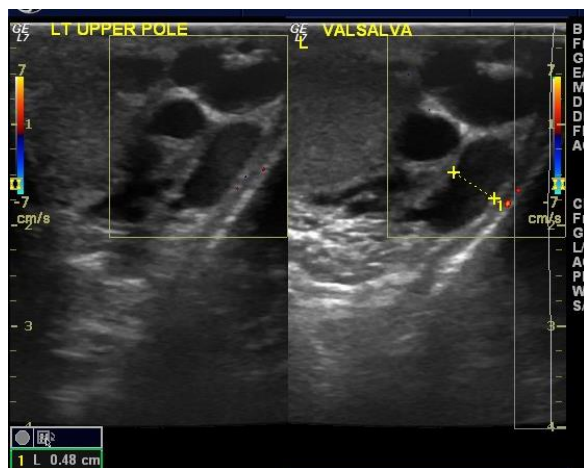
(α)



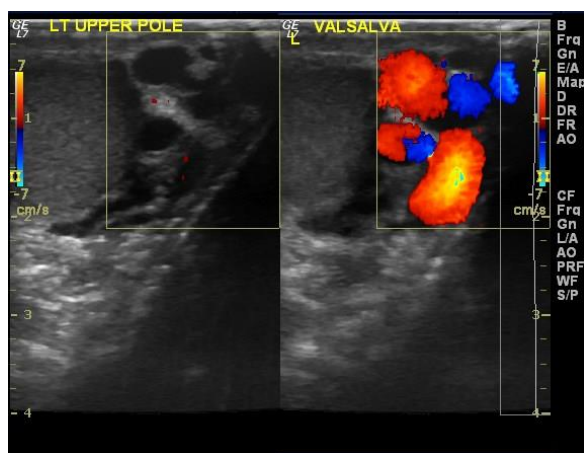
(β)



Εικόνα 18: Ευρήματα ασθενούς 29 ετών με κλινική αριστερή κίρσοκήλη
 (α) έλεγχος με έγχρωμο Doppler διατεταμένων φλεβικών δομών στον άνω πόλο του όρχι κατά την ηρεμία και κατά τη δοκιμασία Valsalva με τον ασθενή σε ύπτια θέση, όπου “γεμίζουν με χρώμα”, ενδεικτικό παλινδρόμησης του αίματος (β) απεικονίστηκαν οι φλέβες του άνω πόλου του όρχι με τη χρήση του έγχρωμου Doppler, με τον ασθενή και σε όρθια θέση κατά την ηρεμία και τη δοκιμασία Valsalva



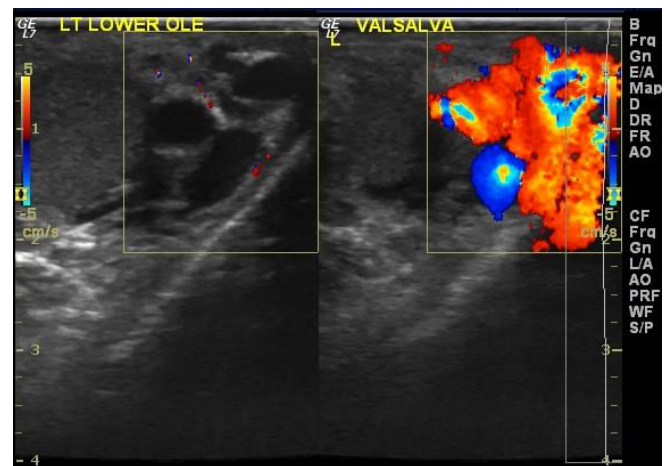
(α)



(β)



(γ)



(δ)

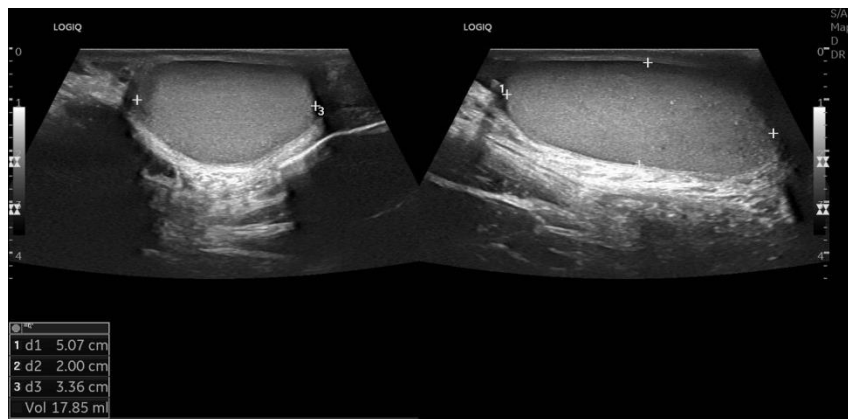
Εικόνα 19: Έτερος ασθενής 28 ετών με αριστερή κλινική κισσοκήλη Η εξέταση πραγματοποιήθηκε σε ύπτια θέση. (α,γ) απλό υπερηχογράφημα οσχέου που αναδεικνύει τη διάταση των φλεβών σε ηρεμία, η οποία επιτείνεται σε δοκιμασία Valsalva στον άνω (έως 0.45 εκ) και κάτω πόλο του όρχι (έως 0.48 εκ) (β,δ) έντονη παλινδρόμηση του αίματος σε δοκιμασία Valsalva στις ανωτέρω περιγραφόμενες φλέβες του άνω και του κάτω πόλου του όρχι κατά τον έλεγχο με έγχρωμο Doppler. Δεν σημειώθηκε παλινδρόμηση του αίματος στις σπερματικές φλέβες κατά την ηρεμία.

2. Όγκος όρχεων (Testicular Volume, TV). Η φλεβική παλινδρόμηση σε κίρσοκήλη συνοδεύεται από μείωση του όγκου των όρχεων, η οποία μπορεί να αναστραφεί με αποκατάσταση της κίρσοκήλης. Πάνω από το 80% του ορχικού όγκου αποτελείται από τα σπερματικά σωληνάρια και τα γεννητικά κύτταρα [192, 193]. Έτσι η ελάττωση του αριθμού των γεννητικών κυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση του όγκου του όρχι.

Ο US έλεγχος για την διάγνωση της κίρσοκήλης πρέπει να περιλαμβάνει την μέτρηση του όγκου των όρχεων, χρησιμοποιώντας τις τρεις επιμήκεις (γραμμικές) διαμέτρους: μήκος (Length, L), πλάτος (Width, W) και ύψος (Height, H). Η μέτρηση των διαστάσεων του όρχι υπερηχογραφικά θα πρέπει να είναι κατά το δυνατόν ακριβής για την σωστή εκτίμηση του όγκου των όρχεων.

Στην διεθνή βιβλιογραφία χρησιμοποιούνται τρεις διαφορετικοί τύποι. Η πλέον δημοφιλής είναι ο ελλειψοειδής τύπος (ellipsoid formula), ο οποίος επίσης και είναι ο περισσότερο ευρέως χρησιμοποιούμενος, για την αυτοματοποιημένη μέτρηση του όγκου με τα US συστήματα (Εικόνα 20). Με την χρησιμοποίηση της εξίσωσης αυτής, ο όγκος λαμβάνεται δια πολλαπλασιασμού των παραγώγων των τριών ορχικών διαμέτρων με την σταθερά 0.52 [$TV = L \times W \times H \times 0.52$] [194]. Σε άλλη μία συχνά χρησιμοποιούμενη εξίσωση, το πλάτος και το ύψος του όρχι θεωρούνται ότι είναι ίσα και ο όγκος υπολογίζεται με την εξίσωση ωοειδούς ελλειψοειδούς τύπου (prolate ellipsoid formula) [$V = L \times 2 W \times 0.52$].

Μια τρίτη εξίσωση, η οποία προτάθηκε από τον Lambert το 1951, πολλαπλασιάζει το γινόμενο των τριών διαμέτρων με το 0.71 [$V = L \times W \times H \times 0.71$] [195]. Η εξίσωση του Lambert έχει αποδειχθεί ως ο πλέον ακριβής τύπος [196, 197].



Εικόνα 20. Υπερηχογραφική εκτίμηση μεγέθους δεξιού όρχι. Ο όγκος του όρχι υπολογίστηκε με την εξίσωση του πολλαπλασιασμού των παραγώγων των τριών ορχικών διαμέτρων με την σταθερά 0.52 [$TV = L \times W \times H \times 0.52$]

Δεν υπάρχουν αποδεκτές τιμές αναφοράς για τον φυσιολογικό όγκο των όρχεων σε διαφορετικούς πληθυσμούς, πιθανώς επειδή οι μετρήσεις που ελήφθησαν σε διάφορες μελέτες επηρεάζονται από ποικίλους παράγοντες, όπως οι γεωγραφικές περιοχές, η κατάσταση της θρέψης και η εθνικότητα.

Σαν φυσιολογικός όγκος όρχεων αναφέρεται μεγαλύτερος από 20-24 ml σε Καυκάσιους και Αφρικανούς, ο οποίος συνοδεύεται από φυσιολογική ορχική λειτουργία [197, 198, 199, 200].

Σε μελέτες υπογόνιμων ανδρών έχει αποδειχθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ παραμέτρων σπέρματος, επιπέδων ορμονών στον ορό του αίματος και του όγκου των όρχεων που μετρήθηκε με υπερηχογραφικό έλεγχο. Αναφέρεται μείωση του όγκου του όρχι σε υπογόνιμους άντρες, με τιμές που κυμαίνονται από 10 ml έως 13 ± 5 ml [201].

Σύμφωνα με τις SPIWG-ESUR οδηγίες, συνιστάται η μέτρηση του όγκου των όρχεων σε όλους τους ασθενείς με κισσοκήλη ως αντιπροσωπευτική της εκτίμησης της ορχικής λειτουργίας καθώς και η αναφορά του τύπου, που έχει χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του όγκου από τις τρεις διαμέτρους. Προτιμότερη από όλες είναι ο τύπος Lambert [165, 166].

3. Έλεγχος φλεβικής παλινδρόμησης (venous reflux)

Το σημαντικότερο τμήμα του US ελέγχου σε ασθενείς με κισσοκήλη αποτελεί η ανάδειξη και η εκτίμηση της παλινδρόμησης του αίματος στις σπερματικές φλέβες. Η διάγνωση της παρουσίας φλεβικής παλινδρόμησης πραγματοποιείται με την εφαρμογή του έγχρωμου και φασματικού Doppler. Η

διάρκεια της παλινδρόμησης αποτελεί σημαντική παράμετρο και θα πρέπει να εκτιμάται [165, 166].

Ο έλεγχος για την παρουσία παλινδρόμησης ξεκινά με την εφαρμογή του έγχρωμου Doppler, η οποία παρέχει μια πανοραμική εικόνα των σπερματικών φλεβών, την σχέση τους με τον όρχι, την πληροφορία σε πραγματικό χρόνο (real time) σχετικά με την κατεύθυνση της ροής και πως μεταβάλλεται στις διαφορετικές θέσεις και κατά την δοκιμασία Valsalva (Εικόνα 18,19). Για την αποφυγή ψευδώς-αρνητικών αποτελεσμάτων κατά την αξιολόγηση της κισσοκήλης, συνιστάται η χρήση υψηλής τελικής ευκρίνειας μηχανημάτων υπερήχων, σωστά ρυθμισμένων-με καλή ευαισθησία στο έγχρωμο Doppler. Χρησιμοποιώντας υψηλής εξειδίκευσης συσκευών υπερήχων, η ανάδειξη παλινδρόμησης μπορεί να εκτιμηθεί ακόμη και με το απλό υπερηχογράφημα (gray scale US). Η τεχνική εξέτασης είναι καθοριστική, καθώς η παλινδρόμηση του αίματος εντός των σπερματικών φλεβών είναι δυνατό να μην δύναται να εκτιμηθεί σε ύπτια θέση και να αναδεικνύεται πλέον ευκρινώς σε όρθια θέση και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva.

Κατά τον CDUS έλεγχο, σε ηρεμία και με φυσιολογική αναπνοή, το χρώμα “γεμίζει” τους σωληνωτούς οφιοειδείς σχηματισμούς της κισσοκήλης σε διαστήματα που σχετίζονται με τις διακυμάνσεις της αναπνευστικής πίεσης. Με πιο ενεργό αναπνοή, η κίνηση αίματος μπρος και πίσω (to and fro) μπορεί να εκδηλωθεί σαν μεταβολή χρώματος στο ίδιο αγγείο αλλάζοντας το χρώμα μεταξύ εισπνοής και εκπνοής (αναστροφή χρωματικής ροής – color inversion). Η καταγραφή της αναστροφής της χρωματικής ροής γίνεται πιο έντονη με την εφαρμογή της δοκιμασίας Valsava (Εικόνα 18, 19). Η ανάδειξη της κισσοκήλης με το CDUS γίνεται πλέον έκδηλα όταν ο ασθενής διενεργεί την δοκιμασία Valsava ή όταν βρίσκεται σε όρθια θέση, καθώς αυξάνεται η ενδοκοιλιακή πίεση και έχει σαν αποτέλεσμα την αναστροφή της ροής του αίματος μέσα στο κλιματοειδές ορχικό φλεβικό δίκτυο, προκαλώντας περαιτέρω διάταση των φλεβών (Εικόνα 18, 19) [12].

Η δοκιμασία Valsalva είναι ένα σημαντικό στοιχείο της US εξέτασης και πρέπει να γίνεται σαν ρουτίνα γιατί κατά την τέλεση της αυξάνεται το μέγεθος των σπερματικών φλεβών και η κισσοκήλη αναδεικνύεται συχνά μόνο κατά την δοκιμασία αυτή. Ο ασθενής κρατάει το πέος του με το ένα χέρι σταθερά ανυψωμένο επιτρέποντας καλή σάρωση του οσχέου, ενώ με το άλλο χέρι

κλείνει την ανώτερη αεροφόρο οδό (κλείνει τη μύτη του) για να εκτελέσει τη δοκιμασία Valsalva. Η δοκιμασία διενεργείται σε ύπτια θέση και κατόπιν με τον ίδιο τρόπο και σε όρθια θέση. Όταν γίνεται σε όρθια θέση πρέπει να υπάρχει αναμονή λίγων λεπτών για να “γεμίσουν” τα αγγεία της κιρσοκήλης. Η εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο του οσχέου στην ίδια θέση, ενώ ο εξεταζόμενος εκτελεί το χειρισμό Valsalva, κατά την διάρκεια της οποίας αυξάνεται η ενδοκοιλιακή πίεση. Η δοκιμασία Valsalva ξεκινά αφού προηγουμένως ανιχνεύσουμε τα αγγεία και τα γεμίσουμε με χρώμα. Η εμφάνιση διατεταμένων φλεβών κατά την διάρκεια του χειρισμού ή η επιδείνωση της υπερηχογραφικής εικόνας σε σχέση με την φάση ηρεμίας βοηθά στον καθορισμό του βαθμού της κιρσοκήλης [192].

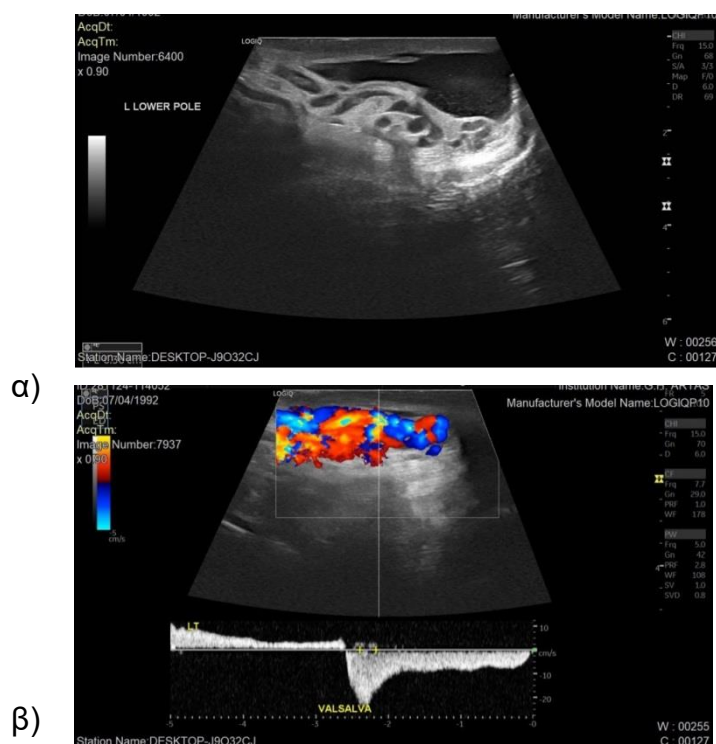
Όταν εκτελείται η δοκιμασία Valsava, είναι συχνή μια σύντομη εκδήλωση αναστροφής της ροής. Αυτό οφείλεται στην εξώθηση φλεβικού αίματος στο πυελικό τμήμα της ορχικής φλέβας, κάτωθεν της κατώτερης επαρκούς/ακέραιας βαλβίδας. Μόλις ο όγκος του αίματος εκδιωχθεί με πίεση, τότε η ροή συνήθως σταματάει μέχρι που ξανά η φλεβική πίεση στο όσχεο αυξηθεί πάνω από την ενδοκοιλιακή πίεση που δημιουργείται από τους χειρισμούς Valsava. Όταν η πίεση πέσει καθώς ο ασθενής χαλαρώνει, η κατεύθυνση ροής του αίματος μεταβάλλεται στο φυσιολογικό [12].

Ωστόσο η ερμηνεία του έγχρωμου Doppler είναι υποκειμενική και τα ευρήματα θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με φασματικό Doppler, το οποίο επιτρέπει την μέτρηση της διάρκειας και των χαρακτηριστικών της παλινδρόμησης.

Η φυσιολογική σπερματική φλέβα έχει διάμετρο κάτω από 3 mm, δεν εμφανίζει αναστροφή της ροής της σε ηρεμία και στο μεγαλύτερο ποσοστό των ανδρών δεν διευρύνεται με τη δοκιμασία Valsalva. Ωστόσο σε δοκιμασία Valsalva πέρα από τις περιπτώσεις της κιρσοκήλης όπου έχουμε αναστροφή της ροής στην σπερματική φλέβα (στο 64% των ανδρών με τη νόσο) παρατηρείται και σε υψηλό ποσοστό φυσιολογικών ανδρών (35-42%). Η καταγραφή της αναστροφής της ροής σε συνδυασμό με την δοκιμασία Valsalva πραγματοποιείται είτε με τον έλεγχο της αναστροφής της χρωματικής ροής (color inversion) που πρακτικά δεν μπορεί να ποσοτοποιηθεί, είτε με το παλμικό Doppler λαμβάνοντας το φάσμα στα φλεβικά αγγεία της κιρσοκήλης. Επειδή η αξιολόγηση της αναστροφής της ροής δεν είναι πάντα κλινικά

σημαντική, έχει προταθεί η ποσοστοποίηση της αναστροφής της ροής με την έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία με βάση την ανάλυση του φάσματος και την χρονική διάρκεια της παλινδρόμησης. Με το παλμικό Doppler αξιολογείται η αλλαγή της κατεύθυνσης της ροής σε σχέση με τη βασική γραμμή του φάσματος και τη χρονική διάρκεια της (Εικόνα 21) [12].

4. Διάρκεια παλινδρόμησης: Ουσιαστική παράμετρος που θα πρέπει να εκτιμηθεί και αξιολογηθεί κατά τον US έλεγχο είναι η διάρκεια της παλινδρόμησης [165, 166]. Βραχεία παλινδρόμηση με διάρκεια μικρότερη από 1 sec κατά την διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva θεωρείται φυσιολογική. Σαν ενδιάμεση παλινδρόμηση έχει καθορισθεί αυτή που διαρκεί λιγότερο από 2 sec, με σταδιακή μείωση της ταχύτητας ροής κατά την δοκιμασία Valsalva και τελικώς παύση αυτής πριν το τέλος της δοκιμασίας. Παλινδρόμηση στις σπερματικές φλέβες, η οποία διαρκεί περισσότερο από 2 sec, με τον ασθενή σε όρθια θέση και κατά την δοκιμασία Valsalva θα πρέπει να θεωρείται ότι είναι παθολογική και διαγνωστική της κισσοκήλης (Εικόνα 21) [165, 166].



Εικόνα 21. US έλεγχος κισσοκήλης, με το φασματικό Doppler, σε ασθενή 32 ετών, με αριστερή κλινική κισσοκήλη. α) Διατεταμένες φλέβες απεικονίζονται στον κάτω πόλο του ΑΡ όρχι, με εύρος 3 mm στο απλό υπερηχογράφημα κατά την ηρεμία β) κατά τον έλεγχο με έγχρωμο και φασματικό Doppler, σημειώνεται παλινδρόμηση του αίματος κατά τη δοκιμασία Valsalva διάρκειας > 2 sec, ενδεικτικό κισσοκήλης

5. Μέτρηση της μέγιστης ταχύτητας παλινδρόμησης (reflux peak velocity)

Αρκετοί συγγραφείς έχουν προτείνει την μέτρηση της μέγιστης ταχύτητας παλινδρόμησης στο φασματικό Doppler, ως μία χρήσιμη παράμετρο για την πρόβλεψη της ανάγκης για αποκατάσταση της κισσοκήλης. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει ομοφωνία για το που και πώς θα πρέπει να γίνεται η μέτρηση αυτή.

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα που να συνηγορούν την μέτρηση της μέγιστης ταχύτητας φλεβικής παλινδρόμησης, ως παράγοντα καθορισμού της ανάγκης για την αποκατάσταση της κισσοκήλης στην καθημερινή κλινική πράξη [165, 166].

6. Εκτίμηση της αρτηριακής ενδοορχικής αιμάτωσης

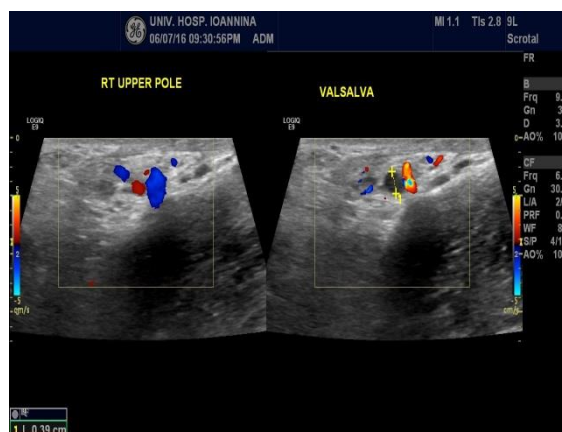
Έχει προταθεί ότι η ανεπαρκής φλεβική παροχέτευση στον όρχι με κισσοκήλη προκαλεί αυξημένη πίεση εντός των σπερματικών φλεβών. Η φλεβική στάση επίσης μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση την ενδοορχικής αρτηριακής παροχής αίματος, με αποτέλεσμα την υποξία και με την σειρά της προκαλεί περαιτέρω επιδείνωση της ορχικής μικροκυκλοφορίας και διαταραχές της σπερματογένεσης [203-206].

Μελέτες εκτίμησης της ενδοορχικής αιμάτωσης σε άνδρες με κλινική κισσοκήλη με το έγχρωμο και φασματικό Doppler έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα, με μερικές από αυτές να αναφέρουν την απουσία μεταβολών και άλλες να αναφέρουν μεταβολές στον όγκο ροής, την μέγιστη συστολική ταχύτητα και τους δείκτες αντίστασης (RI- Resistive Index) και σφυγμικότητας (PI- Pulsatility Index) [203-210].

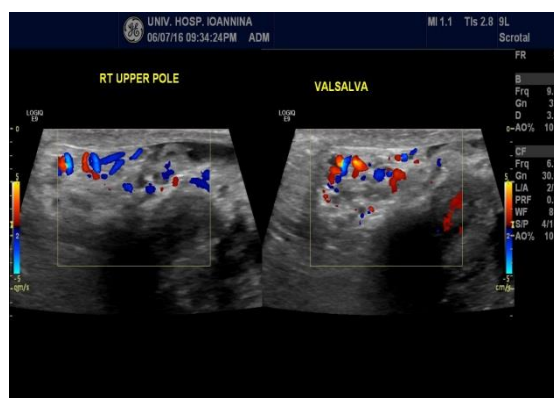
Η εκτίμηση της ενδοορχικής αρτηριακής αιμάτωσης σε ασθενείς με κισσοκήλη αποτελεί προς τον παρόν ερευνητικό πεδίο, που μπορεί να δώσει πολύτιμη γνώση των μηχανισμών που δημιουργούν βλάβες στην σπερματογένεση, αλλά δεν συστήνεται για καθημερινή κλινική χρήση [165].

7. Δεξιά κισσοκήλη

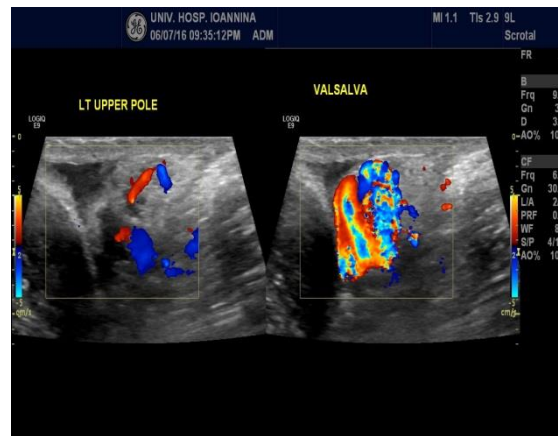
Η κλινική κισσοκήλη συνήθως εντοπίζεται αριστερά και είναι μονόπλευρη, ενώ αμφοτερόπλευρη κλινική κισσοκήλη διαγιγνώσκεται περίπου στο 10% των ασθενών (Εικόνα 22).



α)



β)

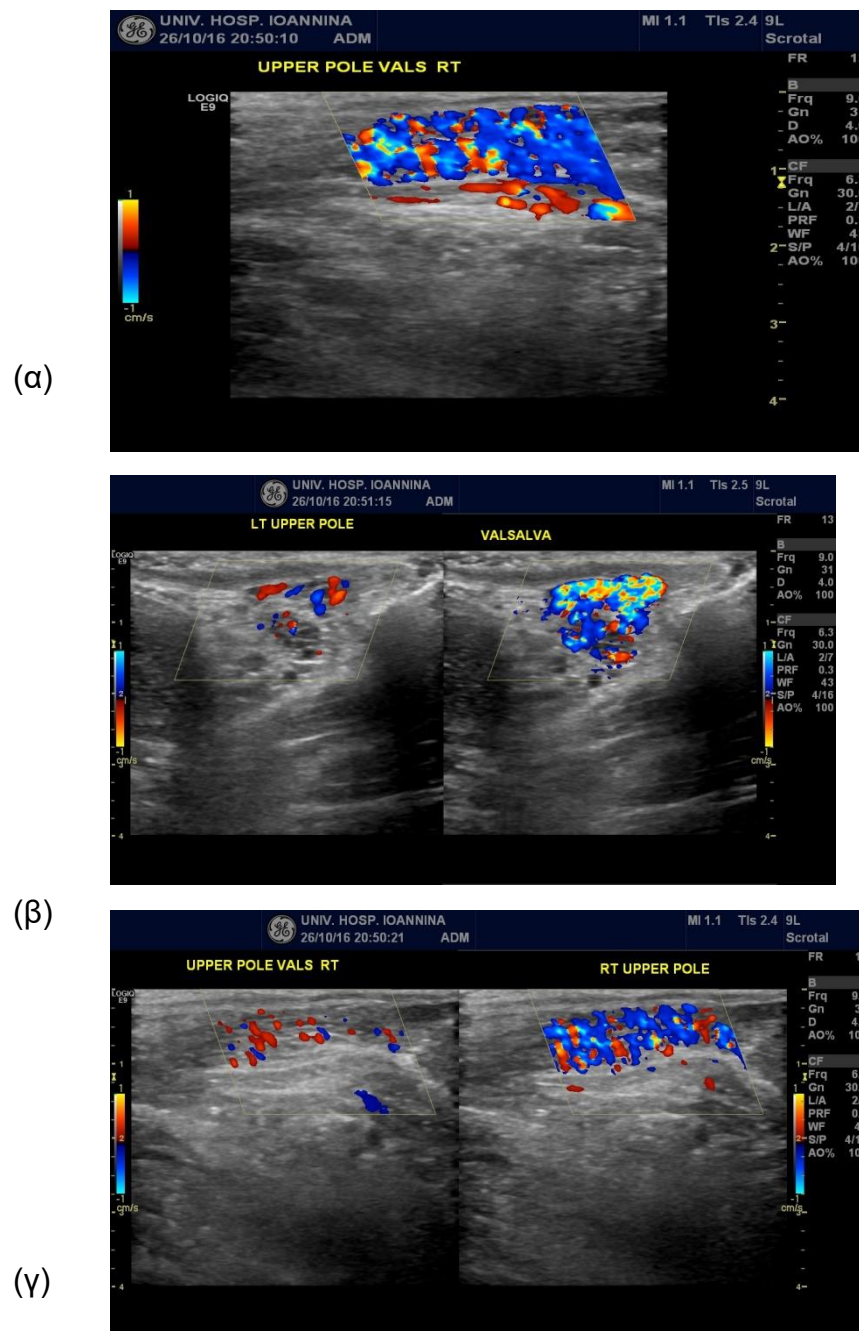


γ)

Εικόνα 22: Ασθενής 34 ετών με αμφοτερόπλευρη κλινική κίρσοκήλη. Διατεταμένες σπερματικές φλέβες ελέγχονται στους άνω πόλους των όρχεων (α,β,γ), με συνοδό παλινδρόμηση του αίματος, (γ) πλέον έκδηλα στο AP ημιόσχεο

Η υποκλινική κίρσοκήλη δεξιά είναι περισσότερο συχνή σε άνδρες με κλινική κίρσοκήλη αριστερά και συχνά δεν ανευρίσκεται κατά την κλινική εξέταση [18].

Σε περιπτώσεις ασθενών με αριστερή κλινική κίρσοκήλη, ο US έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει και τα δυο ημιόσχεα, αφού συχνά αποκαλύπτεται και υποκλινική κίρσοκήλη δεξιά (Εικόνα 23) [165].



Εικόνα 23: Ασθενής 34 ετών με κλινική κίρσοκήλη αριστερά και υποκλινική κίρσοκήλη δεξιά. (α,β,γ) Παρατηρείται παλινδρόμηση του αίματος στους άνω πόλους των όρχεων αμφοτερόπλευρα. (α,γ) Οι σπερματικές φλέβες δεν εμφανίζουν διάταση στο δεξιό ημιόσχεο (β) Διατεταμένες φλεβικές δομές ελέγχονται στον άνω πόλο του αριστερού όρχι

Μεμονωμένη κίρσοκήλη δεξιά ανευρίσκεται σε ποσοστό μικρότερο από το 1% των ασθενών, συνήθως είναι υποκλινική και αποκαλύπτεται μόνο

υπερηχογραφικά, κατά την δοκιμασία Valsalva. Σε περιπτώσεις μονόπλευρης δεξιάς κισσοκήλης θα πρέπει να αποκλεισθεί η πιθανότητα να είναι αυτή δευτεροπαθής, αποτέλεσμα της παρουσίας παθολογίας στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, η οποία προκαλεί απόφραξη των δεξιών έσω σπερματικών φλεβών. Διάφορες αιτίες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την παρουσία κισσοκήλης δεξιά, συμπεριλαμβανομένης της ανεπαρκούς φλεβικής αποχέτευσης από τον όρχι λόγω φλεβικής θρόμβωσης, διήθησης ή πίεσης από όγκο. Μονόπλευρη και/ή ψηλαφητή δεξιά κισσοκήλη μπορεί να εμφανιστεί επίσης σε υγιή άτομα με συγγενείς φλεβικές ανατομικές παραλλαγές, όπως σε ολική αναστροφή των σπλάγχχνων.

Επομένως, σε περιπτώσεις μεμονωμένης κισσοκήλης δεξιά, ο υπερηχογραφικός έλεγχος του οσχέου θα πρέπει να ακολουθείται και από υπερηχογραφικό έλεγχο της κοιλίας-οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, για τη διερεύνηση πιθανής παθολογίας ή συγγενών αγγειακών ανωμαλιών [165, 166].

8. Παρακολούθηση ασθενών με υποκλινική κισσοκήλη

Η ανάγκη για παρακολούθηση ασθενών με υποκλινική κισσοκήλη είναι αμφιλεγόμενη. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει την θέση ότι η κισσοκήλη έχει προοδευτική καταστροφική επίδραση στο μέγεθος και στην λειτουργία των όρχεων από την παιδική ηλικία (αγόρια προεφηβικής ηλικίας) και μετέπειτα στην ενηλικίωση και ότι αυτή η βλαπτική επίδραση αυξάνεται με τον βαθμό της κισσοκήλης [165, 166].

Η ανάγκη για διάγνωση, θεραπεία και/ή παρακολούθηση υποκλινικών κισσοκηλών όμως ακόμη αποτελεί θέμα συζήτησης, ιδιαίτερα σε αγόρια προεφηβικής ηλικίας. Ο λόγος είναι ότι προκειμένου για εφήβους με κισσοκήλη υπάρχει ο σημαντικός κίνδυνος υπερ-θεραπείας, επειδή οι περισσότεροι από αυτούς δεν θα έχουν πρόβλημα να τεκνοποιήσουν αργότερα κατά την ενηλικίωση τους. Παρόλα αυτά, η υποκλινική κισσοκήλη, μπορεί να εξελιχθεί και να μεταπέσει σε κλινική κισσοκήλη.

Σύμφωνα με τις ESUR-SPIWG οδηγίες, σε περιπτώσεις υποκλινικής κισσοκήλης, παρακολούθηση συστήνεται σε εφήβους με ατροφία όρχεων οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης και σε νέους ασθενείς με φυσιολογική ανάλυση σπέρματος και φυσιολογικό όγκο

όρχεων. Σε αυτούς συστήνεται ετήσια παρακολούθηση, η οποία περιλαμβάνει κλινική εξέταση, υπερηχογραφικό έλεγχο και ανάλυση σπέρματος [165].

9. Παρακολούθηση μετά θεραπεία

Μετά από αποκατάσταση της κισσοκήλης, ο US έλεγχος του οσχέου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάδειξη πρώιμων μετεγχειρητικών επιπλοκών [165]. Όπως σε όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις, επιπρόσθετα του κινδύνου φλεγμονής, αιμορραγίας και καθυστερημένης επούλωσης του τραύματος, η υποτροπή της κισσοκήλης και η υδροκήλη είναι οι συχνότερες επιπλοκές μετά χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης. Όταν χρησιμοποιείται η τεχνική του εμβολισμού για την θεραπεία της κισσοκήλης, οι κύριες αναφερόμενες επιπλοκές είναι η μετανάστευση του σπειράματος (coil), το αγγειακό τραύμα, η θρομβοφλεβίτιδα του σπερματικού πλέγματος και οι αλλεργικές αντιδράσεις στο σκιαγραφικό μέσο [165].

Όταν η αποκατάσταση της κισσοκήλης γίνεται για την θεραπεία της υπογονιμότητας, η βάση της μετεγχειρητικής παρακολούθησης αποτελεί η ανάλυση σπέρματος και τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν συνηγορούν για την χρήση του US του οσχέου στην κλινική πράξη, ως μέθοδος για την παρακολούθηση των ασθενών.

Ο US έλεγχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά την χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης, όταν η ανάλυση σπέρματος παραμένει παθολογική, με σκοπό την εκτίμηση του όγκου των όρχεων και την ανάδειξη εμμένουσας κισσοκήλης ή υποτροπής της κισσοκήλης [165]. Η κλινική εξέταση μετά την χειρουργική επέμβαση, ιδιαίτερα σε μεγάλου βαθμού κισσοκήλη συνήθως αποκαλύπτει διατεταμένες φλέβες, όμως μόνο ο US έλεγχος μπορεί να αναδείξει εάν υπάρχει φλεβική παλινδρόμηση, η οποία απαιτεί επιπρόσθετη θεραπεία [165].

10. Υπερηχογραφικός έλεγχος κοιλίας σε ασθενή με αρχική διάγνωση κισσοκήλης

Αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων και σειρές με μικρό αριθμό ασθενών περιγράφουν ότι τα νεοπλάσματα του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου μπορεί να εκδηλωθούν με κισσοκήλη. Ωστόσο η κισσοκήλη ως οντότητα είναι πολύ συχνή και αντίθετα οι οπισθοπεριτοναϊκοί όγκοι είναι σπάνιοι. Δεν

υπάρχουν πειστικά δεδομένα στην βιβλιογραφία που να υποδηλώνουν ότι ένα νεόπλασμα του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου ή ένα νεφρικό καρκίνωμα είναι πιο συχνό σε έναν ασθενή με κισσοκήλη από ότι σε έναν άνδρα χωρίς κισσοκήλη. Η κισσοκήλη σχεδόν ποτέ δεν αποτελεί την μόνη κλινική εκδήλωση των οπισθοπεριτοναϊκών όγκων, ενώ συνηθέστερα πρόκειται για κλινικό σημείο νεοπλασματος σε προχωρημένο στάδιο [165]. Η ανάπτυξη αριστερής κισσοκήλης δευτεροπαθώς είναι πιθανώς λιγότερο συχνή από αυτή της δεξιάς κισσοκήλης.

Εκτός των οπισθοπεριτοναϊκών όγκων σε προχωρημένο στάδιο, διάφορες μη νεοπλασματικές οντότητες μπορεί να συνοδεύονται από δευτεροπαθείς κισσοκήλες, όπως μη νεοπλασματικοί διογκωμένοι οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες, μη νεοπλασματική θρόμβωση της νεφρικής φλέβας, ευμεγέθη ανευρύσματα, παγκρεατικές ψευδοκύστεις, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες του νεφρού και σύνδρομο του καρυοθραύστη (παγίδευση αριστερής νεφρικής φλέβας).

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν την πρόσθετη εξέταση της κοιλίας με τον υπερηχογραφικό έλεγχο σε όλους τους ενήλικες ασθενείς με αρχική διάγνωση κισσοκήλης. Ο US έλεγχος της κοιλίας συστήνεται όμως σε παιδιά ηλικίας κάτω των 9 ετών που παρουσιάζουν οξεία εμφάνιση κισσοκήλης. Ο λόγος είναι ότι σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 9 ετών η ανάπτυξη οξεία κισσοκήλης είναι εξαιρετικά σπάνια. Σε αυτή την ηλικία το αίτιο της κισσοκήλης μπορεί να αποτελεί ένας νεφρικός ή οπισθοπεριτοναϊκός όγκος και επομένως θα πρέπει να αποκλειστεί η παρουσία αυτού με τον υπερηχογραφικό έλεγχο της κοιλίας [165].

Ο ιατρός ακτινολόγος που πραγματοποιεί τον υπέρηχο για την διάγνωση κισσοκήλης θα πρέπει με βάση την κλινική του κρίση να αποφασίσει εάν θα προχωρήσει σε US εξέταση της κοιλίας σε ενήλικες ασθενείς, ιδιαίτερα εάν η κισσοκήλη είναι μεγάλη, πρόσφατης έναρξης, ανεξάρτητα από την εντόπιση, αριστερά ή δεξιά και εμμένει με τον ασθενή σε ύπτια θέση.

11. Διαφορική διάγνωση

Η σπερματοκήλη, οι κύστες, η κυστική εκτασία του ορχικού δικτύου, οι αλλοιώσεις μετά από βασεκτομή (post-vasectomy) και το σύνδρομο Zinner (σπάνια συγγενής ανωμαλία) μπορούν να μιμηθούν την κισσοκήλη, αλλά συνήθως αυτές οι παθολογικές οντότητες μπορούν εύκολα να διαγνωστούν με το έγχρωμο Doppler. Σπάνιες βλάβες του παραορχικού χώρου μπορεί επίσης να περιληφθούν στην διαφορική διάγνωση της κισσοκήλης, όπως οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, τα σπληνικά αιμαγγειώματα και τα λεμφαγγειώματα [165].

Σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί κλινικά με κισσοκήλη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα σπάνιων παθολογικών καταστάσεων που υποδύονται τη νόσο. Η ακριβής διαφορική διάγνωση μπορεί συνήθως να γίνει τον US έλεγχο και τον συνδυασμό απλού υπερηχογραφήματος και έγχρωμου Doppler.

4.3. Ταξινόμηση υπερηχογραφικού ελέγχου

Έχουν προταθεί πολλές διαφορετικές ταξινομήσεις για την εκτίμηση της κισσοκήλης με το υπερηχογράφημα. Το απλό υπερηχογράφημα και το έγχρωμο Doppler χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των παραμέτρων που απαιτούνται για την ταξινόμηση της κισσοκήλης. Ο σκοπός κάθε συστήματος ταξινόμησης είναι να παρέχει χρήσιμες μορφολογικές και αιμοδυναμικές πληροφορίες για τη θεραπεία της κισσοκήλης και την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων της θεραπείας.

Ορισμένες ταξινομήσεις βαθμονομούν την κισσοκήλη σύμφωνα μόνο με τα χαρακτηριστικά της φλεβικής παλινδρόμησης [211- 215]. Οι Iosa και Lazzarini ταξινομούν την κισσοκήλη σε πέντε βαθμούς, με βάση την ποιοτική εκτίμηση της φλεβικής παλινδρόμησης, με τον ασθενή σε όρθια και ύπτια θέση (Πίνακας 2) [213].

Πίνακας 2. Αιμοδυναμική ταξινόμηση κατά Iosa και Lazarini [213]

Βαθμός 1: φλεβική παλινδρόμηση > 1 s κατά την δοκιμασία Valsalva
Βαθμός 2: διαλείπουσα αυτόματη παλινδρόμηση, η οποία δεν επιδεινώνεται κατά την δοκιμασία Valsalva
Βαθμός 3: διαλείπουσα αυτόματη παλινδρόμηση, η οποία επιδεινώνεται κατά την δοκιμασία Valsalva
Βαθμός 4A: συνεχής αυτόματη παλινδρόμηση, η οποία δεν επιδεινώνεται κατά την δοκιμασία Valsalva
Βαθμός 4B: συνεχής αυτόματη παλινδρόμηση, η οποία επιδεινώνεται κατά την δοκιμασία Valsalva

Άλλες ταξινομήσεις χρησιμοποιούν τόσο μορφολογικές όσο και παραμέτρους Doppler [214, 216]. Το 1997 ο Chiou και συν. πρότειναν ένα σύστημα ταξινόμησης, το οποίο αποδίδει μία μέγιστη βαθμολογία εννέα (9) βαθμών και ενσωματώνει την μέγιστη διάμετρο των σπερματικών φλεβών (βαθμός, 0-3), την παρουσία φλεβικού πλέγματος (βαθμός, 0-3) και την μεταβολή στην κατεύθυνση της ροής κατά την δοκιμασία Valsava (βαθμός, 0-3). Χρησιμοποιώντας σαν συνολικό βαθμό το 4 ή περισσότερο για την διάγνωση της κίρσοκλής, οι συγγραφείς ανέφεραν ευαισθησία 93% και ειδικότητα 85% για τον US έλεγχο. Όλες οι παράμετροι αξιολογούνται με τον ασθενή σε ύπτια θέση (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Ταξινόμηση κατά Chiou και συν. [216].

Παράμετρος (CDUS)	
μέγιστη διάμετρος σπερματικής φλέβας (mm)	Βαθμός
< 2.50	
< 2.5-2.9	1
< 3.0-3.9	2
≥4.0	3
πλέγμα/σύνολο της διαμέτρου των φλεβών	Βαθμός
μη ανεύρεση πλέγματος	0
πλέγμα (+) με σύνολο διαμέτρου <3mm	1
πλέγμα (+) με σύνολο διαμέτρου 3-5.6 mm	2
πλέγμα (+) με σύνολο διαμέτρου ≥6 mm	3

μεταβολή ταχύτητας ροής κατά την δοκιμασία Valsalva	Βαθμός
<2 cm/s ή διάρκεια <1 s	0
2-4.9 cm/s	1
5-9.9cm/s	2
>10cm\sec	3

Η ταξινόμηση κατά Sarteschi, η οποία δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά στα ιταλικά το 1993 και επαναδημοσιεύτηκε στα αγγλικά με μικρές αλλαγές από τους Liguori και συν. το 2004, διακρίνει πέντε βαθμούς κισσοκήλης, ανάλογα με την παρουσία διατεταμένων σπερματικών φλεβών σε ύπτια ή/και όρθια θέση, τις ανατομικές σχέσεις των διατεταμένων φλεβών με τον όρχι, τα χαρακτηριστικά της παλινδρόμησης και το μέγεθος των όρχεων (Πίνακας 4) [192, 217]

Πίνακας 4. Ταξινόμηση κισσοκήλης κατά Sarteschi [217]

Βαθμός 1: χωρίς διάταση των φλεβών του οσχέου, παλινδρόμηση κατά την δοκιμασία Valsalva, πάχυνση φλεβικού τοιχώματος, χωρίς στάση
Βαθμός 2: παλινδρόμηση εντός των σπερματικών φλεβών επάνω από τον άνω πόλο του όρχι, μόνο κατά την δοκιμασία Valsalva, φλεβική στάση, χωρίς εικόνα κισσοειδών διατάσεων
Βαθμός 3: παλινδρόμηση εντός των σπερματικών φλεβών περιορικά, κατά την δοκιμασία Valsalva, εμφανής κισσοκήλη με αρχικού σταδίου κισσοειδείς διατάσεις της κρεμαστηρίου φλέβας
Βαθμός 4: παλινδρόμηση σε ηρεμία, η οποία αυξάνει κατά τη δοκιμασία Valsalva, πιθανή ατροφία όρχι, εμφανής κισσοκήλη, κισσοειδείς διατάσεις σπερματικού πλέγματος
Βαθμός 5: παλινδρόμηση σε ηρεμία, η οποία δεν αυξάνει κατά τη δοκιμασία Valsalva, ατροφία όρχι, εμφανής κισσοκήλη, κισσοειδείς διατάσεις σπερματικού πλέγματος

Μετάπειτα ο Pauroso και συν. εισήγαγαν μια απλοποιημένη τροποποίηση της ταξινόμησης Sarteschi, η οποία βασίσθηκε στην έκταση και το μέγεθος της παλινδρόμησης, με τον ασθενή σε ύπτια θέση [218].

Τα διαφορετικά χαρακτηριστικά και η απουσία καθολικής αποδοχής των συστημάτων ταξινόμησης συνδέονται κυρίως με την απουσία του διαγνωστικού χρυσού κανόνα, όπως επίσης με την απουσία συσχέτισης μεταξύ του βαθμού της κισσοκήλης και της υπογονιμότητας αλλά και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για την πρόληψη βλάβης στην σπερματογένεση. Όλα τα προτεινόμενα συστήματα ταξινόμησης έχουν

χαμηλή προγνωστική αξία ως προς την διαταραχή της σπερματογένεσης, η οποία αποτελεί την κύρια ένδειξη για κάθε θεραπευτική επιλογή [6, 164, 166]. Ωστόσο αν είναι να χρησιμοποιηθεί κάποιο σύστημα ταξινόμησης, προτείνεται από την ομάδα ESUR- SPIWG, η ταξινόμηση κατά Sarteschi [165, 166, 217].

4.4. Γνωμάτευση εξέτασης

Η γνωμάτευση του US ελέγχου σε ασθενή με κισσοκήλη θα πρέπει να αναφέρει αναλυτικά την τεχνική της εξέτασης και όλες τις παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν. Δεν θεωρείται υποχρεωτική η εκτίμηση του βαθμού της κισσοκήλης με βάση κάποιο σύστημα βαθμονόμησης. Εάν ο ιατρός ακτινολόγος επιθυμεί να κάνει αυτό, προτείνεται η ταξινόμηση Sarteschi [165].

Η ESUR-SPIWG προτείνει την χρήση ενός δομημένου προτύπου γνωμάτευσης (Πίνακας 5). Συγκεκριμένα, θα πρέπει να περιλαμβάνονται τα εξής: 1. όγκος όρχεων και ηχογένεια παρεγχύματος. 2. παθολογικά ευρήματα στον όρχι και στον παραορχικό χώρο. 3. παρουσία διατεταμένων σπερματικών φλεβών στο απλό υπερηχογράφημα και στο έγχρωμο Doppler καθώς και η εντόπιση αυτών (βουβωνικός πόρος, άνω τμήμα παραορχικού χώρου, γύρω από τον όρχι, ενδοορχικά). 4. μέγιστη διάμετρος σπερματικών φλεβών, με τον ασθενή σε όρθια θέση και κατά την δοκιμασία Valsalva. 5. παρουσία φλεβικής παλινδρόμησης στον έλεγχο με έγχρωμο και φασματικό Doppler, ανάλογα με την θέση του εξεταζομένου, πριν και κατά την δοκιμασία Valsalva. Ο υπολογισμός της μέγιστης ταχύτητας παλινδρόμησης είναι προαιρετικός [165].

Πίνακας 5

<u>Εγκεκριμένες συστάσεις από την ESUR – SPIWG για την υπερηχογραφική εκτίμηση της κισσοκήλης</u>
1. Οι παράμετροι Gray scale και Doppler US (CDUS) χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των κριτηρίων που απαιτούνται για την ταξινόμηση της κισσοκήλης. Δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτό σύστημα ταξινόμησης.
2. Λαμβανομένης υπόψη της ευρείας μεταβλητότητας η οποία υπάρχει στην μέτρηση της φλεβικής διαμέτρου κατά την αξιολόγηση της κισσοκήλης, είναι κλινικά σημαντική η επισήμανση της θέσης του ασθενούς, αν η μέτρηση έγινε σε ηρεμία ή κατά την δοκιμασία Valsalva και η εντόπιση των φλεβών που εξετάστηκαν και μετρήθηκαν σε σχέση με τον σπερματικό τόνο ή τους όρχεις
3. Συνιστάται η μέτρηση της μεγαλύτερης φλέβας, ανεξαρτήτως της εντόπισης, με τον ασθενή σε όρθια θέση και κατά την διάρκεια του χειρισμού Valsalva.
4. Μια μέγιστη διάμετρος φλέβας 3 mm ή περισσότερο μπορεί να θεωρείται διαγνωστική της κισσοκήλης όταν η μέτρηση γίνεται σε όρθια θέση και κατά την διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva
5. Σε όλες τις περιπτώσεις θα πρέπει να υπολογίζεται ο όγκος των όρχεων αφού σχετίζεται με την ορχική λειτουργία τόσο σε υπογόνιμους άνδρες, όσο και σε ασθενείς με κισσοκήλη
6. Απαιτείται ακριβής μέτρηση των τριών διαμέτρων για τον προσδιορισμό του όγκου των όρχεων. Συνιστάται η χρησιμοποίηση του κανόνα του Lambert ($V = L \times W \times H \times 0.71$). Θα πρέπει να αναφέρεται ο χρησιμοποιηθείς μαθηματικός κανόνας υπολογισμού του όγκου.
7. Ένα αποδεκτό πρωτόκολλο απαιτείται για την υπερηχοτομογραφική εξέταση της κισσοκήλης. Έλεγχος με απλό υπερηχογράφημα, με το έγχρωμο και το φασματικό Doppler θα πρέπει να εκτελείται αμφοτερόπλευρα, με τον ασθενή σε κατακεκλιμένη και όρθια θέση, όπως κατά την διάρκεια αυτόματης-ήρεμης αναπνοής και κατά την δοκιμασία Valsalva
8. Η απόδειξη και εκτίμηση παλινδρομής ροής σε ασθενείς που αξιολογούνται για κισσοκήλη είναι το σημαντικότερο σκέλος της υπερηχογραφικής μελέτης με τον έλεγχο Doppler
9. Ο έλεγχος με έγχρωμο (Color) Doppler θα πρέπει να συμπληρώνεται με φασματοσκοπική ανάλυση (spectral) Doppler. Η διάρκεια παλινδρόμησης είναι σημαντική παράμετρος της εξέτασης, ενώ η μέτρηση της ταχύτητας παλινδρόμησης της κορυφής είναι προαιρετική
10. Η παλινδρόμηση στις ορχικές φλέβες που διαρκεί περισσότερο από 2 sec με τον ασθενή σε όρθια θέση και κατά την διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva θα πρέπει να θεωρείται παθολογική.
11. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την σύσταση της χρησιμοποίησης της ταχύτητας παλινδρόμησης της κορυφής ως παράγοντα ένδειξης αποκατάστασης της κισσοκήλης
12. Όταν γνωματεύονται υπερηχογραφικοί έλεγχοι σε ασθενείς με κισσοκήλη, θα πρέπει να περιγράφεται η τεχνική εξέτασης

13. Η βαθμονόμηση της κισσοκήλης σύμφωνα με την ταξινόμηση Sarteschi μπορεί να είναι χρήσιμη στη κλινική πράξη. Για τυπολογικούς σκοπούς συνιστάται ότι όλες οι US χρησιμοποιούμενες παράμετροι για την εκτίμηση του ασθενή θα πρέπει επίσης να αναφέρονται
14. Η εκτίμηση της ενδο-ορχικής αιματικής ροής σε ασθενείς με κισσοκήλη σε ένα ενεργό - δραστικό ερευνητικό πεδίο, μπορεί πιθανότατα να αποδώσει μια πολύτιμη πληροφορία εντός των μηχανισμών που δημιουργούν την παρεγχυματική βλάβη. Όμως προς το παρόν η εκτίμηση δεν μπορεί να συσταθεί για κλινική χρήση
15. Αμφοτερόπλευρο colour Doppler US θα πρέπει να εκτελείται σε ασθενείς με αριστερή κισσοκήλη καθώς συχνά θα αποκαλύψει υποκλινική δεξιά κισσοκήλη
16. Σε ασθενείς με μεμονωμένη κλινική δεξιά κισσοκήλη, οι υπέρηχοι πρέπει να επεκταθούν στην κοιλία και να αναζητήσουν ύπαρξη κοιλιακής ή οπισθοπεριτοναϊκής παθολογίας καθώς και συγγενείς αγγειακές ανωμαλίες
17. Σε ασθενείς με εικόνα υποκλινικής κισσοκήλης, η παρακολούθηση συνιστάται σε όλους τους εφήβους οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης και σε νέους ενήλικες με φυσιολογική ανάλυση σπέρματος και φυσιολογικό ορχικό όγκο
18. Μετά αποκατάσταση της κισσοκήλης, οι US μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αποκάλυψη πρώιμων μετεγχειρητικών επιπλοκών
19. Η ανάλυση σπέρματος αποτελεί την βάση της παρακολούθησης της θεραπευτικής αποκατάστασης της κισσοκήλης. Τα δεδομένα δεν υποστηρίζουν την χρησιμοποίηση της US στην καθημέρα πράξη
20. Η Colour Doppler US μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά την αποκατάσταση της κισσοκήλης αν η ανάλυση σπέρματος παραμένει μη ικανοποιητική για την εκτίμηση του ορχικού όγκου και αναγνώρισης σημείων επιμένουσας ή υποτροπιάζουσας νόσου
21. Σε παιδιά μικρότερα των 9 ετών που εμφανίζονται με οξεία κισσοκήλη συνιστάται έλεγχος με US στην κοιλία
22. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να συνηγορούν σε επιτακτική επέκταση της υπερχηχοτομογραφικής εξέτασης της κοιλίας σε όλους τους ασθενείς με κισσοκήλη. Οι ιατροί που πραγματοποιούν την US εξέταση θα πρέπει να χρησιμοποιήσουν την κλινική τους κρίση για αν χρειαστεί να διερευνήσουν την κοιλιακή χώρα ιδιαίτερα όταν η κισσοκήλη είναι μεγάλη, πρόσφατης εμφάνισης και είναι επιμένουσα όταν ο ασθενής είναι σε ύπτια θέση
23. Σε ασθενείς που διερευνούνται για κλινικά ευρισκόμενη κισσοκήλη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα σπάνιων νοσολογικών οντοτήτων που μιμούνται κισσοκήλη. Η ορθή διάγνωση συνήθως γίνεται με συνδυασμό Gray scale και Doppler US χαρακτηριστικών

5. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΤΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ ΤΟΥ ΟΡΧΙ ΜΕ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

Η αρτηριακή αιμάτωση του όρχι αναφέρεται ελαττωμένη σε άνδρες με κίρσοκήλη και αυτό πιθανά σχετίζεται με βλάβες στην σπερματογένεση. Βελτίωση της ενδοορχικής αιμάτωσης περιγράφεται μετά την χειρουργική αποκατάσταση της κίρσοκήλης. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος με την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικών και η ελαστογραφία παρέχουν επιπλέον πληροφορίες για την ενδοορχική μικροκυκλοφορία και την ελαστικότητα του όρχι και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτες αρχόμενης βλάβης της σπερματογένεσης σε άνδρες με κίρσοκήλη.

5.1. Έγχρωμο και φασματικό Doppler

Κλινικές μελέτες έχουν εκτιμήσει την επίδραση της κίρσοκήλης στην ενδοορχική αρτηριακή αιμάτωση με το έγχρωμο και το φασματικό Doppler [203- 210].

Δύο πρώιμες μελέτες οι οποίες είχαν ως σκοπό την εκτίμηση της αρτηριακής αιμάτωσης του όρχι σε άνδρες με κίρσοκήλη με CDUS δεν ανέφεραν παθολογικά ευρήματα. Στην πρώτη μελέτη έγινε σύγκριση της ορχικής αιματικής ροής σε 248 άνδρες με κίρσοκήλη και 34 γόνιμους εθελοντές και δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές [207]. Στην δεύτερη μελέτη μετρήθηκε η μέγιστη συστολική ταχύτητα των ορχικών αρτηριών (Peak Systolic Velocity- PSV), σε άνδρες με κίρσοκήλη και σε υγιή άτομα με φυσιολογική ή μειωμένη σπερματογένεση και δεν βρέθηκαν διαφορές σε σχέση με την παρουσία ή τον βαθμό της κίρσοκήλης [208].

Σε μεταγενέστερες όμως μελέτες, ο έλεγχος με CDUS αποδείχθηκε ευαίσθητος στην εκτίμηση μεταβολών της ενδοορχικής κυκλοφορίας σε άνδρες με κλινική κίρσοκήλη, με σημαντική μείωση της αρτηριακής αιμάτωσης και αύξηση του δείκτη αντίστασης (Resistive Index- RI) και της μέγιστης συστολικής ταχύτητας ροής [203, 204, 205, 206].

Μελέτη, η οποία δημοσιεύτηκε το 2014, είχε σκοπό να αξιολογήσει την επίδραση της κλινικής κίρσοκήλης στην ορχική μικροκυκλοφορία, με την

χρήση του φασματικού Doppler και να εκτιμήσει την συσχέτιση μεταξύ των CDUS-spectral Doppler US ευρημάτων και των παραμέτρων ανάλυσης σπέρματος. Συγκεκριμένα, μετρήθηκαν και συσχετίστηκαν με παραμέτρους ανάλυσης σπέρματος (αριθμός, κινητικότητα, όγκος και μορφολογία σπερματοζωαρίων), η μέγιστη συστολική ταχύτητα (PSV), η τελοδιαστολική ταχύτητα (End-Diastolic Velocity, EDV), ο δείκτης αντίστασης ροής (RI) και ο δείκτης σφυγμικότητας (Pulsatility Index PI) από τις καψικές και ενδοορχικές αρτηρίες σε 50 άνδρες με κλινική κισσοκήλη. Βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της PSV και του αριθμού των σπερματοζωαρίων σε άνδρες με ετερόπλευρη και αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των λοιπών US παραμέτρων και της ανάλυσης σπέρματος. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι οι παράμετροι του φασματικού Doppler μπορεί να χρησιμοποιηθούν σαν μια μη επεμβατική μέθοδος για την εκτίμηση των αιμοδυναμικών μεταβολών και της ορχικής μικροκυκλοφορίας σε περιπτώσεις κλινικής κισσοκήλης [205].

Παρόμοια μελέτη συνέκρινε τις μετρήσεις PSV, EDV, RI και PI από τις καψικές και ενδοορχικές αρτηρίες σε 15 άνδρες με αριστερή κλινική κισσοκήλη και 34 φυσιολογικούς άνδρες. Σε αυτή παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των δεικτών RI και PI στις καψικές αρτηρίες του αριστερού όρχι με κλινική κισσοκήλη (RI 0.68 ± 0.04 , PI 1.22 ± 0.15) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (RI 0.64 ± 0.06 , PI 1.07 ± 0.18). Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η αύξηση του RI και PI στις ορχικές αρτηρίες σχετίζεται με μειωμένη ορχική μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με κλινική κισσοκήλη [203].

Η επίδραση της υποκλινικής κισσοκήλης στην ορχική μικροκυκλοφορία αποτέλεσε τον σκοπό μελέτης υπογόνιμων ανδρών με υποκλινική κισσοκήλη και υπογόνιμων ανδρών χωρίς κισσοκήλη με CDUS. Στην μελέτη αυτή μετρήθηκαν ο όγκος στον δεξιό και αριστερό όρχι σε άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη (14.8 ml και 14.6 ml, αντίστοιχα) και σε άνδρες χωρίς κισσοκήλη (14.2 ml και 13.6 ml, αντίστοιχα), όπως και ο RI στον δεξιό και αριστερό όρχι (0.61 και 0.58, αντίστοιχα) στην ομάδα της υποκλινικής κισσοκήλης και στον δεξιό και αριστερό όρχι στην ομάδα ελέγχου (0.61 και 0.58, αντίστοιχα), χωρίς να αναδειχθούν σημαντικές διαφορές. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η υποκλινική κισσοκήλη δεν συνοδεύεται με ατροφία των όρχεων και δεν επηρεάζει την ενδοορχική αιμάτωση [209].

5.2. Έγχρωμο και φασματικό Doppler μετά χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης

Διάφορες επιστημονικές ομάδες έχουν μελετήσει τις επιδράσεις της χειρουργικής αποκατάστασης της κισσοκήλης στην αρτηριακή αιματική ροή του όρχι με το έγχρωμο και φασματικό Doppler [210, 219-225].

Παλαιά μελέτη είχε ως σκοπό την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της λαπαροσκοπικής αποκατάστασης της κισσοκήλης στον όγκο του όρχι και την αρτηριακή αιμάτωση με την χρήση του CDUS. Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 14 παιδιά με αριστερή κισσοκήλη, που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπική απολίνωση με αγκτήρες (clipping) της σπερματικής φλέβας και αρτηρίας. Στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της αρτηριακής ενδοορχικής αιμάτωσης μετεγχειρητικά, ενώ ο όγκος των όρχεων αναφέρεται ότι αυξήθηκε μετά την επέμβαση [219].

Ομάδα συγγραφέων συνέκρινε την ορχική αιματική ροή και την ποιότητα του σπέρματος μεταξύ δυο ομάδων ασθενών, που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπική κισσεκτομή. Στην πρώτη ομάδα έγινε απολίνωση της σπερματικής αρτηρίας, ενώ στη δεύτερη ομάδα διατηρήθηκε η σπερματική αρτηρία. Μετρήθηκε ο δείκτης αντίστασης (RI) και βρέθηκε να είναι 0.69 στην πρώτη ομάδα και 0.65 στην δεύτερη ομάδα, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Και στις δυο ομάδες παρατηρήθηκε βελτίωση της πυκνότητας και της κινητικότητας του σπέρματος μετά την επέμβαση, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η απολίνωση της σπερματικής αρτηρίας κατά την αποκατάσταση της κισσοκήλης δεν οδηγεί σε μείζονες μεταβολές της ορχικής αιματικής ροής και της ποιότητας του σπέρματος [220].

Άλλη, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη συνέκρινε την μικροχειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης και την κισσεκτομή με υψηλή απολίνωση, εκτιμώντας την ενδοορχική αρτηριακή ροή, επτά ημέρες μετά την επέμβαση και δεν ανέφερε σημαντική διαφορά μεταξύ του RI προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά και στις δύο ομάδες. Κατά τους συγγραφείς δεν αποδείχθηκε σημαντική επιδείνωση στην ορχική κυκλοφορία και στους δυο τύπους αποκατάστασης της κισσοκήλης [222].

Όμως σε μεταγενέστερες μελέτες αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ των CDUS παραμέτρων και των επιδράσεων της θεραπευτικής αποκατάστασης

της κισσοκήλης. Ερευνητική εργασία εκτίμησε τις μακροχρόνιες επιδράσεις της χειρουργικής αποκατάστασης της κισσοκήλης στον σύστοιχο ενδοορχικό RI σε 26 υπογόνιμους άνδρες με αριστερή κισσοκήλη, στους οποίους έγινε υποβουβωνική κισσεκτομή με διατήρηση της ορχικής αρτηρίας και των λεμφαγγείων. Ο CDUS έλεγχος έγινε πριν και έξι μήνες μετά την επέμβαση, όπου μετρήθηκαν οι δείκτες PSV, EDV, RI και PI στις ενδοορχικές αρτηρίες και συσχετίστηκαν με τα αποτελέσματα της ανάλυσης σπέρματος. Η μελέτη έδειξε ότι οι μετρήσεις RI, PI και EDV μειώθηκαν σημαντικά μετά την αποκατάσταση, όμως δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στην PSV. Η επέμβαση είχε επίσης ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση στον ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, την κινητικότητα και την μορφολογία του σπέρματος, παρόλο που δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ RI και παραμέτρων σπέρματος [223].

Σε άλλη μελέτη, η οποία περιλάμβανε 30 άνδρες με αριστερή κλινική κισσοκήλη στους οποίους έγινε μικροχειρουργική βουβωνική κισσεκτομή, πραγματοποιήθηκε CDUS έλεγχος πριν την επέμβαση, όπως και στους τρεις και έξι μήνες μετά από αυτή. Οι παράμετροι του φασματικού Doppler (PSV, EDV, RI και PI) μετρήθηκαν στις ορχικές, καψικές και ενδοορχικές αρτηρίες και συσχετίστηκαν με τα αποτελέσματα των προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών αναλύσεων σπέρματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση στην ενδοορχική αρτηριακή αιμάτωση και στις παραμέτρους του σπέρματος. Ειδικότερα, η PSV και η EDV στην αριστερή ορχική αρτηρία αυξήθηκαν, ενώ οι δείκτες RI και PI στην αριστερή καψική και τις ενδοορχικές αρτηρίες μειώθηκαν σημαντικά μετά την αποκατάσταση και τα ανωτέρω ευρήματα αντανakλούν σε μια αύξηση στην ενδοορχική παροχή αίματος. Αναφορικά με την ανάλυση σπέρματος, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην συγκέντρωση του σπέρματος, στην μορφολογία και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, τρεις μήνες μετά την επέμβαση. Κατά τους συγγραφείς η αύξηση της ταχύτητας ροής στην ορχική αρτηρία και τους ενδοορχικούς της κλάδους και η μείωση του δείκτη αντίστασης και του δείκτη σφυγμικότητας υποδηλούν ισχυρά την αύξηση της ενδοορχικής αρτηριακής αιμάτωσης μετά αποκατάσταση της κισσοκήλης [224].

Άλλη, σχετικά πρόσφατη ερευνητική εργασία εκτίμησε τις επιδράσεις της λαπαροσκοπικής κισσεκτομής και της μικροχειρουργικής υποβουβωνικής

κισεκτομής στην ορχική μικροκυκλοφορία, χρησιμοποιώντας CDUS και συμπέρανε ότι οι δείκτες RI και PI πιθανώς αντιπροσωπεύουν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες μετά από κισεκτομή. Ειδικότερα, οι συγγραφείς βρήκαν σημαντική ελάττωση των μετρήσεων PSV, RI και PI της καψικής και της ενδοορχικής αρτηρίας μετά από λαπαροσκοπική κισεκτομή και μικροχειρουργική υποβουβωνική κισεκτομή, χωρίς σημαντική μεταβολή στην τιμή της EDV. Όταν συνέκριναν τις δυο ομάδες, οι δείκτες RI και PI έξι μήνες μετά την επέμβαση, στην ομάδα μικροχειρουργικής κισεκτομής ήταν σημαντικά χαμηλότεροι από αυτούς της ομάδας λαπαροσκοπικής κισεκτομής. Και οι δύο τύποι επέμβασης είχαν ως αποτέλεσμα την σημαντική αύξηση της πυκνότητας-όγκου του σπέρματος και την βελτίωση της μορφολογίας και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Επιπλέον, οι τιμές PI και RI φαινόταν να συσχετίζονται αρνητικά με την ποιοτική ανάλυση του σπέρματος [210].

Σε πρόσφατη, προοπτική μελέτη μετρήθηκε ο δείκτης RI στις ενδοορχικές και καψικές αρτηρίες του όρχι και πραγματοποιήθηκε ανάλυση σπέρματος, σε 66 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική κισεκτομή, πριν την επέμβαση και έξι μήνες μετά την αποκατάσταση. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι το 63.6 % των ασθενών είχαν σημαντική βελτίωση στην ανάλυση των παραμέτρων σπέρματος (αριθμός, συγκέντρωση, μορφολογία και κινητικότητα) και ο δείκτης RI μετά την επέμβαση μειώθηκε σημαντικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είχαν βελτίωση των παραμέτρων ανάλυσης σπέρματος. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, ο δείκτης αντίστασης ροής μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο παρακολούθησης των ασθενών με κισοκήλη [225].

5.3. Υπερηχογραφικός έλεγχος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας (contrast-enhanced US)

Η υπερηχογραφία με σκιαγραφικά είναι μια σχετικά νέα τεχνική, η οποία έχει εξελιχθεί ιδίως τις δύο τελευταίες δεκαετίες σε μια αξιόλογη απεικονιστική μέθοδο, που έρχεται να συμπληρώσει και να ενισχύσει τη βασική απεικόνιση των διαφόρων παθήσεων, όπως και των παθήσεων του οσχέου με το συμβατικό υπερηχογράφημα (gray scale US και CDUS) [171].

Η υπερηχογραφία με σκιαγραφικά είναι μια δυναμική εξέταση που προσφέρει απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο, δεν χρησιμοποιεί ιονίζουσα ακτινοβολία και είναι σαφώς πιο προσιτή από την αξονική και την μαγνητική τομογραφία, με συγκριτικά πολύ μικρότερο κόστος [226].

Τα σκιαγραφικά μέσα των υπερήχων είναι διαλύματα μικροφουσαλίδων που χορηγούνται ενδοφλεβίως και αποτελούν “παράγοντες συγκέντρωσης αίματος” (“blood pool agents”), το οποίο σημαίνει ότι οι φουσαλίδες διατηρούνται στον ενδαγγειακό χώρο, χωρίς να ενισχύεται ο εξωκυττάριος χώρος [169, 226, 227, 228]. Τα σκιαγραφικά των υπερήχων είναι ασφαλή για τον ασθενή και ο κίνδυνος ανεπιθύμητων αντιδράσεων είναι πολύ μικρός. Οι ουσίες αυτές δεν απεκκρίνονται από τους νεφρούς και επομένως μπορεί να χορηγηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, χωρίς τον κίνδυνο εμφάνισης νεφροπάθειας από σκιαγραφικά ή νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης [171].

α) Τεχνική εξέτασης

Ο συμβατικός US έλεγχος (gray scale και CDUS) του οσχέου θα πρέπει να προηγείται του ελέγχου μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού, ώστε να είναι δυνατή και πλέον ακριβής η συνεκτίμηση των ευρημάτων. Απαιτείται υψηλή συγκέντρωση σκιαγραφικού για την εκτίμηση της παθολογίας του οσχέου (τυπικά 4.8 ml–SonoVue™, Bracco SpA, Milan). Η κύρια φάση της εξέτασης είναι η αρτηριακή. Ο φυσιολογικός όρχις και η επιδιδυμίδα εμφανίζουν γρήγορο, πρώιμο εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό, εάν και ο χρόνος ποικίλλει μεταξύ των εξεταζομένων. Οι ορχικές αρτηρίες εμπλουτίζονται πρώτες και στην συνέχεια, στα επόμενα δευτερόλεπτα παρατηρείται φυσιολογικός, ομοιογενής εμπλουτισμός του παρεγχύματος του

όρχι. Ο εμπλουτισμός του φυσιολογικού τοιχώματος του οσχέου είναι μικρότερος από εκείνον του όρχι. Καθώς τα σκιαγραφικά των υπερήχων δεν συγκεντρώνονται στο ορχικό παρέγχυμα, ο απεμπλουτισμός του όρχι ξεκινά πρώιμα και σταδιακά, με αποτέλεσμα σε χρονικό διάστημα 3 min σχεδόν πλήρη έκπλυση του σκιαγραφικού από τον όρχι [171].

β) Κύριες ενδείξεις CEUS του οσχέου

Παρόλο που το συμβατικό υπερηχογράφημα αποτελεί την εξέταση εκλογής για την εκτίμηση της παθολογίας του οσχέου, υπάρχουν περιπτώσεις που τα US ευρήματα είναι μη ειδικά ή μη συμβατά με την κλινική εξέταση. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο CEUS έλεγχος αποτελεί πολύτιμη συμπληρωματική τεχνική [171, 184].

Κύρια ένδειξη του CEUS ελέγχου αποτελεί η διάκριση μεταξύ υποαγγειούμενης και ανάγγειας ενδοορχικής βλάβης, η οποία μπορεί να μην είναι εφικτή με το συμβατικό CDUS. Η απουσία εσωτερικής αιμάτωσης σε μία ενδοορχική αλλοίωση θεωρείται κύριο απεικονιστικό κριτήριο για τον χαρακτηρισμό της καλοήθους φύσης αυτής, εύρημα που βοηθά στην επιλογή σωστής θεραπευτικής αντιμετώπισης και στην αποφυγή ριζικής ορχεκτομής. Ο CEUS έλεγχος είναι εξαιρετικά ακριβής στην διάκριση αυτή [171, 184]. Άλλες βασικές ενδείξεις του CEUS του οσχέου είναι: η ανάδειξη ανάγγειων, μη λειτουργικών περιοχών του όρχι σε περιπτώσεις τραύματος, ο χαρακτηρισμός του τμηματικού εμφράκτου του όρχι και η ανάδειξη αποστήματος ή εμφράκτου σε περιπτώσεις σοβαρής επιδιδυμοορχίτιδας, όταν τα ευρήματα του συμβατικού US είναι ασαφή [171, 184].

γ) CEUS και κισσοκήλη

Το υπερηχογράφημα με σκιαγραφικά παρέχει χρήσιμες πληροφορίες στην εκτίμηση της ενδοορχικής αιμάτωσης σε άνδρες με κισσοκήλη. Μελέτη η οποία περιελάμβανε 90 ασθενείς με αριστερή κισσοκήλη, συνοδευόμενη είτε με φυσιολογικό αριθμό σπερματοζωαρίων ή олиγοσπερμία, εκτίμησε τον χρόνο διέλευσης του σκιαγραφικού μέσου στα αρτηριόλια (wash-in), τον χρόνο κορύφωσης (peak) της αρτηριακής κυκλοφορίας, τον χρόνο διέλευσης στην φλεβική κυκλοφορία (wash-out) και τον μέσο χρόνο διέλευσης (mean transit

time) σε κάθε όρχι μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού. Στην ανωτέρω μελέτη, όλες οι παράμετροι ήταν σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με κισσοκήλη και φυσιολογικό αριθμό σπερματοζωαρίων ή ολιγοσπερμία, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, παρότι δεν συσχετιζόταν με το βαθμό της κισσοκήλης. Σε ασθενείς με κισσοκήλη παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων και του μέσου χρόνου διέλευσης του σκιαγραφικού στον αριστερό όρχι. Ο μέσος χρόνος διέλευσης του σκιαγραφικού στον αριστερό όρχι ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ολιγοσπερμίας [229].

Πρόσφατη μελέτη διερεύνησε για πρώτη φορά τη χρήση υπερηχογραφήματος με σκιαγραφικό (CEUS) στην αξιολόγηση της αιμοδυναμικής της σπερματικής φλέβας σε 165 ασθενείς με αριστερή κισσοκήλη και 50 μάρτυρες, συσχετίζοντας τα πρότυπα ροής με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους. Η CEUS εντόπισε τέσσερα διακριτά μοτίβα ροής της σπερματικής φλέβας—σταθερή ροή (steady flow), διαλείπουσα στασιμότητα (intermittent stasis), διαλείπουσα παλινδρόμηση (intermittent reflux) και έλλειμμα πλήρωσης (“filling defect”). Στους υγιείς, επικρατούσαν τα μοτίβα σταθερής ροής και διαλείπουσας στασιμότητας, ενώ στους άνδρες με κισσοκήλη το μοτίβο της διαλείπουσας παλινδρόμησης και του ελλείμματος πλήρωσης και η συχνότητά αυτών φαίνεται να αυξάνεται ανάλογα με το κλινικό βαθμό της κισσοκήλης. Μέσω λογιστικής παλινδρόμησης διαπιστώθηκε ότι οι δύο ροές που εμφανίζονται στην κισσοκήλη (διαλείπουσα παλινδρόμηση και έλλειμμα πλήρωσης) αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για μειωμένη συγκέντρωση, αριθμό, κινητικότητα και μορφολογία σπερματοζωαρίων, καθώς και για αυξημένο κατακερματισμό DNA. Συμπερασματικά, η CEUS αποδείχθηκε αξιόπιστη και κατάλληλη για την ανάλυση της αιμοδυναμικής της σπερματικής φλέβας και αναδεικνύει συγκεκριμένα αιμοδυναμικά μοτίβα ως ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες διαταραγμένων παραμέτρων σπέρματος σε κισσοκήλη [230].

5.4. Ελαστογραφία

Η ιστική ελαστογραφία (tissue elastography, TE) είναι μια σχετικά νέα απεικονιστική τεχνική η οποία μετρά την ελαστικότητα και σκληρότητα (δυσκαμψία) των ιστών και διακρίνεται σε ελαστογραφία πίεσης (strain elastography, SE) και ελαστογραφία διατμητικών κυμάτων (shear wave elastography, SWE) [169, 226, 231, 232]. Η τεχνική είναι συμπληρωματική και αποτελεί προέκταση του συμβατικού US, προσθέτοντας μία νέα διάσταση στη μελέτη των ιστών.

Η ελαστογραφία πίεσης αποτελεί την πρώτη τεχνική ελαστογραφίας που εφαρμόστηκε στην κλινική πράξη, κατά την οποία ασκούνται μικρές πιέσεις πάνω στην περιοχή ενδιαφέροντος - βλάβης, προκαλώντας μικρή παραμόρφωση αυτής. Από τον βαθμό της παραμόρφωσης μετράται η σκληρότητα της βλάβης, η οποία απεικονίζεται σαν ένας χρωματικός χάρτης στην οθόνη του υπερήχου.

Η ελαστογραφία διατμητικών κυμάτων αποτελεί την πιο προηγμένη τεχνολογικά μέθοδο. Με αυτή τη μέθοδο, με το πάτημα ενός κουμπιού, ο υπέρηχος δημιουργεί ένα επιπλέον κύμα υπερήχων που μεταδίδεται κάθετα σε αυτό που χρησιμοποιεί για να σχηματίσει τη συνηθισμένη εικόνα. Εξειδικευμένο λογισμικό ανιχνεύει τον τρόπο που το κύμα αυτό μεταδίδεται στον προς εξέταση ιστό και σχηματίζει κι εδώ ένα χάρτη σκληρότητας. Ταυτόχρονα, έχουμε και μέτρηση της ελαστικότητας με τιμή που εκφράζεται είτε σε ταχύτητα (cm/sec) είτε σε kPa. Η διαφορά με την προηγούμενη μέθοδο είναι ότι δεν ασκεί πίεση ο ακτινολόγος ιατρός με την κεφαλή των υπερήχων, άρα μειώνεται η επιρροή του ανθρώπινου παράγοντα επί του αποτελέσματος και επιπλέον είναι εφικτή η σύγκριση - παρακολούθηση σε κάθε επανεξέταση μέσω των αντικειμενικών μετρήσεων [169, 226, 231, 232].

α) Κύριες ενδείξεις ελαστογραφίας του οσχέου

Η ελαστογραφία έχει αναφερθεί σαν ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο, βοηθητικό στην περαιτέρω διερεύνηση και χαρακτηρισμό των εστιακών βλαβών του όρχι. Παρόλα αυτά, υπάρχει μεγάλη αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των χαρακτήρων κατά τον έλεγχο με ελαστογραφία των διαφόρων

εστιακών αλλοιώσεων του όρχι, καλοήθων και κακοήθων [165, 171, 226, 231, 232].

β) Ελαστογραφία και κισσοκήλη

Οι ιστολογικές μεταβολές οι οποίες παρατηρούνται στον όρχι με κισσοκήλη και κυρίως, η ίνωση και η ατροφία φαίνεται ότι μπορεί να εκτιμηθούν με την ελαστογραφία, σαν μεταβολή στην δυσκαμψία του ορχικού παρεγχύματος. Έχει αναφερθεί και η συσχέτιση της ελαστογραφίας με τα ευρήματα της ανάλυσης σπέρματος, όπως η ελαστογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν προγνωστικός δείκτης της βελτίωσης της ανάλυσης σπέρματος μετά την χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης [233].

Σε μια προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε με σκοπό την εκτίμηση των ιστικών μεταβολών των όρχεων με κισσοκήλη, με ελαστογραφία πίεσης και αναγνώριση της σχέσης μεταξύ ανάλυσης σπέρματος και ορμονικών επιπέδων με τα αποτελέσματα της SE, οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν σε δυο ομάδες, αυτούς με κισσοκήλη και την ομάδα ελέγχου. Σε όλους τους εξεταζόμενους έγινε ορμονολογικός έλεγχος (FSH, τεστοστερόνη), ανάλυση σπέρματος (όγκος, αριθμός και μορφολογία σπερματοζωαρίων), CDUS και SE. Καταγράφηκαν ο όγκος των όρχεων, ο δείκτης RI και τα αποτελέσματα της SE των όρχεων (strain ratios). Η μέση τιμή του strain ratio του αριστερού όρχι ήταν 0.18 στην ομάδα της κισσοκήλης και 0.25 στην ομάδα ελέγχου, με στατιστικά σημαντική διαφορά. Η μέση τιμή του RI ήταν 0.59 στην ομάδα κισσοκήλης και 0.52 στην ομάδα ελέγχου, με στατιστικά σημαντική διαφορά. Δεν βρέθηκαν διαφορές αναφορικά με τον όγκο μεταξύ αριστερού και δεξιού όρχι σε καμία από τις δυο ομάδες, ούτε στο μέσο όγκο σπέρματος και των μέσων τιμών FSH και τεστοστερόνης. Η σύγκριση των τιμών της SE σε ασθενείς με μονόπλευρη κισσοκήλη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της κισσοκήλης. Η διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων της SE, χωρίς την παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ του όγκου των όρχεων των ομάδων ασθενών, δείχνει ότι η αρχική ορχική ιστική βλάβη αποδίδεται στην απώλεια της ελαστικότητας, χωρίς την μείωση του όγκου των όρχεων. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, έδειξαν ότι η ελαστογραφία θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην

πρώιμη και έγκαιρη ανάδειξη των αλλοιώσεων ίνωσης που προκαλούνται στους όρχεις από την κισσοκήλη [234].

Άλλη προοπτική μελέτη που διεξήχθη σε 82 ασθενείς με αριστερή κισσοκήλη και προοδευτικώς μεταβαλλόμενη ποιότητα σπέρματος, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε έλεγχο με SWE του όρχι, αναφέρει σημαντική διαφορά μεταξύ του αριστερού και δεξιού όρχι. Η μελέτη διερεύνησε την επίδραση της λαπαροσκοπικής αποκατάστασης της κισσοκήλης στην ελαστικότητα, τον βαθμό ίνωσης και την λειτουργικότητα των όρχεων με SWE, ενώ αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των ελαστογραφικών ευρημάτων, των παραμέτρων ανάλυσης σπέρματος και των ιστολογικών ευρημάτων. Συσχετίστηκαν τα ευρήματα της SWE πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση με τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που προκαλεί η κισσοκήλη στους όρχεις. Τρεις μήνες μετά την λαπαροσκοπική κισσεκτομή, παρατηρήθηκε ότι ο μέσος όγκος του αριστερού όρχι αυξήθηκε, ο αριθμός των ολικών σπερματοζωαρίων αυξήθηκε, ενώ η μέση τιμή των ελαστογραφικών παραμέτρων στον αριστερό όρχι μειώθηκαν σημαντικά. Παρατηρήθηκε επίσης ότι οι παράμετροι της SWE, ο όγκος των όρχεων και οι τιμές ανάλυσης σπέρματος έδειξαν μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών αποτελεσμάτων. Τα ιστολογικά ευρήματα που ανευρέθηκαν μετά βιοψία των όρχεων με κισσοκήλη κατά την εγχείρηση περιλαμβάνουν την πάχυνση του γεννητικού επιθηλίου με αυξημένη απόπτωση γεννητικών κυττάρων, την κενотоπίαση (vacuolization) του κυτταροπλάσματος των κυττάρων Sertoli και των γεννητικών κυττάρων και τις μεταβολές των σπερματίδων και των σπερματοζωαρίων. Οι ανωτέρω ιστολογικές αλλοιώσεις που συναντώνται σε όρχεις με κισσοκήλη μεταβλήθηκαν σημαντικά έξι μήνες μετά την επέμβαση, με πλήρη μορφολογική αποκατάσταση, σύμφωνα με τα ελαστογραφικά αποτελέσματα. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η SWE έδειξε μια σημαντική θετική συσχέτιση με τον όγκο των όρχεων, την ανάλυση σπέρματος και τα ιστολογικά ευρήματα [235].

Σε άλλη προοπτική μελέτη 30 ανδρών με κλινική κισσοκήλη και υπογονιμότητα και 30 μαρτύρων, με τη χρήση ελαστογραφίας ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), ερευνήθηκε η σχέση μεταξύ βαθμονόμησης της ελαστογραφίας, των επιπέδων FSH του ορού του αίματος

και του βαθμού της κισσοκήλης. Η ARFI ελαστογραφία είναι μία μορφή ελαστογραφίας διατμητικών κυμάτων που δείχνει ταυτόχρονα διάφορες περιοχές, με διαφορετικές πυκνότητες με εικόνα χρωματικής κωδικοποίησης ή εικόνα gray scale και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την δομική ανάλυση του ορχικού ιστού και την ανίχνευση παθολογικών ιστικών μεταβολών. Τα μέσα ελαστογραφικά ευρήματα βρέθηκαν να είναι σημαντικά διαφορετικά μεταξύ των δύο ομάδων και συγκεκριμένα με χαμηλότερες τιμές σε όρχεις με κισσοκήλη. Αναφέρθηκε επίσης σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της FSH και των ελαστογραφικών παραμέτρων των όρχεων, όπως και αρνητική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού κισσοκήλης και της ελαστικότητας των όρχεων και οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η ARFI ελαστογραφία μπορεί να είναι χρησιμότερη από την κλινική εξέταση για την εκτίμηση της πρώιμης βλάβης του όρχι από την κισσοκήλη [236].

Σε μια πρόσφατη ερευνητική εργασία μελετήθηκαν 116 όρχεις από 58 άνδρες με αριστερή κισσοκήλη και 58 όρχεις από 29 φυσιολογικούς άνδρες. Οι όρχεις των ασθενών με κισσοκήλη ταξινομήθηκαν με βάση την ύπαρξη ολιγοσπερμίας, σε ομάδα Α (φυσιολογική ανάλυση σπέρματος) και ομάδα Β (ολιγοσπερμικούς). Οι μέσες τιμές της SWE και ο όγκος των όρχεων συγκρίθηκαν με τους ετερόπλευρους όρχεις των ασθενών και με τους όρχεις των μαρτύρων. Η μέση SWE τιμή του αριστερού όρχι στην ομάδα Α ήταν 4.77 ± 1.16 kPa και στην ομάδα Β ήταν 6.15 ± 1.96 kPa και υπερέβαιναν αυτές των υγιών ανδρών (3.79 ± 0.94 kPa). Η μέση SWE τιμή του αριστερού όρχι στην ομάδα Β βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή της ομάδας Α. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της ορχικής δυσκαμψίας και του βαθμού της κισσοκήλης. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι οι όρχεις με κισσοκήλη ήταν πιο δύσκαμπτοι - ανελαστικοί, λόγω των ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων που προκαλεί η κισσοκήλη και ιδιαίτερα της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης των σπερματικών σωληναρίων και της περισωληναριακής ίνωσης και ότι η SWE πιθανόν να έχει ένα σημαντικό υποβοηθητικό ρόλο στην συμβατική υπερηχογραφία για την εκτίμηση των παθολογοανατομικών μεταβολών που οφείλονται στην κισσοκήλη [237].

Η ιστολογική βλάβη των όρχεων σε ασθενείς με κισσοκήλη εκτιμήθηκε με SWE σε άλλη ερευνητική μελέτη, συγκρίνοντας την ελαστικότητα τους, τόσο με τους ετερόπλευρους όρχεις στους ασθενείς με κισσοκήλη, όσο και με

φυσιολογικούς όρχεις. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 48 άνδρες με κίρσοκήλη (96 όρχεις) και 52 μάρτυρες (104 όρχεις). Πενήντα (50) όρχεις με κίρσοκήλη ταξινομήθηκαν σαν ομάδα Α, 46 ετερόπλευροι όρχεις σε άνδρες με κίρσοκήλη σαν ομάδα Β και 104 φυσιολογικοί όρχεις σαν ομάδα Γ. Ο όγκος των όρχεων και τα αποτελέσματα της SWE συγκρίθηκαν μεταξύ των τριών αυτών ομάδων. Σημαντική διαφορά βρέθηκε στον όγκο των όρχεων μεταξύ της ομάδας Α ($13.43 \pm 4.64 \text{ ml}$) και της ομάδας Γ ($15.27 \pm 4.13 \text{ ml}$), όχι όμως μεταξύ της ομάδας Α και Β ($14.29 \pm 3.82 \text{ ml}$). Οι SWE τιμές ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα Α ($1.83 \pm 0.34 \text{ m/s}$ και $12.61 \pm 6.23 \text{ kPa}$) από αυτές των ομάδων Β ($1.59 \pm 0.24 \text{ m/s}$ και $9.23 \pm 3.23 \text{ kPa}$) και Γ ($1.62 \pm 0.31 \text{ m/s}$ και $9.42 \pm 4.30 \text{ kPa}$). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του όγκου του όρχι και των μετρήσεων της SWE σε καμιά από τις παραπάνω ομάδες. Τα ευρήματα επιβεβαίωσαν ότι ο όγκος των όρχεων τείνει να μειώνεται σε ύπαρξη κίρσοκήλης συγκριτικά με τους φυσιολογικούς όρχεις, όμως η μείωση αυτή δεν σχετίζεται με τον βαθμό της ίνωσης, όπως υποδεικνύεται από την απουσία συσχέτισης μεταξύ των μεταβολών των SWE τιμών και των όγκων των όρχεων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η SWE μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια αποτελεσματική τεχνική για την εκτίμηση της ελαστικότητας του όρχι σε ασθενείς με κίρσοκήλη, που υποδεικνύει την διάμεση ίνωση και την βαρύτητα της ιστολογικής βλάβης [238].

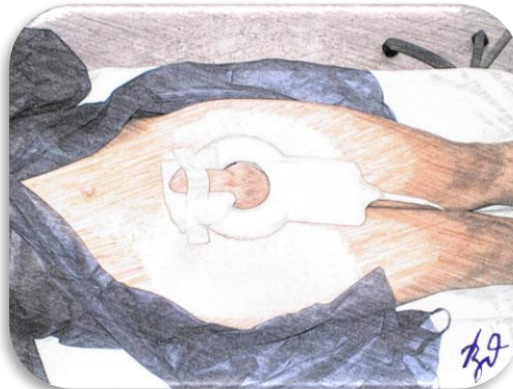
Γ. ΠΟΛΥΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΤΟΥ ΟΣΧΕΟΥ

Αν και ο US έλεγχος αποτελεί την πρωταρχική απεικονιστική τεχνική στην εκτίμηση των παθήσεων του οσχέου, τα τελευταία έτη η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (multiparametric magnetic resonance imaging, MRI) έχει αποδειχθεί ένα εξαιρετικά χρήσιμο, συμπληρωματικό διαγνωστικό εργαλείο [239-247]. Στα πλεονεκτήματα της τεχνικής περιλαμβάνονται: το μεγάλου εύρους πεδίο απεικόνισης, ο έλεγχος σε πολλαπλά επίπεδα, η ταυτόχρονη απεικόνιση των δύο όρχεων, των παραορχικών χώρων και των σπερματικών πόρων, η απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας και η μη εξάρτηση από τον χειριστή, που εκτελεί την εξέταση. Η μαγνητική τομογραφία παρέχει σύγχρονα μορφολογικές και λειτουργικές πληροφορίες και αποτελεί τεχνική εξαιρετικά ευαίσθητη στον χαρακτηρισμό των ιστών και στην ανάδειξη εμπλουτισμού στο σκιαγραφικό [239-247]. Η mpMRI έχει αποδειχθεί εξαιρετικά ακριβής στην ανάδειξη της εντόπισης των μαζών του οσχέου, με ικανοποιητικά αποτελέσματα στον χαρακτηρισμό της φύσεως αυτών. Τα ανωτέρω πλεονεκτήματα είναι εξαιρετικά χρήσιμα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μη διαγνωστικών υπερηχογραφικών ευρημάτων και βοηθούν στην αποφυγή ριζικών χειρουργικών επεμβάσεων, όπως η ριζική ορχεκτομή. Η τεχνική είναι επίσης βοηθητική στην εκτίμηση της τοπικής έκτασης των κακοήθων νεοπλασμάτων του όρχι και στον χαρακτηρισμό της ιστολογικής φύσης των καρκινωμάτων του όρχι από γεννητικά κύτταρα [239-247].

Πριν από μερικά έτη, η ESUR-SPIWG παρουσίασε οδηγίες οι οποίες αφορούν το πρωτόκολλο και τις κλινικές ενδείξεις του ελέγχου με πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία του οσχέου, βασισμένες σε βιβλιογραφικά δεδομένα και σε συνδυασμό με την τεχνογνωσία της ομάδας [239].

1. Τεχνική

α) Τοποθέτηση εξεταζόμενου: Ουσιαστικής σημασίας είναι η σωστή τοποθέτηση του ασθενούς κατά την διάρκεια της εξέτασης. Ο εξεταζόμενος θα πρέπει να τοποθετείται εντός του μηχανήματος του μαγνήτη σε ύπτια θέση, με τα πόδια πρώτα (Εικόνα 24). Το πέος πρέπει να ανασηκώνεται, να καλύπτεται με μία γάζα και να καθηλώνεται στο κατώτερο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Το όσχεο θα πρέπει επίσης να ανασηκώνεται, τοποθετώντας μια πετσέτα ανάμεσα στους μηρούς, ώστε να εξασφαλίζεται η συμμετρική απεικόνιση των δύο όρχεων καθώς η συμμετρική απόσταση αυτών από το πηνίο. Μια δεύτερη πετσέτα τοποθετείται πάνω από το όσχεο και το πηνίο επικάθεται αμέσως επάνω από αυτή. Ιδεατά, οι πετσέτες θα πρέπει να είναι ζεστές για να μειωθούν οι μυϊκές συσπάσεις του οσχέου, οι οποίες μπορεί να δημιουργήσουν τεχνικά σφάλματα (artifacts) στις εικόνες. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν ιμάντες ώστε να συγκρατούν τους μηρούς κατά το δυνατόν πλησιέστερα, για την διατήρηση του οσχέου πάνω στους μηρούς. Στον ασθενή τοποθετείται μια περιφερική ενδοφλέβια γραμμή (καθετήρας Νο19-gauge) στο αντιβράχιο, για την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας [239, 248, 249, 250, 251].



πηνίο (coil). **(γ)** Μια δεύτερη πετσέτα τοποθετείται πάνω από το όσχεο και το πηνίο επικάθεται αμέσως επάνω από αυτή.

Εικόνα 24. (α) Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση και εισέρχεται στον μαγνητικό τομογράφο με τα πόδια πρώτα **(β)** Το πέος και οι δομές του οσχέου ανασηκώνονται, καλύπτονται με μία γάζα και καθηλώνονται στο κατώτερο, πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, ώστε να εξασφαλίζεται η συμμετρική απεικόνιση-απόσταση των δύο όρχεων από το πηνίο

β) Επιλογή πηνίου: Συνιστάται ένα κυκλικό επιφανειακό πηνίο (circular surface coil) για την απεικόνιση του οσχέου [239, 248, 250-256]. Τα επιφανειακά πηνία προσφέρουν ένα αυξημένο λόγο σήματος προς θόρυβο (signal-to-noise ratio), βελτιώνουν δηλαδή το σήμα σε σχέση με τον θόρυβο της εικόνας και επιτρέπουν την λήψη τομών μικρού πάχους και την εφαρμογή μικρού πεδίου απεικόνισης (field-of-view, FOV) [239] (Εικόνα 25).



Εικόνα 25. Τα πηνία επιλέγονται σύμφωνα με τη σωματοδομή, την ηλικία του εξεταζόμενου αλλά και το εύρος του πεδίου που χρειάζεται να απεικονιστεί. Στην εικόνα απεικονίζονται κυκλικά επιφανειακά πηνία, με διάμετρο 17,11 και 8 cm αντίστοιχα, τα οποία επιτρέπουν την λήψη τομών μικρού πάχους και την εφαρμογή μικρού πεδίου απεικόνισης για την καλύτερη εξέταση των δομών του οσχέου.

Μελέτες στις οποίες έγινε χρήση πολυκάναλων πηνίων συστοιχίας (phased-array, multichannels coils) αναφέρουν επίσης ικανοποιητικά αποτελέσματα στην εκτίμηση της παθολογίας του οσχέου [251, 257, 258, 259, 260, 261, 262]. Ιδιαίτερα, τα ανωτέρω πηνία συνίσταται να χρησιμοποιούνται για την σταδιοποίηση των κακοήθων νεοπλασμάτων του όρχι και τον έλεγχο της κοιλίας [253, 263].

2. Συμβατικές ακολουθίες

Οι όρχεις θα πρέπει να εξετάζονται τουλάχιστον σε δυο επίπεδα, κατά μήκος του εγκάρσιου και του επιμήκους άξονα αυτών. Συνιστάται ο έλεγχος σε εγκάρσιο και μετωπιαίο επίπεδο. Θα πρέπει να λαμβάνονται T1-βαρύτητας ακολουθίες (T1-weighted imaging, T1WI) και T2-βαρύτητας ακολουθίες (T2-weighted imaging, T2WI). Οι εικόνες T1 προσανατολισμού λαμβάνονται σε εγκάρσιο επίπεδο. Αυτές παρέχουν χρήσιμες ανατομικές πληροφορίες και εκτιμούν την παρουσία αλλοιώσεων με αυξημένο T1 σήμα, οι οποίες

σχετίζονται είτε με την παρουσία λίπους ή αιμορραγικών στοιχείων (λόγω της ύπαρξης μεθαιμοσφαιρίνης) [248, 249, 250, 251, 257, 263, 264, 265, 266]. Ορισμένες μελέτες προτείνουν την χρήση εικόνων T1 με καταπίεση του λίπους (fat-suppressed T1WI, FS-T1WI) καθώς και T1 εικόνων σε φάση (in phase) και εκτός φάσης (out of phase, τεχνική χημικής μετατόπισης). Η χρήση των FS-T1WI βοηθά στον να χαρακτηριστεί εάν το υψηλό T1 σήμα οφείλεται στην παρουσία λίπους, οπότε και θα εμφανίζει σημαντική πτώση του σήματος στις FS-T1WI ή σε αιμορραγικά στοιχεία, οπότε θα απεικονίζεται με έντονα υψηλό σήμα στις T1 εικόνες με καταπίεση λίπους [239, 251, 253, 266].

Οι ακολουθίες T2 βαρύτητας θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε δυο τουλάχιστον επίπεδα, εγκάρσιο και μετωπιαίο επίπεδο [239, 248, 249, 250, 251, 253, 257, 263, 264, 265]. Οι T2 εικόνες είναι ιδανικές για την ανάδειξη, την εντόπιση και τον χαρακτηρισμό των βλαβών. Οι T2 ακολουθίες σε οβελιαίο επίπεδο συστήνεται να λαμβάνονται συμπληρωματικά για τον ενδεδειγμένο έλεγχο της επιδιδυμίδας. Επιπλέον, ο έλεγχος με T2 εικόνες σε οβελιαίο επίπεδο δίνει σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά την εκτίμηση της ακεραιότητας του λευκού χιτώνα του όρχι, την εντόπιση των βλαβών του οσχέου, ιδιαίτερα μικρού μεγέθους αλλοιώσεων σε επαφή με την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του όρχι [254], σε υποψία ρήξης του όρχι [250, 251, 253, 258] καθώς και για την τοπική σταδιοποίηση των κακοήθων νεοπλασμάτων του όρχι από γεννητικά κύτταρα [246, 248, 253, 267, 268].

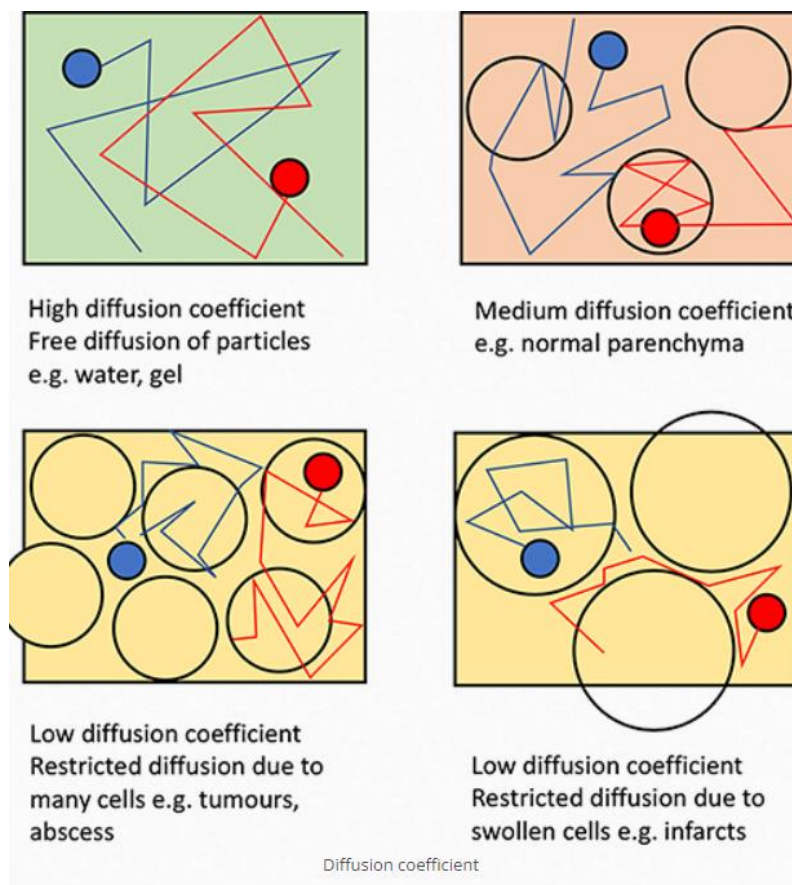
Οι ακολουθίες T2 συνίσταται να λαμβάνονται με χρόνο ηχούς (Time-Echo, TE) 100-140 ms, ώστε να επιτυγχάνεται ικανοποιητική αντίθεση μεταξύ του όρχι, της επιδιδυμίδας, του σπερματικού πόρου και του περιβάλλοντος λίπους [248-251, 253, 257, 263-266]. Βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν την χρησιμότητα T2 εικόνων με καταπίεση του λίπους (FS T2WI) και T2 εικόνων με υψηλό χρόνο TE (Heavy T2WI) για την εκτίμηση της παθολογίας του οσχέου [249, 251, 261, 264]. Επιπλέον, έχει προταθεί η λήψη T2* ακολουθιών διαβαθμισμένης ηχούς (T2WI gradient echo) σε ασθενείς με υποψία συστροφής του όρχι, λόγω της ευαισθησίας αυτών στην ανίχνευση των παραγώγων αίματος [249, 264, 269].

Οι συμβατικές ακολουθίες θα πρέπει να πραγματοποιούνται με λεπτές τομές (πάχους 3-4 mm), χωρίς κενό (gap) μεταξύ τους και πεδίο απεικόνισης (field of view, FOV) 10 έως 28 cm Σε πολύ μικρούς όρχεις, το πάχος τομής

μπορεί να είναι μικρότερο (2.5 mm). Ανώτερες και κατώτερες μπάντες εύρους συχνότητας κορεσμού (saturation bands) θα πρέπει να εφαρμόζονται για την εξάλειψη των artifacts από την αιματική ροή κατά μήκος της φάσης κωδικοποίησης του άξονα [263]. Κατά την διάρκεια της εξέτασης δεν είναι αναγκαία η αναπνευστική αντιρρόπηση. Ο έλεγχος της κοιλίας με T1 βαρύτητας εικόνες, σε εγκάρσιο επίπεδο συνιστάται για την αναζήτηση μεταστατικής λεμφαδενοπάθειας σε ασθενείς με καρκίνωμα του όρχι [263].

3. Ακολουθίες μοριακής διάχυσης (Diffusion-weighted imaging, DWI)

Ο όρος «μοριακή διάχυση» (diffusion) αναφέρεται στην τυχαία, θερμική κίνηση των μορίων του νερού, η οποία εμφανίζεται σε μικροσκοπική κλίμακα και αποτελεί βασική διαδικασία μεταφοράς απαραίτητων στοιχείων για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως κίνηση Brown, αφού πρώτος ο Σκωτσέζος φυσιοδίφης και βοτανολόγος Robert Brown παρατήρησε την διαρκή και τυχαία κίνηση κόκκων γύρης μέσα σε νερό, καθώς τις μελετούσε κάτω από το μικροσκόπιο. Σε ένα περιβάλλον το οποίο δεν περιέχει όρια, όπως ένα ποτήρι νερό, η διάχυση των μορίων του νερού είναι όμοια ανεξάρτητα από την κατεύθυνση στην οποία προσμετράται. Αν τα διαχεόμενα μόρια νερού συναντήσουν κάποιο εμπόδιο κατά μήκος της τυχαίας τους διαδρομής τότε παρατηρείται περιορισμός της κινητικότητας (Εικόνα 26) [270-278].



Εικόνα 26. Η «μοριακή διάχυση» (diffusion) είναι η τυχαία, θερμική κίνηση των μορίων του νερού, η οποία εμφανίζεται σε μικροσκοπική κλίμακα και αναφέρεται ως κίνηση Brown. Σε ένα περιβάλλον χωρίς όρια, όπως ένα ποτήρι νερό, η διάχυση των μορίων του νερού είναι ελεύθερη, ενώ όταν συναντήσουν κάποιο εμπόδιο κατά μήκος της τυχαίας τους διαδρομής τότε παρατηρείται περιορισμός της κινητικότητάς τους.

Για την ανάδειξη της μικροσκοπικής κίνησης της διάχυσης στην μαγνητική τομογραφία, αμέσως μετά τη διέγερση και πριν τη συλλογή των δεδομένων ενεργοποιούνται τα πηνία διάχυσης (diffusion gradients). Η εφαρμογή του πρώτου πηνίου διάχυσης προκαλεί μετατόπιση της φάσης των πρωτονίων ανάλογα με τη θέση τους πάνω στον άξονα εφαρμογής του, ενώ το δεύτερο πηνίο διάχυσης εφαρμόζεται μετά από συγκεκριμένο χρόνο και μετά από εφαρμογή παλμού 180° και προκαλεί ακριβώς την αντίθετη μετατόπιση φάσης. Όπου δεν καταγράφεται διάχυση των μορίων του νερού, άρα τα πρωτόνια δεν έχουν αλλάξει θέση, η εφαρμογή των πηνίων διάχυσης δεν προκαλεί καμία μεταβολή στη φάση τους και το συνολικό σήμα δεν επηρεάζεται. Αντίθετα συμβαίνουν σε ιστούς με ελεύθερη διάχυση, με αποτέλεσμα την πρόκληση απώλειας συμφασικότητας των πρωτονίων και συνεπώς απώλεια σήματος. Σε ιστούς με οργανωμένη κίνηση προς μια κατεύθυνση (ροή), η εφαρμογή των πηνίων βαθμίδας θα προκαλέσει την ίδια

μετατόπιση φάσης σε όλα τα πρωτόνια, οπότε η συμφασικότητά τους θα διατηρηθεί και το συνολικό σήμα δεν θα μεταβληθεί σημαντικά. Η τεχνική MRI που περιλαμβάνει τη χρήση πηνίων βαθμίδας διάχυσης, επιπλέον των πηνίων κωδικοποίησης φάσης, ονομάζεται απεικόνιση μοριακής διάχυσης (Diffusion-weighted imaging, DWI). Η απώλεια του σήματος που προκαλούν τα πηνία βαθμίδας διάχυσης στα ογκοστοιχεία (voxel) της τομής εξαρτάται από την ένταση των πηνίων βαθμίδας, τον χρόνο εφαρμογής τους και τον χρόνο που εφαρμόζεται ανάμεσα στα δύο πηνία. Η συλλογική δράση αυτών των παραγόντων ονομάζεται παράγοντας b (b factor) [270-278].

Αν και η διάχυση του ελεύθερου ύδατος είναι τυχαία και ο συντελεστής διάχυσης του είναι σταθερός, αντιθέτως η διάχυση των μορίων του ύδατος στους ιστούς δεν είναι τυχαία, αφού εξαρτάται από τη δομή των ιστών. Για το λόγο αυτό ο συντελεστής διάχυσης των διαφόρων ιστών ονομάζεται φαινομενικός συντελεστής διάχυσης (apparent diffusion coefficient, ADC). Την ανάδειξη αυτής της ενδογενούς παραμέτρου, καθορίζει ο παράγοντας b . Λόγω της εφαρμογής των πηνίων διάχυσης σε εικόνες με μεγάλο b , οι πλήρεις ύδατος ιστοί με κινητά μόρια ύδατος έχουν χαμηλό σήμα, ενώ οι συμπαγείς ιστοί και τα μόρια ύδατος με περιορισμένη κινητικότητα έχουν υψηλό σήμα [270-278].

Για τον υπολογισμό του ADC, είναι απαραίτητη η χρήση τουλάχιστον δύο εικόνων με διαφορετικούς παράγοντες b . Επειδή ο παράγοντας b μπορεί να πάρει και την τιμή μηδέν, τυπικά ο υπολογισμός του ADC γίνεται από μια T2WI χωρίς την εφαρμογή πηνίων βαθμίδας διάχυσης (δηλαδή $b = 0$) και μια εικόνα διάχυσης με $b > 0$. Οι μέσες τιμές ADC που υπολογίζονται για κάθε voxel μπορεί να αποδοθούν σε κλίμακα του γκρι ή με χρωματική κωδικοποίηση και οι εικόνες αυτές είναι γνωστές σαν χάρτες ADC (ADC maps). Μια βλάβη με περιορισμένη κινητικότητα μορίων ύδατος έχει υψηλό σήμα σε εικόνα διάχυσης και χαμηλό σήμα στον αντίστοιχο χάρτη ADC, με μειωμένο συντελεστή ADC.

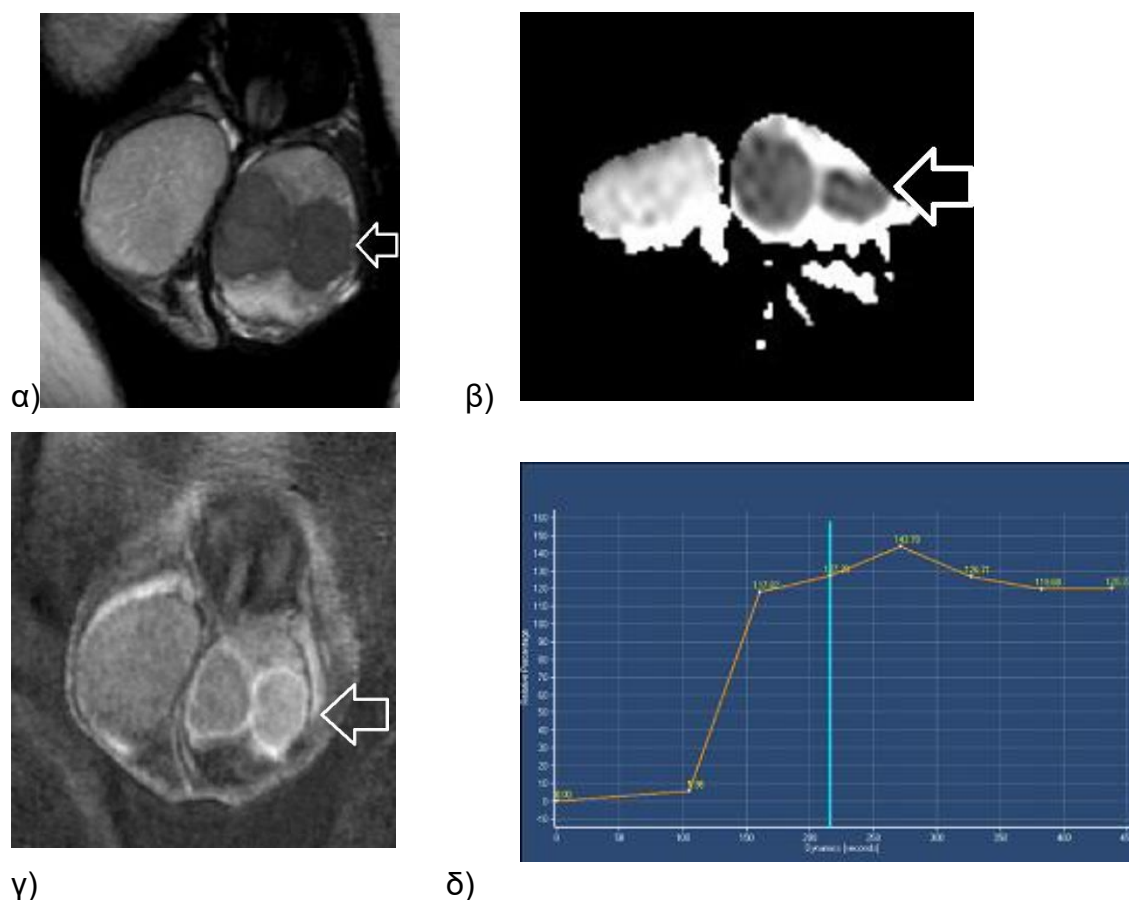
Παρόλο που στις DWI εικόνες το ποσοστό εμφάνισης του ενδογενούς παράγοντα διάχυσης στην αντίθεση της τελικής εικόνας καθορίζεται από τον εξωγενή παράγοντα b , οι εικόνες DWI αποτελούν ένα συνονθύλευμα διαφορετικών αντιθέσεων. Πολλές ακολουθίες διάχυσης εξαιτίας της σχετικά μεγάλης διάρκειας των πηνίων διάχυσης απαιτούν μεγάλους χρόνους TE,

μεταξύ 60 και 120 ms. Αν οι χρόνοι TR και TE είναι μεγάλοι και ο παράγοντας $b = 0$ τότε προκύπτει εικόνα βαρύτητας T2. Όταν οι εικόνες λαμβάνονται με $b > 0$, η ένταση του σήματος εξαρτάται τόσο από την παρουσία διάχυσης, όσο και από τον T2 χρόνο των ιστών, οπότε ιστοί με πολύ μεγάλο T2 θα εμφανίζουν υψηλό σήμα ακόμα και αν υπάρχει ελεύθερη διάχυση. Το πρόβλημα αυτό που είναι γνωστό σαν T2 shine-through effect επιλύεται με τη χρήση των χαρτών ADC [270-278].

Οι DWI ακολουθίες έχουν εδραιωθεί στην απεικόνιση του κεντρικού νευρικού συστήματος, με πρώτη εφαρμογή την διάγνωση του οξέος θρομβοεμβολικού εμφράκτου, το οποίο λόγω του τοπικού κυτταροτοξικού οιδήματος προκαλεί περιορισμό της διάχυσης. Με την ανάπτυξη των αλγορίθμων παράλληλης απεικόνισης οι ακολουθίες αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία και σε ενδοκοιλιακά όργανα. Οι εικόνες μοριακής διάχυσης σε αντίθεση με αυτές των συμβατικών ακολουθιών εξαρτώνται από την αρχιτεκτονική του κάθε ιστού και είναι σε θέση να ανιχνεύσουν πρώιμες αλλαγές, και ως εκ τούτου έχουν την δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν για τον πληρέστερο χαρακτηρισμό ιστικών βλαβών. Η ένταση του σήματος στην ακολουθία διάχυσης σχετίζεται άμεσα με το μέγεθος του εξωκυττάριου χώρου. Στις περισσότερες καλοήθειες βλάβες υπάρχει αύξηση του εξωκυττάριου χώρου, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της τιμής του ADC, σε αντίθεση με τις κακοήθειες βλάβες όπου η κυτταροβρίθεια προκαλεί μείωση του εξωκυττάριου χώρου και έχει σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της διάχυσης και την μείωση του ADC [270, 271].

Μελέτες στην Διεθνή βιβλιογραφία ανέφεραν την συμβολή και χρησιμότητα των ακολουθιών μοριακής διάχυσης στην εκτίμηση της παθολογίας του όρχι [277-280]. Έχει περιγραφεί η βελτίωση του χαρακτηρισμού των φύσης των ενδοορχικών μαζών με την χρήση των ακολουθιών DWI. Συγκεκριμένα, τα κακοήγη νεοπλάσματα του όρχι προκαλούν συχνά περιορισμό της διάχυσης, σε αντίθεση με τον φυσιολογικό όρχι και τις καλοήθειες ενδοορχικές βλάβες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, να αναδεικνύονται με υψηλό σήμα στις ακολουθίες διάχυσης, χαμηλό σήμα στον χάρτη διάχυσης και μείωση του συντελεστή διάχυσης (Εικόνα 27) [277-280]. Οι ακολουθίες μοριακής διάχυσης έχουν αναφερθεί επίσης χρήσιμες στην διάγνωση της συστροφής και στην ανάδειξη της αιμορραγικής νέκρωσης του

όρχι, την ανάδειξη και εντόπιση των μη ψηλαφητών, μη κατελθόντων όρχεων επί κρυφορχίας και τον χαρακτηρισμό του ιστολογικού τύπου των κακοήθων νεοπλασμάτων του όρχι από γεννητικά κύτταρα [269, 281, 282].



Εικόνα 27: Σεμίνωμα αριστερού όρχι. **(α)** Η T2WI ακολουθία σε μετωπιαίο επίπεδο αναδεικνύει πολυλοβωτό ενδορχικό νεόπλασμα (βέλος) στον αριστερό όρχι, κύριως ομοιογενές, με χαμηλό σήμα. **(β)** ADC χάρτης σε εγκάρσιο επίπεδο. Το νεόπλασμα προκαλεί περιορισμό της διάχυσης και απεικονίζεται με χαμηλό σήμα (βέλος). Ο συντελεστής διάχυσης του σεμινώματος είναι $0.51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, ενώ ο συντελεστής διάχυσης του ετερόπλευρου φυσιολογικού όρχι είναι $1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. **(γ)** Αφαιρετική DCE εικόνα σε μετωπιαίο επίπεδο, όπου το νεόπλασμα αναδεικνύει ανομοιογενή εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό (βέλος). Ο εμπλουτισμός αφορά πλέον έκδηλα τα διαφράγματα της βλάβης, χαρακτηριστικό της σεμινωματούδους φύσης του νεοπλασματος. Ο όγκος εμφανίζει πρώιμο, έντονο εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό, με καμπύλη τύπου III **(δ)**.

Το πρωτόκολλο της πολυπαραμετρικής τομογραφίας του οσχέου περιλαμβάνει ακολουθία παλμών για απεικόνιση μοριακής διάχυσης (echo planar diffusion pulse sequence), σε εγκάρσιο επίπεδο. Είναι πολύ σημαντική η επιλογή του παράγοντα b , ο οποίος υποδηλώνει το μέγεθος διάχυσης που παρέχεται από τις διαβαθμίσεις διάχυσης και επιπλέον χαρακτηρίζει την ευαισθησία της ακολουθίας στην καταγραφή της μοριακής διάχυσης. Συστήνεται η εφαρμογή τριών τουλάχιστον τιμών του παράγοντα b : 0, 400-

500 and 800-1,000 s/mm² στον έλεγχο της μαγνητικής τομογραφίας του οσχέου. Την λήψη της ακολουθίας μοριακής διάχυσης, ακολουθεί η δημιουργία του χάρτη του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC map), η οποία γίνεται στην κονσόλα του μαγνητικού τομογράφου και ο οποίος θα πρέπει να εκτιμάται τόσο ποιοτικά, όσο και ποσοτικά. Η ποιοτική εκτίμηση περιλαμβάνει τις ακολουθίες διάχυσης με υψηλό παράγοντα *b* (800-1.000) και τον χάρτη διάχυσης, σε συνδυασμό με τις συμβατικές T1 και T2 βαρύτητας εικόνες [239].

4. Δυναμικός έλεγχος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (Dynamic contrast-enhanced, DCE-MRI)

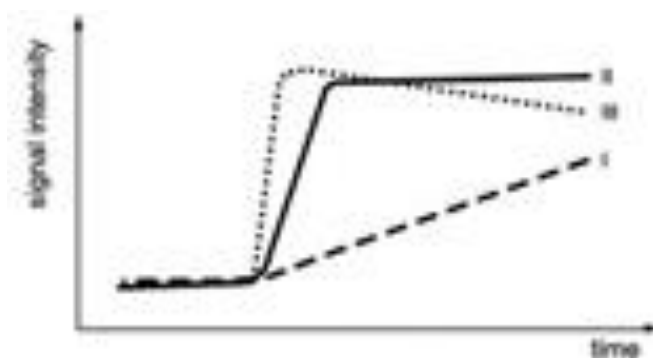
Η αιμάτωση (perfusion) αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές παραμέτρους, η οποία μπορεί να εκτιμηθεί ικανοποιητικά με την μαγνητική τομογραφία [283, 284]. Ο δυναμικός έλεγχος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (DCE-MRI) είναι μία λειτουργική απεικονιστική τεχνική εκτίμησης της αιμάτωσης με την μαγνητική τομογραφία (perfusion MRI), η οποία παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την αιμάτωση των ιστών, την διαπερατότητα των αγγείων και την σύσταση του εξωκυττάριου-ενδοκυττάριου χώρου. Η τεχνική βασίζεται στην απόκτηση διαδοχικών, γρήγορων T1-βαρύτητας ακολουθιών πριν, κατά την διάρκεια και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση εξωκυττάριων, χαμηλού μοριακού βάρους σκιαγραφικών στον μαγνητικό τομογράφο, όπως είναι το γαδολίνιο σε προκαθορισμένες επαναλήψεις στην διάρκεια του χρόνου. Μείωση του χρόνου T1, λόγω του σκιαγραφικού είναι ο μηχανισμός εμπλουτισμού από τους ιστούς, ο οποίος αναδεικνύεται με υψηλό σήμα στις T1 εικόνες, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του γαδολινίου. Σε αντίθεση με τις συμβατικές T1 βαρύτητας ακολουθίες μετά σκιαγραφικό, στις οποίες απλά εκτιμάται ο εμπλουτισμός σε μία χρονική στιγμή, ο δυναμικός έλεγχος περιλαμβάνει την ανάλυση των μεταβολών του σήματος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού κατά την διάρκεια του χρόνου, για μία συγκεκριμένη περιοχή ενδιαφέροντος (region of interest, ROI) με την αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της καμπύλης χρόνου-έντασης (Time-Intensity Curve, TIC).

Ημιποσοτικοί παράγοντες υπολογίζονται επιπλέον, όπως η μέγιστη ενίσχυση (maximum enhancement), ο χρόνος μέγιστης ενίσχυσης (time to peak), η κλίση της καμπύλης (slope), ο λόγος πρόσληψης (wash-in rate) και ο λόγος έκπλυσης του σκιαγραφικού (wash-out rate) [283, 284].

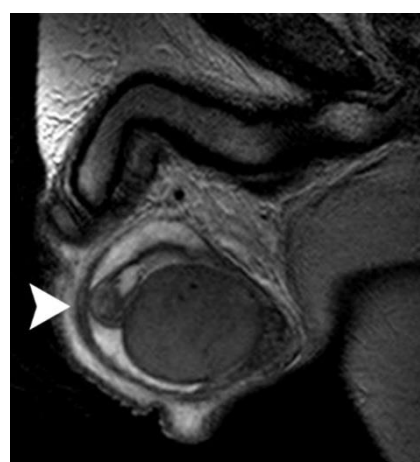
Ο δυναμικός έλεγχος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου αποτελεί τμήμα του πρωτοκόλλου της πολυπαραμετρικής μαγνητικής τομογραφίας του οσχέου [239]. Η τεχνική έχει αποδειχθεί χρήσιμη στον χαρακτηρισμό της φύσης των ενδοορχικών μαζών καθώς και στην διερεύνηση της συστροφής του όρχι και την διάγνωση της αιμορραγικής νέκρωσης [286, 287, 288, 289, 290, 291].

Διαφορετικά πρότυπα εμπλουτισμού στο σκιαγραφικό έχουν περιγραφεί για τον φυσιολογικό όρχι, τις καλοήθεις ενδοορχικές αλλοιώσεις και τα κακοήθη νεοπλάσματα του όρχι [287, 288]. Σε μια αναδρομική μελέτη 44 ανδρών με διάφορες ορχικές βλάβες περιγράφηκαν τρεις τύποι καμπύλης χρόνου-έντασης (Εικόνα 28). Η καμπύλη I, η οποία χαρακτηρίζεται από μέτριου βαθμού, βαθμιαία, γραμμική αύξηση της σκιαγράφησης καθόλη την διάρκεια του δυναμικού ελέγχου (Εικόνα 29). Αυτή αποτελεί χαρακτηριστικό του φυσιολογικού όρχι και σχετίζεται πιθανά με την ακεραιότητα του αιματοορχικού φραγμού.

Ο τύπος καμπύλης II αποτελεί μια γρήγορη, πρώιμη, σημαντική ενίσχυση στο σκιαγραφικό, ακολουθούμενη είτε από επιπέδωση (plateau) ή από ελαφρά περαιτέρω αύξηση του εμπλουτισμού στην όψιμη φάση του ελέγχου και παρατηρήθηκε στην πλειοψηφία (63.6%) των καλοήθων ενδοορχικών βλαβών (Εικόνα 29). Τα κακοήθη νεοπλάσματα του όρχι εμφάνισαν καμπύλη τύπου III, η οποία χαρακτηρίζεται από ταχεία, σημαντική, πρώιμη σκιαγράφηση, ακολουθούμενη από σταδιακή έκπλυση του σκιαστικού μέσου (Εικόνα 27) [287]. Η απουσία εμπλουτισμού στο σκιαγραφικό (καμπύλη τύπου 0) αποτελεί εξαιρετικά ευαίσθητο σημείο για τον χαρακτηρισμό της καλοήθους φύσης των ενδοορχικών μαζών (Εικόνα 30) [268, 287, 288]. Στην ίδια μελέτη, ο κύριος ημιποσοτικός παράγοντας για τον χαρακτηρισμό της φύσης των ενδοορχικών βλαβών ήταν ο μέγιστος χρόνος ενίσχυσης (time to peak) ο οποίος ήταν σημαντικά μικρότερος στα κακοήθη νεοπλάσματα [287].

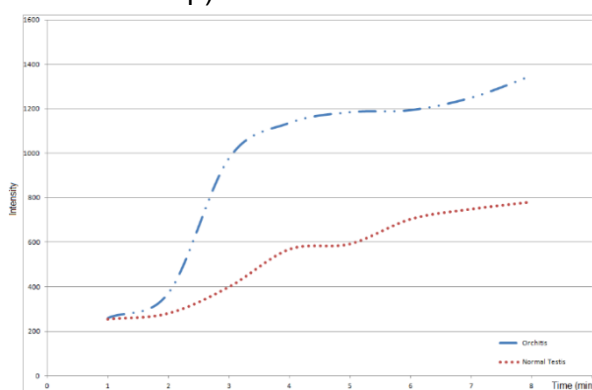
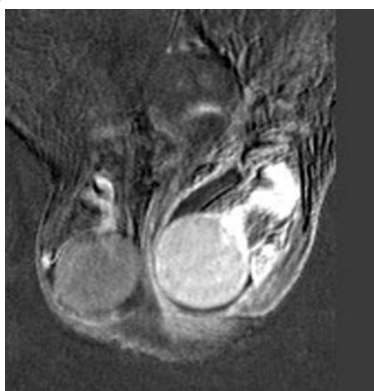


Εικόνα 28: Σχήμα το οποίο δείχνει την μορφολογία των καμπυλών χρόνου-έντασης



α)

β)



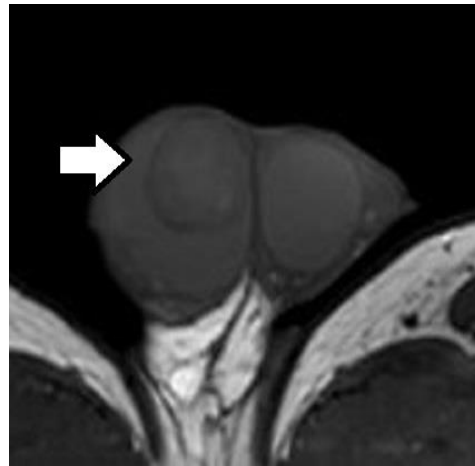
γ)

δ)

Εικόνα 29: Οξεία επιδιδυμοορχίτιδα αριστερά σε άνδρα, ηλικίας 40 ετών. T2WI σε (α) εγκάρσιο και (β) οβελιαίο επίπεδο απεικονίζουν διόγκωση του αριστερού όρχι, ο οποίος αναδεικνύεται ανομοιογενής, με χαμηλό σήμα. Η σύστοιχη επιδιδυμίδα (κεφαλή βέλους) ελέγχεται επίσης διογκωμένη και ετερογενής. (γ) Αφαιρετική DCE εικόνα σε μετωπιαίο επίπεδο. Τόσο ο όρχις, όσο και η επιδιδυμίδα εμφανίζουν έντονο, ανομοιογενή εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό. (δ) Καμπύλη τύπου II (μπλε χρώμα) για τον αριστερό όρχι και καμπύλη τύπου I για τον ετερόπλευρο φυσιολογικό όρχι (κόκκινο χρώμα)



α)



β)



γ)

Εικόνα 30: Επιδερμοειδής κύστη δεξιού όρχι. **(α)** T2WI σε μετωπιαίο επίπεδο αναδεικνύει ανομοιογενή, ενδοορχικό όγκο (βέλος) δεξιά. Η βλάβη απεικονίζεται κύρια με υψηλό σήμα, είναι περιγράπτη και περιβάλεται από άλω χαμηλού σήματος. **(β)** T1WI σε εγκάρσιο επίπεδο δείχνει την ανομοιογένεια του όγκου (βέλος). **(γ)** Αφαιρετική DCE εικόνα σε μετωπιαίο επίπεδο απεικονίζει απουσία εμπλουτισμού στο σκιαγραφικό από την βλάβη (βέλος), σημείο ισχυρά ενδεικτικό καλοήθειας.

Το πρωτόκολλο του DCE-MRI περιλαμβάνει μία σειρά από τρισδιάστατες (three-dimensional, 3D) fast field echo T1-βαρύτητας ακολουθίες σε στεφανιαίο επίπεδο, που λαμβάνονται μετά από ταχεία (bolus) ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας με βάση το γαδολίνιο (ρυθμός έγχυσης: 1-2 ml/s). Η έγχυση σκιαγραφικής ουσίας θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εντός 5 δευτερολέπτων, ακολουθούμενη από έκπλυση με 20 ml φυσιολογικό ορό. Η απεικόνιση περιλαμβάνει πέντε έως επτά σειρές (sets) T1 ακολουθιών που θα πρέπει να λαμβάνονται διαδοχικά, 15 δευτερόλεπτα μετά την έναρξη χορήγησης του σκιαγραφικού. Ο συνολικός χρόνος εξέτασης είναι 8 λεπτά και η

διάρκεια κάθε set 50-60 sec. Ακολουθεί αφαιρετική διαδικασία (subtraction), το αποτέλεσμα της οποίας μεγιστοποιεί την ανάδειξη και εκτίμηση του εμπλουτισμού στο σκιαγραφικό. Κατά την διαδικασία αυτή, τα δεδομένα που λαμβάνονται αμέσως πριν από τη χορήγηση σκιαγραφικού χρησιμοποιούνται ως μάσκα (mask) και αφαιρούνται ξεχωριστά από όλες τις σειρές των δεδομένων μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του γαδολινίου [239].

Εναλλακτικά του δυναμικού ελέγχου, μπορεί να χρησιμοποιηθούν συμβατικές T1WI ακολουθίες, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού, με και χωρίς καταπίεση λίπους, σε εγκάρσιο και μετωπιαίο επίπεδο [251, 253, 255, 266].

Συμπερασματικά, το συμβατικό πρωτόκολλο της mpMRI του οσχέου θα πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες ακολουθίες [239]:

1. T1 βαρύτητας ακολουθίες, σε εγκάρσιο επίπεδο (πάχος τομής, 3-4 mm και μεσοδιάστημα, 0 mm).
2. T2 βαρύτητας ακολουθίες, σε εγκάρσιο και μετωπιαίο επίπεδο (πάχος τομής, 3-4 mm και μεσοδιάστημα, 0 mm).
3. Ακολουθίες διάχυσης, σε εγκάρσιο επίπεδο (πάχος τομής, 3-5 mm και μεσοδιάστημα, 0.5 mm). Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τρεις τουλάχιστον τιμές του παράγοντα b : 0, 400-500 and 800-1,000 s/mm² και οι ακολουθίες με την υψηλότερη τιμή b για την δημιουργία του χάρτη διάχυσης.
4. Δυναμικός έλεγχος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, με αφαιρετική διαδικασία, σε μετωπιαίο επίπεδο (πάχος τομής, 4 mm και επικάλυψη τομών, 2 mm). Θα πρέπει να λαμβάνονται 5-7 διαδοχικά sets, το καθένα διάρκειας 50-60 s, 15 s μετά την bolus έγχυση (1-2 ml/s) της σκιαγραφικού. Η συνολική διάρκεια του δυναμικού ελέγχου είναι 8 min [239].

5. Φυσιολογικά ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας του οσχέου

Οι φυσιολογικοί όρχεις απεικονίζονται ως περίγραπτες, ωοειδείς, ομοιογενείς ανατομικές δομές, με ένταση σήματος παρόμοια με αυτή των γειτονικών μυικών ομάδων στις T1WI ακολουθίες. Η αρχιτεκτονική του φυσιολογικού ορχικού παρεγχύματος εκτιμάται πλέον ευκρινώς στις T2WI

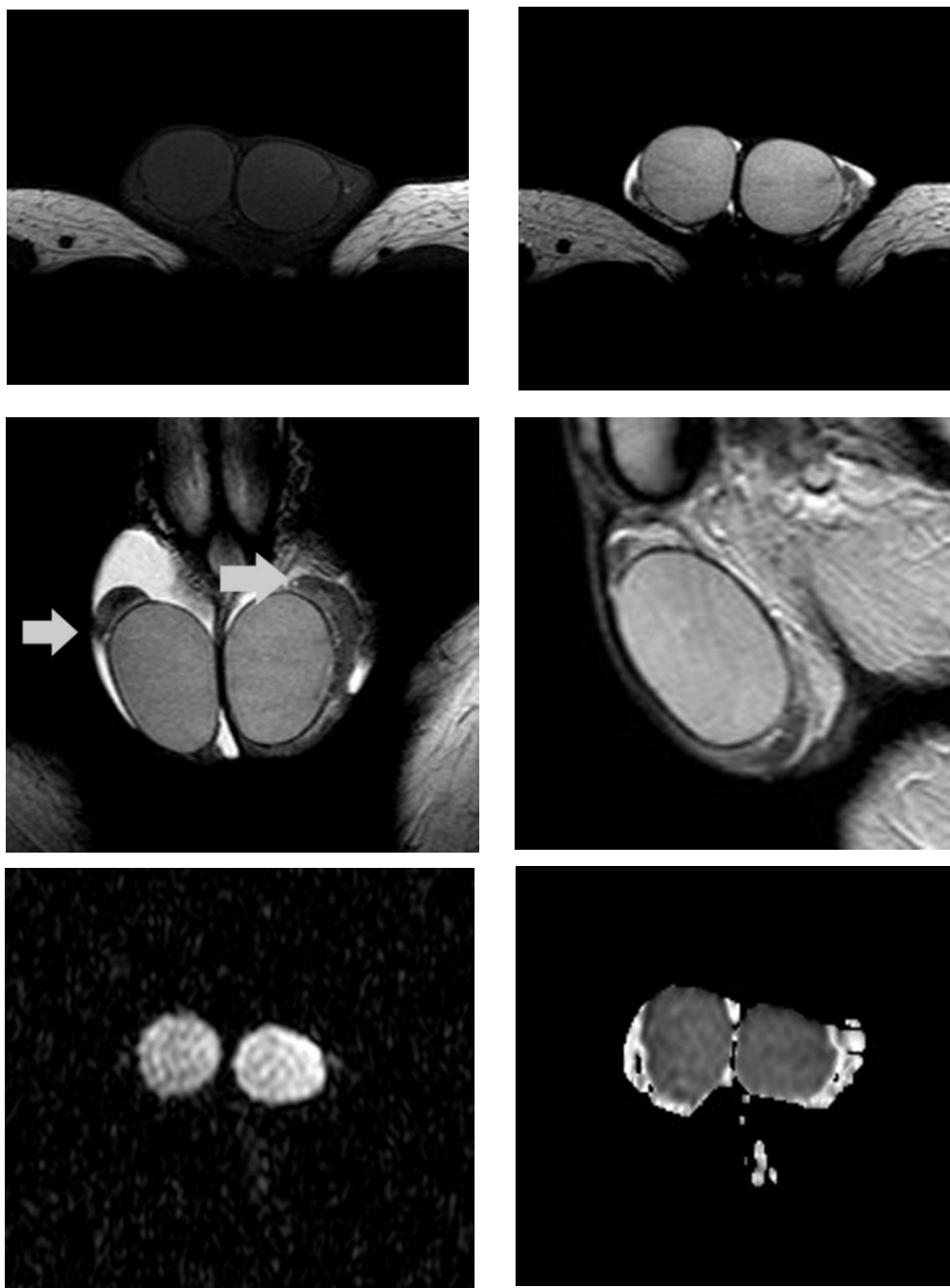
ακολουθίες, όπου οι όρχεις απεικονίζονται με υψηλό σήμα (Εικόνα 31 α, β). Εντός του όρχι συχνά αναδεικνύονται στις ίδιες ακολουθίες τα διαφραγμάτια αυτού, ως μικρού πάχους, έντονα χαμηλού σήματος γραμμοειδείς σχηματισμοί, οι οποίοι πορεύονται ακτινοειδώς, με κατεύθυνση προς την οπίσθια επιφάνεια του όρχι, όπου και απολήγουν στο μεσαύλιο, το οποίο απεικονίζεται επίσης με έντονα χαμηλό T2 σήμα. Ο λευκός χιτώνας του όρχι αναδεικνύεται στις T1 εικόνες και πλέον ευκρινώς στις T2 ακολουθίες, ως άλως έντονα χαμηλού σήματος γύρω από τον όρχι (Εικόνα 31 γ, δ) [246, 289-295].

Το φυσιολογικό ορχικό παρέγχυμα προκαλεί περιορισμό της διάχυσης, με αποτέλεσμα να ελέγχεται με υψηλό σήμα στις ακολουθίες διάχυσης και χαμηλό σήμα στον χάρτη διάχυσης (Εικόνα 31 ε, ζ). Η μέση τιμή του συντελεστή διάχυσης του φυσιολογικού όρχι είναι $1.11 \pm 0.18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και εμφανίζει αύξηση με την ηλικία. Η παρουσία πολυάριθμων, εσπειραμένων σπερματικών σωληναρίων, σε στενή γειτνίαση μεταξύ τους και η συνύπαρξη κυτταροβριθούς διάμεσου στρώματος μεταξύ αυτών έχει σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της κινητικότητας των μορίων του νερού στον φυσιολογικό όρχι. Κατά τον δυναμικό έλεγχο μετά την ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου, το ορχικό παρέγχυμα εμπλουτίζεται ομοιογενώς στο σκιαγραφικό, με καμπύλη τύπου I (Εικόνα 29δ) [239, 287].

Η φυσιολογική επιδιδυμίδα απεικονίζεται ελαφρώς ανομοιογενής, με ίσης έντασης σήματος με τον όρχι στις T1WI ακολουθίες, κύρια με χαμηλό σήμα στις T2WI και εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό μεγαλύτερο από τον φυσιολογικό όρχι (Εικόνα 31 γ,δ) [241, 243, 266, 296]. Το οβελιαίο επίπεδο και οι T2 εικόνες θεωρούνται πλέον χρήσιμες για την εκτίμηση της επιδιδυμίδας. Αυτή απεικονίζεται με σήμα όμοιο με τον όρχι στον χάρτη διάχυσης και μέση τιμή συντελεστή διάχυσης $1.39 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [243, 265]. Τα τοιχώματα του οσχέου ελέγχονται με χαμηλό σήμα σε όλες τις ακολουθίες. Φυσιολογικό εύρημα αποτελεί συχνά η ύπαρξη μικρής ποσότητας υδροκήλης, η οποία απεικονίζεται με έντονα υψηλό σήμα στις T2WI ακολουθίες (Εικόνα 31γ).

Ο σπερματικός τόνος ελέγχεται καλύτερα στο μετωπιαίο επίπεδο, σε T2 εικόνες και εμφανίζεται κύρια με υψηλό σήμα, λόγω της παρουσίας λίπους. Εντός αυτού αναδεικνύονται τα αγγεία, με έντονα χαμηλό (κενό) σήμα στις

T2WI ακολουθίες καθώς και ο σπερματικός πόρος, ο οποίος απεικονίζεται με χαμηλού σήματος τοίχωμα και υψηλού σήματος αυλό στις ίδιες εικόνες [241].



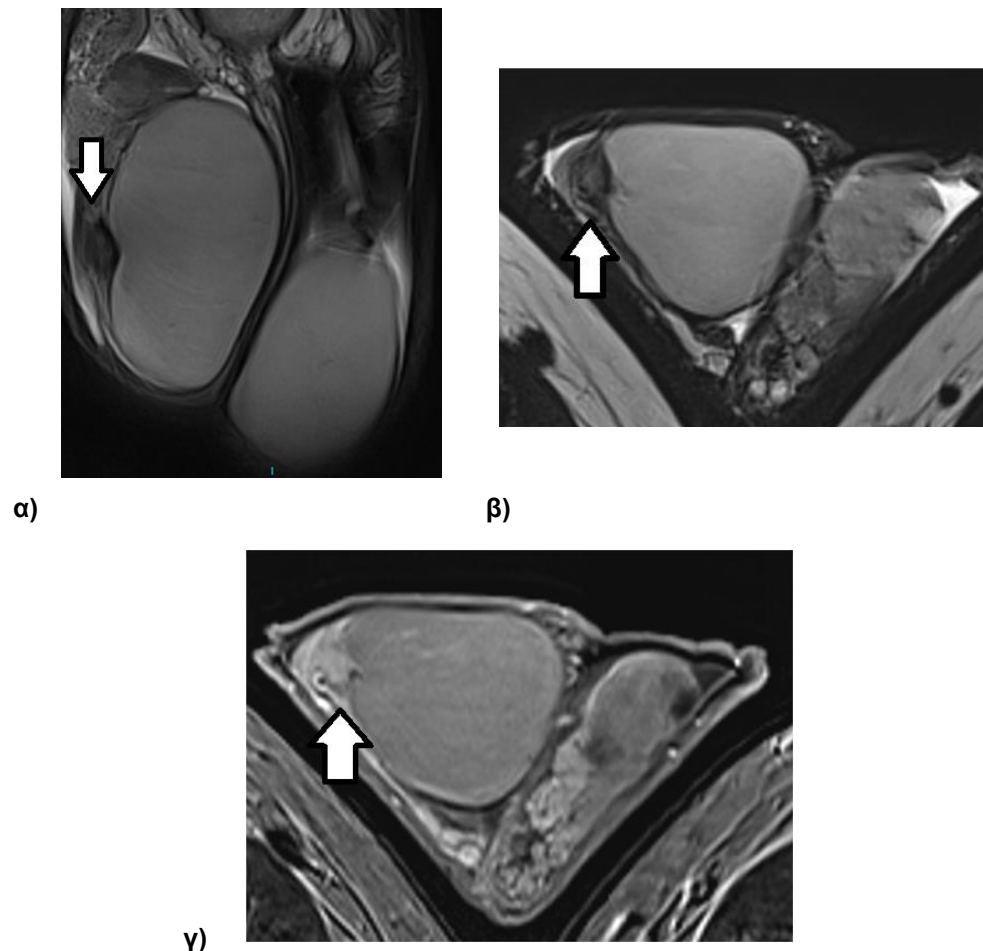
Εικόνα 31: Φυσιολογικά ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας οσχέου σε άνδρα ηλικίας 23 ετών. **(α)** T1WI και **(β)** T2WI σε εγκάρσιο επίπεδο. Οι όρχεις αναδεικνύονται ως περίγραπτες, ωοειδείς, ομοιογενείς ανατομικές δομές με ενδιάμεσο T1 σήμα και υψηλό T2 σήμα. Ο λευκός χιτώνας απεικονίζεται καλύτερα στις T2WI ακολουθίες ως ένα λεπτός, χαμηλού σήματος δακτύλιος γύρω από τον όρχι. T2WI σε **(γ)** μετωπιαίο και **(δ)** οβελιαίο επίπεδο απεικονίζουν τμήματα της επιδιδυμίδας (κεφαλή και ουρά, βέλη), η οποία εμφανίζει χαμηλότερο σήμα συγκριτικά με τον όρχι. Μικρή υδροκήλη παρατηρείται αμφοτερόπλευρα, η οποία δεν αποτελεί παθολογικό εύρημα. **(ε)** DWI ($\beta = 900 \text{ s/mm}^2$) σε εγκάρσιο επίπεδο και **(ζ)** ADC χάρτης. Οι όρχεις αναδεικνύονται με υψηλό σήμα στην ακολουθία διάχυσης και χαμηλό σήμα στον χάρτη διάχυσης, λόγω της πολύπλοκης ιστολογικής εικόνας του φυσιολογικού ορχικού παρεγχύματος.

6. Κλινικές ενδείξεις μαγνητικής τομογραφίας του οσχέου

6.1. Εντόπιση μαζών του οσχέου

Ο καθορισμός της εντόπισης μίας μάζας του οσχέου, η διαφορική διάγνωση δηλαδή μεταξύ ενδοορχικών και παραορχικών βλαβών είναι εξαιρετικά σημαντική, δεδομένου ότι η συντριπτική πλειψηφία (95%) των συμπαγών ενδοορχικών μαζών είναι κακοήθεις, ενώ οι μάζες του παραορχικού χώρου είναι συχνά καλοήθεις. Ο US έλεγχος αποτελεί την εξέταση εκλογής για τον καθορισμό της εντόπισης των μαζών του οσχέου και τα ευρήματα είναι συνήθως διαγνωστικά. Στις σπάνιες περιπτώσεις στις οποίες υπερηχογραφικά είναι δύσκολη η διάκριση μεταξύ ενδοορχικών και παραορχικών βλαβών, συστήνεται ο συμπληρωματικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία. Οι περιπτώσεις αυτές περιλαμβάνουν ασθενείς με σημαντική διόγκωση του οσχέου. Επιπλέον η διαφορική διάγνωση μεταξύ μικρού μεγέθους μαζών οι οποίες εξορμούνται από τον λευκό χιτώνα του όρχι ή από τα σπερματικά σωληνάρια τα οποία βρίσκονται στην περιφέρεια δυνατόν να μην είναι πάντοτε εφικτή υπερηχογραφικά.

Η μαγνητική τομογραφία είναι εξαιρετικά ακριβής εξέταση στην διάκριση μεταξύ ενδοορχικών και παραορχικών αλλοιώσεων. Το κύριο πλεονέκτημα της τεχνικής αποτελεί η ανάδειξη με ευκρίνεια του λευκού χιτώνα του όρχι, ως άλως έντονα χαμηλού T2 σήματος, η οποία καθιστά δυνατή την ακριβή εκτίμηση της εντόπισης των ογκόμορφων βλαβών του οσχέου (Εικόνα 32). Συστήνεται να λαμβάνονται ακολουθίες T2 βαρύτητας στα τρία επίπεδα σε αυτές τις περιπτώσεις [239, 240, 241, 289, 290, 291, 293].



Εικόνα 32: T2WI σε (α) μετωπιαίο και (β) εγκάρσιο επίπεδο αναδεικνύει μικρή βλάβη στο παραορχικό χώρο δεξιά (βέλος), σε επαφή με τον λευκό χιτώνα του όρχι και τον σύστοιχο όρχι. Η αλλοίωση απεικονίζεται με σαφή όρια, κύρια με χαμηλό σήμα στις T2 εικόνες σε σχέση με το φυσιολογικό ορχικό παρέγχυμα. (γ) T1WI σε εγκάρσιο επίπεδο μετά την iv χορήγηση γαδολινίου δείχνει τον εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό του παραορχικού μορφώματος (βέλος). Η βλάβη χαρακτηρίστηκε ιστολογικά ως αδеноματοειδής όγκος εξορμώμενος από τον ιδίως ελυτροειδή χιτώνα του όρχι (Courtesy: Prof. L. Rocher).

6.2. Χαρακτηρισμός της φύσης των μαζών του οσχέου

α) Χαρακτηρισμός της φύσης των ενδοορχικών μαζών

Η συντριπτική πλειοψηφία των ενδοορχικών μαζών είναι κακοήθειες. Εάν και σπάνιες (αντιπροσωπεύουν περίπου το 5% των ενδοορχικών μαζών), οι καλοήθειες ενδοορχικές βλάβες περιλαμβάνουν ένα μεγάλο αριθμό από παθολογικές οντότητες, μεταξύ αυτών η ενδοορχική κύστη, η κυστική εκτασία του ορχικού δικτύου (Εικόνα 33), η ίνωση, το αιμάτωμα (Εικόνα 34), το λίπωμα, το τμηματικό έμφρακτο του όρχι, η υπερπλασία των κυττάρων Leydig και ο έκτοπος επινεφριδιακός ιστός. Ο ακριβής χαρακτηρισμός της φύσης μιάς καλοήθους ενδοορχικής μάζας είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την σωστή

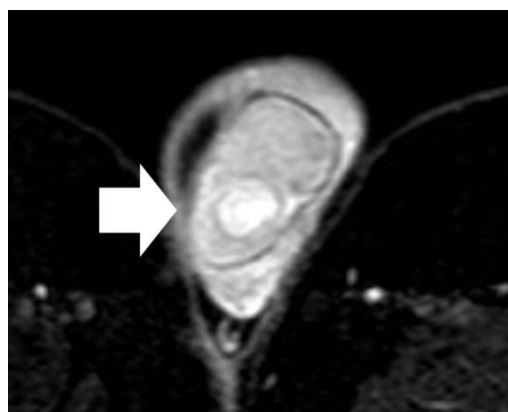
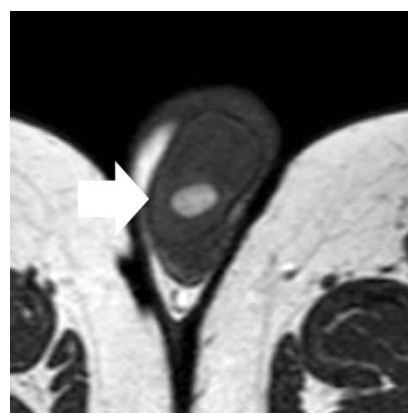
επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης και την αποφυγή ριζικής ορχεκτομής. Η παρακολούθηση, η αφαίρεση της βλάβης ή η μερική ορχεκτομή μπορεί να συστήνεται σε άνδρες με καλοήθεις ενδοορχικές αλλοιώσεις. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ουρολογίας προτείνει την αντιμετώπιση με μερική ορχεκτομή σε μικρά ενδοορχικά νεοπλάσματα ή όγκους με ασαφή απεικονιστικά ευρήματα σε ασθενείς με αρνητικούς καρκινικούς δείκτες και φυσιολογικό ετερόπλευρο όρχι [297].

Η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία αποτελεί συμπληρωματική τεχνική με ικανοποιητικά αποτελέσματα για τον χαρακτηρισμό της φύσης των ενδοορχικών μαζών, όταν τα US ευρήματα είναι ασαφή ή μη διαγνωστικά. Η τεχνική παρέχει σημαντικές μορφολογικές και λειτουργικές διαγνωστικές πληροφορίες για την φύση των καλοήθων ενδοορχικών μαζών, με την ανάδειξη της παρουσίας λίπους, υγρικού περιεχομένου, αιμορραγίας, ινώδους ιστού, κοκκιώδους ιστού, μυξωματοειδούς στρώματος, τμημάτων με περιορισμό της διάχυσης, καθώς και συμπαγών τμημάτων με εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό [239-245, 255, 257, 266, 268, 277, 280]. Η ακρίβεια των συμβατικών ακολουθιών της μαγνητικής τομογραφίας στον χαρακτηρισμό των καλοήθων ενδοορχικών μαζών έχει αναφερθεί 87.5% και η αρνητική προγνωστική αξία 100% [268]. Η απουσία εσωτερικής αιμάτωσης στον έλεγχο μετά την ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου και η καμπύλη τύπου II κατά τον δυναμικό έλεγχο αποτελούν κριτήρια υπέρ της διάγνωσης της καλοήθειας (Εικόνες 29, 30) [268, 287, 288]. Οι ακολουθίες διάχυσης είναι ένα επιπλέον χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τον χαρακτηρισμό της φύσης των ενδοορχικών μαζών, καθώς η πλειοψηφία των καλοήθων ενδοορχικών βλαβών δεν προκαλεί περιορισμό της διάχυσης, σε αντίθεση με τα κακοήγη νεοπλάσματα (Εικόνα 27) [261, 276-280]. Η χρήση ενός ορίου αποκοπής (cut-off) $ADC\ 0.99 \times 10^{-3}\ mm^2/s$ για τον χαρακτηρισμό των ενδοορχικών μαζών έχει αναφερθεί με ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία 93.3%, 90%, 87.5% και 94.7%, αντίστοιχα [261]. Ο Πίνακας 6 παρουσιάζει καλοήθεις ενδοορχικές μάζες, στις οποίες ο έλεγχος με mpMRI είναι χρήσιμος.

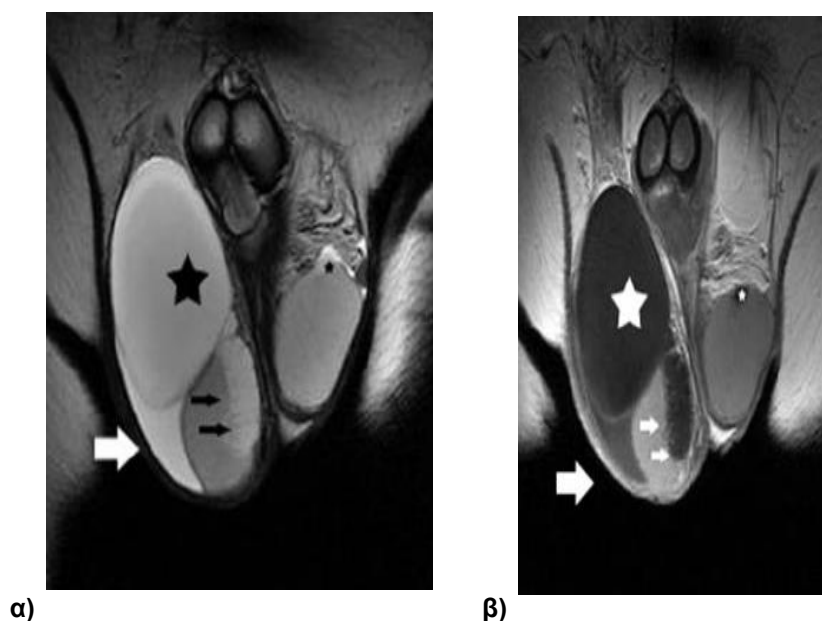
Πίνακας 6. Καλοήθεις ενδοορχικές μάζες και πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία [240, 248].

Καλοήθεις ενδοορχικές αλλοιώσεις	Πότε διενεργείται η MRI οσχέου	Πλεονεκτήματα MRI	MRI ευρήματα
Μη νεοπλαστικές Κύστη όρχι	σπάνια, μόνο σε περιπτώσεις μη διαφοροδιάγνωσης από κυστικά νεοπλάσματα σε US	ακριβής διάγνωση	σαφή και ομαλά όρια, σήμα παρόμοιο με του ύδατος, απουσία συμπαγών τμημάτων και εμπλουτισμού
Κυστική εκτασία του ορχικού δικτύου (tubular ectasia of the rete testis)	σπάνια, μόνο σε περιπτώσεις μη διαφοροδιάγνωσης από κυστικά νεοπλάσματα σε US	ακριβής διάγνωση	σωληνοειδείς κυστικοί σχηματισμοί στο μεσαύλιο του όρχι, σήμα παρόμοιο με του ύδατος, απουσία εμπλουτισμού
Ίνωση	συχνά τα US ευρήματα είναι ασαφή	ευρήματα ενδεικτικά για την διάγνωση (highly suggestive)	Έντονα χαμηλό σήμα σε T1WI και T2WI, προοδευτικός, καθυστερημένος εμπλουτισμός
Αιμάτωμα	ασαφή US ευρήματα	ευρήματα ενδεικτικά για την διάγνωση	υψηλό σήμα σε T1WI (υποξεία φάση), άλως χαμηλού T2 σήματος (χρόνια φάση), απουσία εμπλουτισμού
Τμηματικό έμφρακτο όρχι	ασαφή US ευρήματα	ευρήματα ενδεικτικά για την διάγνωση	χαμηλό σήμα σε T2WI, περιφερικός δακτύλιος εμπλουτισμού στο σκιαγραφικό, δυνατόν εστίες υψηλού σήματος σε T1WI, τριγωνικού σχήματος με τη κορυφή προς το μεσαύλιο του όρχι

Καλοήθεις νεοπλασματικές αλλοιώσεις Λίπωμα	ασαφή US ευρήματα	ακριβής διάγνωση	σήμα παρόμοιο με αυτό του λίπους, απουσία εμπλουτισμού
Υπερπλασία των κυττάρων Leydig	συμπληρωματικά με US	αναδεικνύει περισσότερες και αμφοτερόπλευρες εστίες	πολλαπλά αμφοτερόπλευρα οζίδια, χαμηλό σήμα στις T2WI, ήπιος εμπλουτισμός
Έκτοπος επινεφριδιακός ιστός	σε υποψηφίους για τμηματική ορχεκτομή (TSS)	αναδεικνύει την έκταση της νόσου	Πολλαπλές αμφοτερόπλευρες μάζες, χαμηλού σήματος σε T2WI, με ποικίλο εμπλουτισμό, εντοπίζονται στο μεσαύλιο του όρχι



Εικόνα 33: Ενδοορχικό αιμάτωμα μετά από τραυματισμό σε άνδρα, ηλικίας 54 ετών. (α) T2WI σε εγκάρσιο επίπεδο αναδεικνύει την παρουσία ενδοορχικής βλάβης (βέλος) δεξιά, η οποία ελέγχεται ανομοιογενής, κύρια με υψηλό σήμα και περιβάλλεται από άλω χαμηλής έντασης σήματος. Η αλλοίωση (βέλος) έχει υψηλό σήμα τόσο στις T1 εικόνες (β) όσο και στις T1 ακολουθίες με καταπίεση του λίπους (γ), εύρημα συμβατό με αιμορραγικό περιεχόμενο. Η απουσία εμπλουτισμού στο σκιαγραφικό από την βλάβη σε T1 βαρύτητας εικόνες, με καταπίεση του λίπους (δ) επιβεβαιώνει την διάγνωση της καλοήθειας. Ο επανέλεγχος με US έδειξε υποχώρηση-εξαφάνιση του ενδοορχικού μορφώματος.



Εικόνα 34: Κυστική εκτασία του ορχικού δικτύου σε άνδρα, ηλικίας 58 ετών. T2WI (α) και T1WI μετά την iv χορήγηση γαδολινίου (β) σε μετωπιαίο επίπεδο αναδεικνύουν ευμεγέθη μονόχωρη κυστική αλλοίωση (αστερίσκος) στο ανώτερο τμήμα του παραορχικού χώρου δεξιά. Πολύχωρη κυστική βλάβη (μικρά βέλη) συνυπάρχει ενδοορχικά δεξιά, στην περιοχή του μεσαυλίου του όρχι και μικρότερου μεγέθους παρόμοια αλλοίωση (μικρός αστερίσκος) απεικονίζεται και ενδοορχικά αριστερά. Όλες οι βλάβες έχουν σήμα ύδατος (έντονα υψηλό και έντονα χαμηλό στις T2 και T1 εικόνες, αντίστοιχα) και δεν εμπλουτίζονται στο σκιαγραφικό. Τα ευρήματα είναι συμβατά με κυστική εκτασία του ορχικού δικτύου αμφοτερόπλευρα και παρουσία σπερματοκήλης δεξιά. Μέτρια σε ποσότητα υδροκήλη (βέλος) ελέγχεται δεξιά

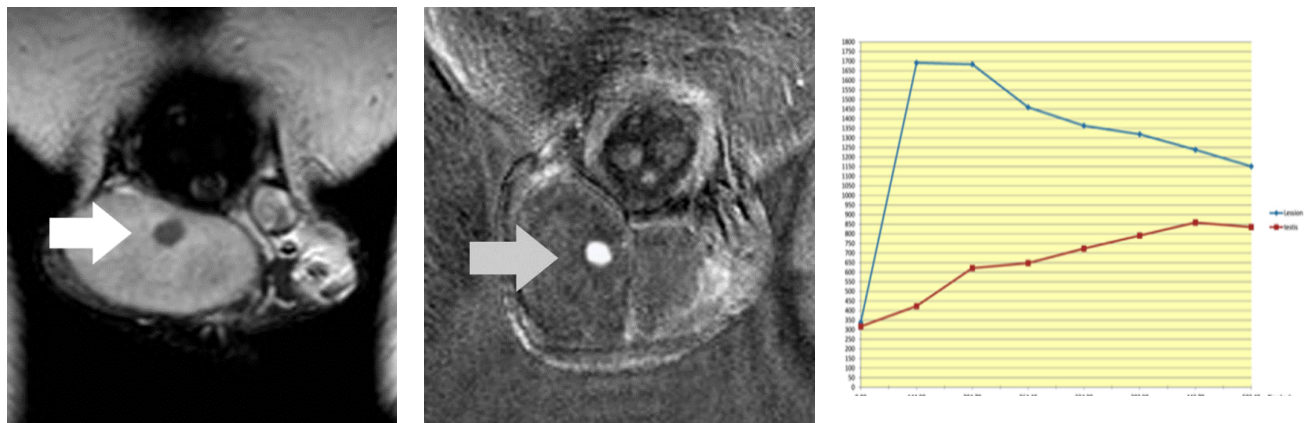
β) Ενδοορχικά νεοπλασμάτα: διαφορική διάγνωση καρκινωμάτων του όρχι από γεννητικά κύτταρα και από καρκινώματα του όρχι εξορμώμενα από την γεννητική ταινία-στρώμα

Τα τελευταία έτη, η χρήση του US ελέγχου του οσχέου έχει οδηγήσει στην συχνή ανεύρεση σαν τυχαίο εύρημα μικρού μεγέθους ενδοορχικών μαζών, οι οποίες δεν είναι ψηλαφητές κατά την κλινική εξέταση. Οι βλάβες αυτές στην πλειοψηφία (σε ποσοστό μεγαλύτερο από 80%) είναι καλοήθεις και ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος είναι όγκος από κύτταρα του Leydig (Leydig cell tumor, LCT) [298]. Μερική ορχεκτομή μπορεί να συστηθεί για την αντιμετώπιση ενός μικρού όγκου από κύτταρα Leydig. Εναλλακτική θεραπεία αποτελεί η κλινική και υπερηχογραφική παρακολούθηση αυτών των νεοπλασμάτων, εφόσον τα ακτινολογικά κριτήρια συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης [297, 298].

Εάν και δεν υπάρχουν ακόμη ευρέως αποδεκτά κριτήρια στην διεθνή βιβλιογραφία, η πολυπαραμετρική τομογραφία του οσχέου μπορεί να βοηθήσει στον χαρακτηρισμό της φύσης αυτών των όγκων και ιδιαίτερα στην διαφορική διάγνωση μεταξύ LCT και σεμινώματος [239, 240, 242, 243, 244, 268, 279, 280, 293, 299]. Η ακρίβεια του MRI ελέγχου στον χαρακτηρισμό της φύσης των όγκων από κύτταρα Leydig αναφέρεται 93% [299].

Τα MRI ευρήματα τα οποία συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης του όγκου από κύτταρα Leydig περιλαμβάνουν την παρουσία ενδοορχικού όγκου, με σαφή όρια, ίσης έντασης σήμα με το ορχικό παρέγχυμα στις T1 εικόνες, ομοιογενούς, με έντονα χαμηλό T2 σήμα, ομοιογενή εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό, με πρώιμη, ταχεία, σημαντική ενίσχυση, ακολουθούμενη από απεμπλουτισμό (καμπύλη τύπου III, Εικόνα 35) [299-301]. Η παρουσία άλω, υψηλού σήματος γύρω από το νεόπλασμα και κεντρικής ουλής, με υψηλό σήμα στις T2 εικόνες έχουν περιγραφεί σαν χαρακτηριστικά του LCT [300].

Δεδομένα από τον δυναμικό έλεγχο μετά την χορήγηση γαδολινίου είναι επίσης βοηθητικά [257, 301]. Οι όγκοι από κύτταρα Leydig χαρακτηρίζονται από μικρότερο ποσοστό μέγιστης ενίσχυσης και λόγου πρόσληψης (wash-in ratio) και μεγαλύτερο χρόνο μέγιστης ενίσχυσης (time to peak) [257].



α)

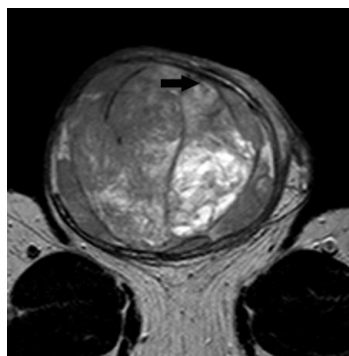
β)

γ)

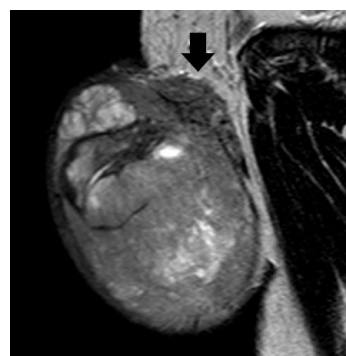
Εικόνα 35: Όγκος από κύτταρα Leydig. (α) T2WI και (β) αφαιρετική DCE T1WI σε μετωπιαίο επίπεδο δείχνουν μικρή ενδοορχική βλάβη (βέλος) δεξιά. Το νεόπλασμα έχει σαφή όρια και είναι ομοιογενές, με χαμηλό T2 σήμα. Κατά τον δυναμικό έλεγχο μετά in χορήγηση γαδολινίου εμφανίζει γρήγορο, έντονο εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό, με καμπύλη τύπου III (γ) μπλε χρώμα). Καμπύλη τύπου I για τον ετερόπλευρο φυσιολογικό όρχι (γ, κόκκινο χρώμα)

γ) Χαρακτηρισμός καρκινώματων του όρχι από γεννητικά κύτταρα

Τα καρκινώματα του όρχι από γεννητικά κύτταρα έχουν συνήθως T1 σήμα όμοιο με το φυσιολογικό ορχικό παρέγχυμα. Αιμορραγικές εστίες εντός αυτών αναδεικνύονται με υψηλό σήμα στις T1 εικόνες, χωρίς και με καταπίεση του λίπους. Οι όγκοι αυτοί αναδεικνύονται με χαμηλό σήμα ή ανομοιογενείς, με ποικίλλο σήμα στις T2 βαρύτητας ακολουθίες, προκαλούν δε περιορισμό της διάχυσης [239-243, 263, 268, 279, 280, 289-291]. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, εμπλουτίζονται ανομοιογενώς, με καμπύλη τύπου III [287, 288]. Η παρουσία νέκρωσης εντός του όγκου αναδεικνύεται με έντονα υψηλό T2 σήμα και απουσία εμπλουτισμού στο σκιαγραφικό. Ευρήματα, όπως η διήθηση των χιτώνων του όρχι, η επέκταση στον παραορχικό χώρο (Εικόνα 36) και η επέκταση-διήθηση του σπερματικού πόρου επιβεβαιώνουν την διάγνωση της κακοήθειας.



α)



β)



γ)

Εικόνα 36: Άνδρας 45 ετών με μη σεμινωματώδες καρκίνωμα του δεξιού όρχι (τερατοκαρκίνωμα, όγκος από κύτταρα του λεκιθικού ιστού και σεμίνωμα). T2WI σε (α) εγκάρσιο και (β) οβελιαίο επίπεδο αναδεικνύει ευμεγέθη, ετερογενή ενδοορχική αλλοίωση που καταλαμβάνει το μεγαλύτερο τμήμα του όρχι. Η αλλοίωση περιβάλεται από άλω χαμηλού σήματος (βέλος), η οποία σχετίζεται με το ιστολογικό εύρημα της ινώδους κάψας. Ο όγκος φαίνεται να προκαλεί διακοπή της συνέχειας των χιτώνων του όρχι, με επέκταση-διήθηση της επιδιδυμίδας (βέλος, β), ευρήματα τα οποία βεβαιώνονται από την ιστοπαθολογική εξέταση. (γ) T1 εικόνα, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού σε οβελιαίο επίπεδο ανέδειξε ανομοιογενή εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό από το καρκίνωμα, με περιοχές που δεν εμπλουτίζονται ενδεικτικό νέκρωσης (βέλος)

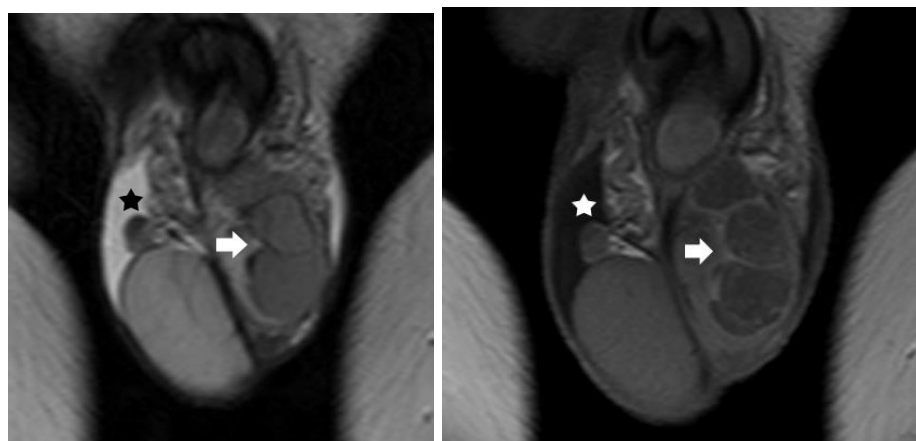
δ) Διάκριση σεμινωμάτων από μη σεμινωματώδεις όγκους

Η ριζική ορχεκτομή αποτελεί την θεραπεία εκλογής για τα καρκινώματα του όρχι από γεννητικά κύτταρα και θα πρέπει να προαγματοποιείται εντός εβδομάδος από την στιγμή της διάγνωσης [297].

Στις σπάνιες περιπτώσεις που ο ασθενής προσέρχεται με εκτεταμένη μεταστατική νόσο, η αντιμετώπιση ξεκινά με επικουρική θεραπεία και η ριζική ορχεκτομή ακολουθεί [302]. Η επιλογή της συστηματικής θεραπείας εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο του καρκινώματος.

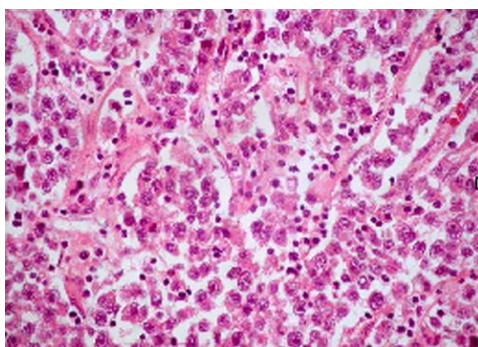
Η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία συστήνεται σε αυτές τις περιπτώσεις για την διαφορική διάγνωση του σεμινώματος από τους μη σεμινωματώδεις όγκους του όρχι. Τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται στενά με τον ιστολογικό τύπο του καρκινώματος του όρχι από γεννητικά κύτταρα [239-241, 290-291, 293, 303]. Η ακρίβεια της τεχνικής στην διάκριση σεμινώματος από τα μη σεμινωματώδη νεοπλασμάτα αναφέρεται 91% [293].

Το σεμίνωμα του όρχι αναδεικνύεται τυπικά ως λοβωτό νεόπλασμα, κύρια ομοιογενές, με χαμηλό σήμα στις T2 εικόνες συγκριτικά με το υγιές ορχικό παρέγχυμα. Εντός του νεοπλασματος συχνά ελέγχονται ταινίες έντονα χαμηλού T2 σήματος, οι οποίες εμπλουτίζονται στο σκιαγραφικό περισσότερο από το λοιπό καρκίνωμα και αντιστοιχούν ιστολογικά σε διαφραγμάτα (Εικόνες 27, 37). Οι μη σεμινωματώδεις όγκοι συνήθως ελέγχονται έντονα ανομοιογενείς στις συμβατικές T1 και T2 ακολουθίες και εμπλουτίζονται ετερογενώς στο σκιαγραφικό, ευρήματα τα οποία θα πρέπει να συσχετισθούν με την ύπαρξη περιοχών αιμορραγίας ή/και νέκρωσης εντός αυτών (Εικόνα 36). Χαρακτηριστικό των μη σεμινωμάτων αποτελεί η ύπαρξη άλω χαμηλού T2 σήματος γύρω από το νεόπλασμα, η οποία αντιστοιχεί σε ινώδη κάψα ιστολογικά [239-241, 289-293]. Επιπλέον διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο αποτελεί η συμπεριφορά των καρκινωμάτων του όρχι από γεννητικά κύτταρα στις ακολουθίες διάχυσης, με τα σεμινώματα να προκαλούν πιο σημαντικό περιορισμό της διάχυσης συγκριτικά με τους μη σεμινωματώδεις όγκους (Εικόνες 27, 38) [280]. Ένα ADC cutoff of $0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ έχει αποδειχθεί χρήσιμο για τον χαρακτηρισμό της ιστολογικής φύσης του καρκινώματος του όρχι [280].



α)

β)



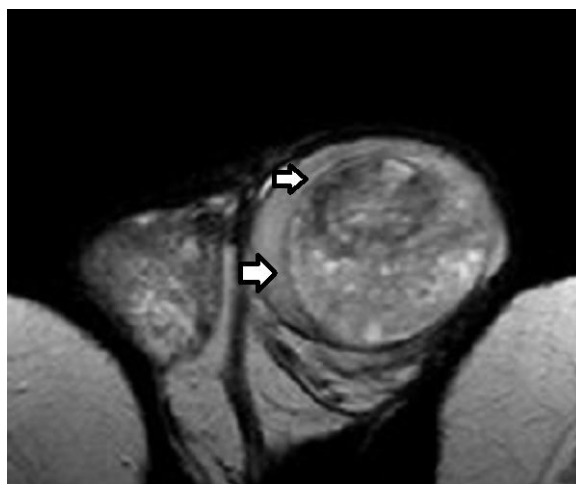
γ)

Εικόνα 37: Άνδρας 43 ετών με σεμίνωμα αριστερού όρχι. **(α)** T2WI και **(β)** T1WI μετά την iv χορήγηση σκιαγραφικού, σε μετωπιαίο επίπεδο απεικονίζουν λοβωτή, ενδοορχική αλλοίωση αριστερά (βέλος). Το νεόπλασμα είναι ομοιογενές, χαμηλού T2 σήματος, με διαφραγμάτια εντός αυτού, τα οποία απεικονίζονται με έντονα χαμηλό T2 σήμα και εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό πλέον έκδηλα, συγκριτικά με το λοιπό καρκίνωμα. Τα ανωτέρω ευρήματα είναι συμβατά με την διάγνωση του σεμινώματος.

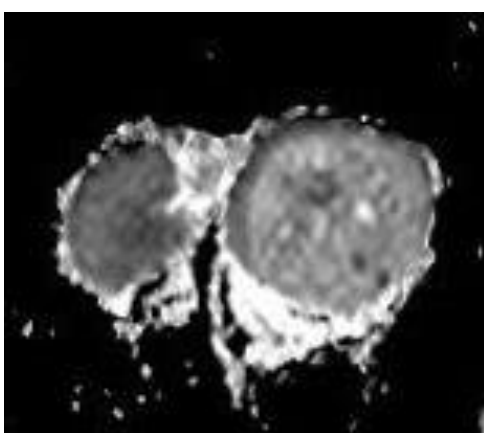
Συνυπάρχει μικρή υδροκήλη δεξιά (αστερίσκος). **(γ)** Ιστολογική τομή. Ομοιόμορφα καρκινικά κύτταρα με άφθονο, διαυγές κυτταρόπλασμα, τα οποία είναι διατεταγμένα σε φωλιές και περιβάλλονται από ινώδη διαφραγμάτια (H και E×400)



α)



β)



γ)



δ)

Εικόνα 38: Μη σεμινωματώδης όγκος (εμβρυϊκό καρκίνωμα, τεράτωμα και όγκος λεκιθικού ασκού) αριστερού όρχι σε άνδρα 22 ετών. T2WI σε (α) μετωπιαίο και (β) εγκάρσιο επίπεδο αναδεικνύουν ευμεγέθη, ετερογενή ενδορχική αλλοίωση αριστερά. Το νεόπλασμα περιβάλλεται από χαμηλού σήματος άλω (βέλη), η οποία αντιστοιχεί σύμφωνα με τα ιστολογικά ευρήματα σε παρουσία ινώδους κάψας. (γ) ADC χάρτης σε εγκάρσιο επίπεδο. Η μέση τιμή ADC του καρκινώματος είναι $1,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. (δ) Δυναμικός, αφαιρετικός έλεγχος (DCE) σε στεφανιαίο επίπεδο απεικονίζει ανομοιογενή εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό από το καρκίνωμα, με παρουσία ευμεγέθους περιοχής εντός αυτού (αστερίσκος), η οποία δεν εμπλουτίζεται και αντιστοιχεί ιστολογικά σε νέκρωση.

ε) Επιδερμοειδής κύστη του όρχι

Η επιδερμοειδής κύστη του όρχι αποτελεί ένα τύπο τερατώματος, που ανήκει στην κατηγορία των καρκινωμάτων του όρχι, μη σχετιζόμενων με ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία των γεννητικών κυττάρων. Μπορεί να παρατηρηθεί σε ενήλικες, σε ποσοστό 1,5% όλων των νεοπλασμάτων του όρχι.

Η MRI αποτελεί σημαντική συμπληρωματική τεχνική για τον προεγχειρητικό χαρακτηρισμό της φύσης της επιδερμοειδούς κύστης του όρχι, η οποία συστήνεται όταν τα US ευρήματα είναι μη διαγνωστικά [239].

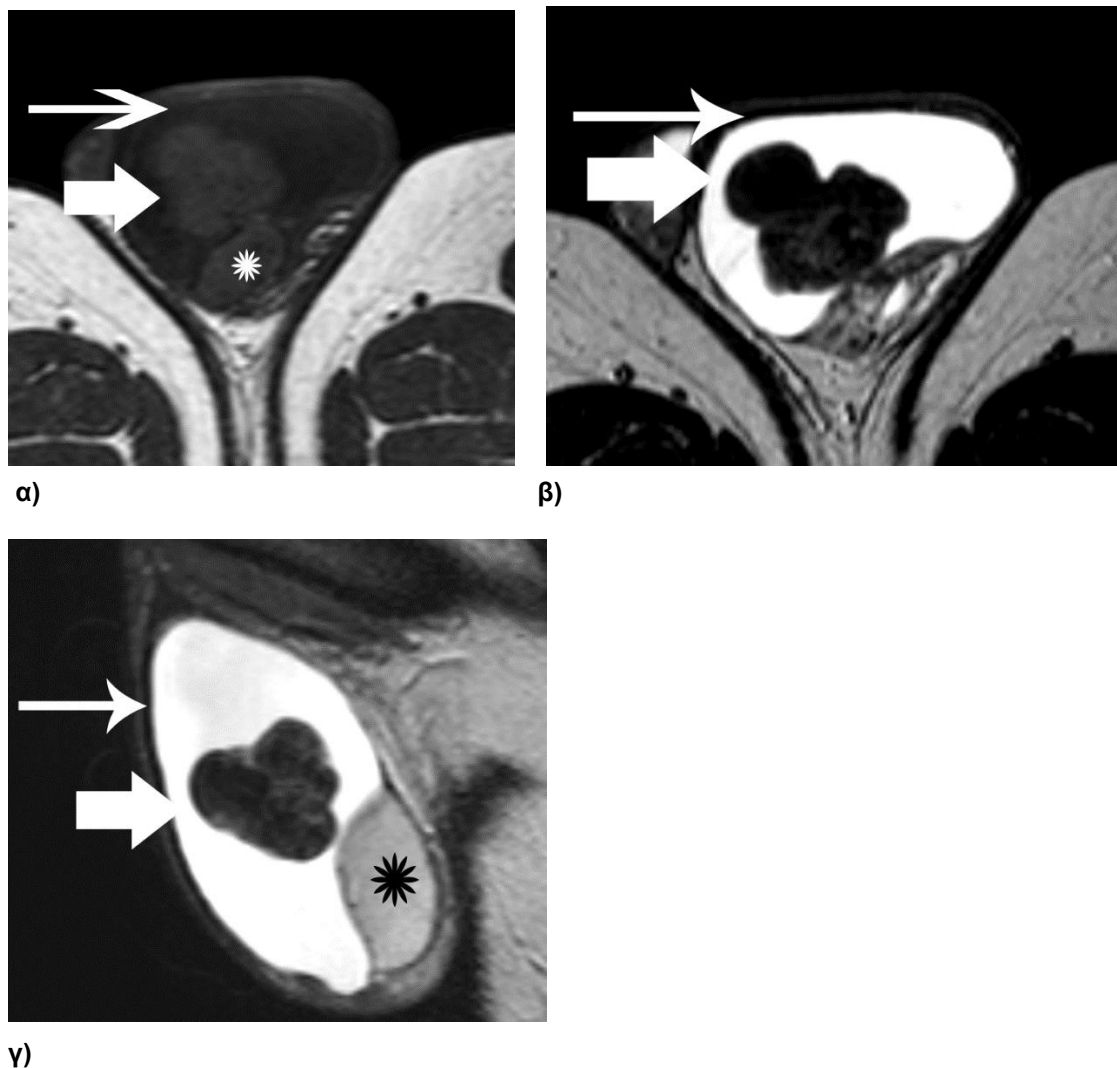
Τυπικά, η επιδερμοειδής κύστη ελέγχεται ως ωοειδές, περιγράπτο ενδοορχικό νεόπλασμα, η οποία περιβάλλεται από άλω έντονα χαμηλού σήματος στις T1 και T2 βαρύτητας εικόνες και δεν εμπλουτίζεται στο σκιαγραφικό (Εικόνα 30). Σημείο τα οποίο υποδηλεί έντονα την διάγνωση είναι το “onion skin sign”, το οποίο χαρακτηρίζεται από εναλλασόμενους δακτυλίους υψηλού και χαμηλού σήματος εντός του όγκου, που σχετίζονται με την ύπαρξη στιβάδων κερατινοποιημένου υλικού ιστολογικά. Το σημείο του «στόχου» (“target appearance”) επίσης απαντάται στην επιδερμοειδή κύστη του όρχι και απεικονίζεται ως περιοχή υψηλού T1 σήματος κεντρικά εντός της βλάβης και σχετίζεται με το παράδοξα υψηλό T1 σήμα των αποτιτανώσεων [304-308]. Όταν τα απεικονιστικά ευρήματα συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης της επιδερμοειδούς κύστης, η αντιμετώπιση μπορεί να γίνει με μερική ορχεκτομή [297].

6.3.Χαρακτηρισμός της φύσης των μαζών του παραορχικού χώρου

Τα συμπαγή νεοπλάσματα του παραορχικού χώρου είναι σπάνια και πιο συχνά καλοήγη. Τα πιο συχνά είναι το λίπωμα (το οποίο εξορμάται συνήθως από τον σπερματικό τόνο), ο αδενωματοειδής όγκος και το λειομύωμα (τα οποία εξορμούνται συνήθως από την επιδιδυμίδα) και ο ινώδης ψευδοόγκος. Παρότι σπάνια, απαντώνται σε ποσοστό περίπου 3%, στα κακοήγη νεοπλάσματα του παραορχικού χώρου ανήκουν το ραβδομυοσάρκωμα, το λιποσάρκωμα, το λειομυοσάρκωμα, το κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα και το μεσοθηλίωμα [263, 309].

Ο ακριβής χαρακτηρισμός των συμπαγών νεοπλασμάτων του παραορχικού χώρου είναι εξαιρετικά σημαντικός, διότι μπορεί να αποτρέψει την ριζική ορχεκτομή και να βοηθήσει στην επιλογή συντηρητικής αντιμετώπισης, όπως είναι η παρακολούθηση, η αφαίρεση του νεοπλάσματος ή η μερική ορχεκτομή σε περιπτώσεις κακοήθειας.

Τα US ευρήματα των συμπαγών νεοπλασμάτων του παραορχικού χώρου συχνά είναι ασαφή. Η μαγνητική τομογραφία συστήνεται σαν συμπληρωματική τεχνική, με ικανοποιητικά αποτελέσματα στην εντόπιση και στον χαρακτηρισμό της φύσης των όγκων αυτών (Εικόνα 39) [239, 240, 242, 243, 245, 309]. Ο Πίνακας 7 παρουσιάζει καλοήθεις μάζες του παραορχικού χώρου, στις οποίες ο έλεγχος με mrMRI είναι χρήσιμος. Σε περιπτώσεις κακοήθειας, η εξέταση δίνει πληροφορίες που αφορούν την διηθητική συμπεριφορά του καρκινώματος, την τοπική έκταση της νόσου, καθώς και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων.



Εικόνα 39. Αδενωματοειδής όγκος του λευκού χιτώνα του όρχι, με άφθονη ίνωση. (α) T1WI σε εγκάρσιο επίπεδο απεικονίζει πολυλοβωτή αλλοίωση στον παραορχικό χώρο αριστερά (βέλος). Η βλάβη έχει παρόμοια ένταση σήματος, σε σύγκριση με το φυσιολογικό ορχικό παρέγχυμα (αστερίσκος). T2WI σε (β) εγκάρσιο και (γ) οβελιαίο επίπεδο T2 αναδεικνύουν την ετερογένεια της αλλοίωσης (βέλος), όπου απεικονίζεται κύρια με έντονα χαμηλό σήμα, εύρημα που υποδηλώνει την παρουσία ινώδους ιστού. Σημαντική υδροκήλη αριστερά (μακρύ βέλος) και φυσιολογικός όρχις (αστερίσκος).

Πίνακας 7. Καλοήθειες και κακοήθειες μάζες του παραορχικού χώρου και πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία [240, 248]

Αλλοιώσεις παραορχικού χώρου	Πότε συστήνεται η MRI	Πλεονεκτήματα MRI	MRI ευρήματα
Κύστη επιδιδυμίδας ή λευκού χιτώνα	σπάνια, μόνο σε επιπλεγμένες κύστεις	ακριβής διάγνωση	σαφή και ομαλά όρια, σήμα παρόμοιο με του ύδατος, απουσία συμπαγών τμημάτων και εμπλουτισμού
Αδενωματοειδής όγκος επιδιδυμίδας	διαφορική διάγνωση από ενδοορχική βλάβη, με περιφερική εντόπιση	παραορχική εντόπιση	σαφή και ομαλά όρια, χαμηλό σήμα στις T2WI, ήπιος ή καθυστερημένος εμπλουτισμός
Ινώδης ψευδοόγκος	συχνά ασαφή US ευρήματα	ευρήματα ενδεικτικά για την διάγνωση	χαμηλό σήμα στις T2WI, ήπιος εμπλουτισμός που παραμένει
Λίπωμα	συχνά ασαφή US ευρήματα	ευρήματα ενδεικτικά για την διάγνωση	παρόμοιο σήμα με το λίπος, απουσία εμπλουτισμού
Σάρκωμα	συμπληρωματικά με US	ευρήματα ενδεικτικά για την διάγνωση-έκταση νεοπλασματος	ασαφή όρια, ετερογενής εμπλουτισμός, περιορισμός της διάχυσης. Η παρουσία λίπους υποδηλώνει λιποσάρκωμα
Αιμαγγείωμα	ασαφή US ευρήματα	ευρήματα ενδεικτικά για την διάγνωση	έντονα υψηλό σήμα σε T2WI, περιοχές κενού σήματος (φλεβόλιθοι), προεξέχον τροφοφόρο ή απαγωγό αγγείο
Λεμφαγγείωμα	ασαφή US ευρήματα	ευρήματα ενδεικτικά για την διάγνωση-έκταση νεοπλασματος	πολυκυστική αλλοίωση
Επιθετικό αγγειομύζωμα του περινέου	ασαφή US ευρήματα	ευρήματα ενδεικτικά για την διάγνωση	υψηλό σήμα σε T2WI (μυξοειδές στρώμα), σπειροειδής (whorled) εμφάνιση
Μεσοθηλίωμα του ελυτροειδούς χιτώνα	ασαφή US ευρήματα	ευρήματα ενδεικτικά για την διάγνωση	διάχυτη πάχυνση των χιτώνων του όρχι, χαμηλό T2 σήμα, εμπλουτισμός
Βουβωνοκήλη	ασαφή US ευρήματα	αναγνωρίζει τα	επιμήκης σχηματισμός, σήμα

		περιεχόμενα του κηλικού σάκου, αναδεικνύει τις μη ψηλαφητές, συμπτωματικές κήλες	παρόμοιο με του λίπους
Πολυορχία (polyorchidism)	ασαφή US ευρήματα	ακριβής διάγνωση-επιπλοκές	ωοειδής ή στρογγύλος σχηματισμός, σήμα και εμπλουτισμός παρόμοια με του φυσιολογικού όρχι, άλως χαμηλού σήματος (λευκός χιτώνας). Σπάνια ελέγχεται το μεσαύλιο του όρχι και η επιδιδυμίδα

6.4. Τοπική σταδιοποίηση κακόηθων νεοπλασμάτων του όρχι

Εάν και η ριζική ορχεκτομή αποτελεί την θεραπεία εκλογής για τα καρκινώματα του όρχι από γεννητικά κύτταρα, σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως σε παρουσία σύγχρονων αμφοτερόπλευρων κακόηθων νεοπλασμάτων ή καρκινώματος σε μονήρη όρχι, η μερική ορχεκτομή μπορεί να προταθεί [297]. Σε ασθενείς υποψήφιους για μερική ορχεκτομή, η ακριβής εκτίμηση της τοπικής έκτασης της νόσου είναι εξαιρετικά σημαντική. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο προεγχειρητικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής [239-240, 244, 257, 263, 268, 279, 280, 287, 290, 291]. Η ακρίβεια της τεχνικής στην εκτίμηση της τοπικής έκτασης του καρκινώματος του όρχι αναφέρεται 92.8% [268]. Η μαγνητική τομογραφία παρέχει πολύτιμες πληροφορίες που αφορούν τις διαστάσεις του νεοπλάσματος, την πιθανή διήθηση του μεσαυλίου του όρχι, την διήθηση του λευκού χιτώνα και την επέκταση-διήθηση του παραορχικού χώρου (Εικόνα 36) ή/και του σπερματικού πόρου. Η παρουσία ψευδοκάψας η οποία ελέγχεται σαν άλως χαμηλού T2 σήματος γύρω από το νεόπλασμα και η οποία εκτιμάται ικανοποιητικά με την MRI, θεωρείται ως σημείο βοηθητικό για την εκπαρηκνιση του νεοπλάσματος [239-242, 268].

6.5. Οξύ όσχεο

Η διερεύνηση των ασθενών με οξύ όσχεο γίνεται κατά κανόνα με τον συμβατικό υπερηχογραφικό έλεγχο, εξέταση ακριβή στην διάκριση μεταξύ παθολογικών καταστάσεων οι οποίες χρήζουν άμεσης χειρουργικής επέμβασης, όπως η συστροφή του όρχι και οντοτήτων οι οποίες χρειάζονται συντηρητική αντιμετώπιση, όπως η οξεία επιδιδυμοορχίτιδα. Η μαγνητική τομογραφία σε ασθενείς με οξύ όσχεο χρειάζεται σπάνια, κύρια σε περιπτώσεις ασαφών US ευρημάτων [239-240, 256, 258].

Η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία αποτελεί χρήσιμη, συμπληρωματική τεχνική για την διάγνωση της συστροφής του όρχι, επιβεβαιώνοντας τα US ευρήματα και βοηθώντας στην επιλογή της χειρουργικής αντιμετώπισης. Ο δυναμικός έλεγχος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού είναι εξαιρετικά ακριβής στον χαρακτηρισμό της συστροφής του όρχι, αναδεικνύοντας μείωση ή απουσία ενδοορχικής αιμάτωσης [256, 310, 311]. Η συνύπαρξη παθολογικού T2 σήματος στον όρχι, συνηγορεί υπέρ αιμορραγικής νέκρωσης, με αποτέλεσμα ο ασθενής να χρήζει ορχεκτομής. Αντίθετα, εάν το T2 σήμα του συστραφέντος όρχι είναι φυσιολογικό, η αντιμετώπιση γίνεται με ορχεοπηξία [310]. Σε περιπτώσεις που δεν μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια σκιαγραφικό, η μείωση του ADC στον συστραφέντα όρχι, βοηθά στην σωστή διάγνωση [256, 269].

Η τεχνική βοηθά επίσης στην διάγνωση της ατελούς ή καθυστερημένης συστροφής του όρχι, όπου τόσο τα κλινικά όσο και τα US ευρήματα συχνά είναι ασαφή [248, 250, 312]. Ο MRI έλεγχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν συμπληρωματικό εργαλείο για την εκτίμηση επιπτεπλεγμένων φλεγμονών του οσχέου, την διάγνωση του αποστήματος, τον σαφή καθορισμό της έκτασης της γάγγραινας Fournier καθώς και για την χαρτογράφηση συριγγίων στην περιοχή του οσχέου [239-241, 245, 295].

Στα μειονεκτήματα της τεχνικής θα πρέπει να αναφερθεί η μη διαθεσιμότητα του μαγνήτη σε επείγουσα βάση, το υψηλό κόστος, η μεγάλη διάρκεια της εξέτασης και η ανάγκη χορήγησης αναισθησίας στα παιδιά [239-240].

6.6. Τραύμα

Η μαγνητική τομογραφία του οσχέου είναι απαραίτητη σπάνια σε περιπτώσεις τραύματος, καθώς ο συμβατικός US έλεγχος είναι συχνά διαγνωστικός. Η τεχνική όμως αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο, όταν τα US ευρήματα είναι μη διαγνωστικά [239, 240, 313]. Ο σαφής χαρακτηρισμός του τύπου της κάκωσης του οσχέου είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τον σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Πλεονέκτημα της τεχνικής αποτελεί η ακρίβεια στην ανάδειξη του λευκού χιτώνα του όρχι στις T2 βαρύτητας εικόνες, επιτρέποντας την εκτίμηση της διακοπής της συνέχειας αυτού σε περιπτώσεις ρήξης του όρχι. Ο έλεγχος με μαγνητική τομογραφία βοηθά επίσης στην διάκριση μεταξύ ενδοορχικού αιματώματος και καρκινώματος του όρχι, δεδομένου ότι τα κακοήγη νεοπλασμάτα του όρχι αναδεικνύονται σαν τυχαίο εύρημα κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο σε ποσοστό 15% των ανδρών με ιστορικό τραυματισμού. Κύριο διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο σε αυτές τις περιπτώσεις αποτελεί η απουσία εμπλουτισμού στο σκιαγραφικό, η οποία συνηγορεί υπέρ της διάγνωσης του αιματώματος (Εικόνα 33). Επιπλέον, το μεγάλο πεδίο σάρωσης στον MRI έλεγχο βοηθά σημαντικά στην εκτίμηση εκτεταμένου τραύματος καθώς και σε περιπτώσεις μετατραυματικής μετατόπισης του όρχι [239, 240, 245, 248, 250, 253, 258, 313, 314].

6.7. Κρυπορχία

Η μαγνητική τομογραφία συστήνεται για την ανάδειξη και την εντόπιση του έκτοπου όρχι σε άνδρες με κρυπορχία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ενδοκοιλιακού όρχι, όταν τα υπερηχογραφικά ευρήματα είναι μη διαγνωστικά [239-241, 243, 315, 316]. Η εξέταση είναι επίσης χρήσιμη για την διάκριση μεταξύ έκτοπου όρχι και αγενεσίας. Οι ακολουθίες διάχυσης δίνουν επιπλέον πληροφορίες σχετικά με την βιωσιμότητα του έκτοπου όρχι, καθώς το χαμηλό σήμα σε αυτές σχετίζεται περισσότερο με νέκρωση του όρχι [281, 282, 317].

Στον Πίνακα 8 αναφέρονται οι κύριες κλινικές ενδείξεις του ελέγχου με πολυπαραμετρική τομογραφία του οσχέου.

Πίνακας 8. Κλινικές ενδείξεις mpMRI οσχέου.

Κλινικές ενδείξεις	Πότε διενεργείται η μαγνητική τομογραφία του οσχέου	MRI πρωτόκολλο
Εντοπισμός βλάβης: διάκριση μεταξύ ενδοορχικών και παραορχικών βλαβών	Σπάνια: διαφορική διάγνωση μεταξύ παραορχικών αλλοιώσεων που εξορμούνται από τους χιτώνες του όρχι και ενδοορχικών αλλοιώσεων με περιφερική εντόπιση	T2WI σε τρία επίπεδα
Χαρακτηρισμός ενδοορχικής βλάβης: καλοήθης vs κακοήθης	ασαφή, μη διαφοροδιαγνωστικά ευρήματα US	T1WI, T2WI, DWI, DCE-MRI
Διάκριση μεταξύ νεοπλασμάτων του όρχι από γεννητικά κύτταρα από νεοπλάσματα από μη γεννητικά κύτταρα	υπό έρευνα	T1WI, T2WI, DWI, DCE-MRI
Διάκριση σεμινώματος από μη σεμινωματώδη όγκο	όταν η χημειοθεραπεία προηγείται της ορχεκτομής (ασθενείς με εκτεταμένη μεταστατική νόσο)	T1W, T2W, DWI, DCE-MRI
Χαρακτηρισμός παραορχικής βλάβης: καλοήθης vs κακοήθης	ασαφή, μη διαφοροδιαγνωστικά ευρήματα US	T1WI, T2WI, DWI, DCE-MRI, + T2WI σε 3 επίπεδα
Τοπική σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων του όρχι από γεννητικά κύτταρα	ασθενείς υποψήφιοι για μερική ορχεκτομή	T1WI, T2WI, DWI, DCE-MRI, + T2WI σε 3 επίπεδα
Οξύ όσχεο	σπάνια: μη διαγνωστικά US ευρήματα, ατελή ή καθυστερημένη συστροφή	T1W, T2W, DWI, DCE-MRI
Τραύμα οσχέου	ασαφή US ευρήματα	T1W, T2WI σε τρία επίπεδα, DCE-MRI
Κρυπορχία	ασαφή US ευρήματα	T1WI, T2WI με καταπίεση του λίπους σε εγκάρσιο και μετωπιαίο επίπεδο, DWI (υπό έρευνα). Σε περιπτώσεις ενδοκοιλιακού όρχι, η εξέταση θα πρέπει να εκτείνεται έως τον κάτω πόλο των νεφρών

Δ. ΑΚΟΛΟΥΘΙΕΣ ΤΑΝΥΣΤΗ ΔΙΑΧΥΣΗΣ (DIFFUSION TENSOR IMAGING)

1. Εισαγωγή – τεχνικές παράμετροι

Η επίδραση της διάχυσης στην εικόνα εξαρτάται από την διεύθυνση εφαρμογής των πηνίων διάχυσης. Όταν η διάχυση ενός ιστού εμφανίζεται εξίσου προς όλες τις κατευθύνσεις η διάχυση ονομάζεται ισοτροπική ενώ όταν εμφανίζεται πιο συχνά προς κάποια κατεύθυνση ονομάζεται ανισοτροπική. Στις περιπτώσεις που από την τεχνική DWI απαιτούνται πληροφορίες για το βαθμό που εμφανίζεται η διάχυση σε κάθε διεύθυνση (οι οποίες δίνουν εικόνα της οργάνωσης ενός ιστού), η τεχνική ονομάζεται απεικόνιση τανυστών διάχυσης DTI (Diffusion Tensor Imaging), λόγω της αναπαράστασης της διάχυσης μέσω τρισδιάστατων ελλειψοειδών χώρων διάχυσης. Με τον τρόπο αυτό δίνεται μια αναπαράσταση του χώρου μέσα στον οποίο είναι το πιθανότερο να βρεθεί ένα μόριο νερού που εκτελεί κίνηση Brown. Αν το μόριο, είναι εξίσου πιθανό να κινηθεί προς οποιαδήποτε κατεύθυνση, τότε η διάχυση είναι ισοτροπική και το ελλειψοειδές είναι μια σφαίρα. Αν η διάχυση παρεμποδίζεται σε κάποιες διευθύνσεις τότε το ελλειψοειδές είναι επίμηκες με το μεγαλύτερο άξονά του να αντιστοιχεί στην διεύθυνση κατά την οποία η διάχυση δεν παρεμποδίζεται. Μαθηματικά, για τον πλήρη χαρακτηρισμό της ανισοτροπικής διάχυσης χρειάζονται τουλάχιστον 6 διευθύνσεις - οι τρεις ορθογωνιακοί άξονες και οι διαγώνιοί τους. Οι πολλαπλές μετρήσεις διάχυσης στο DTI μπορεί να παρουσιαστούν είτε σαν χάρτης ανισοτροπίας (Anisotropy Map) είτε σαν χάρτης με χρωματική κωδικοποίηση του προσανατολισμού των δεσμίδων (Color - Coded Orientation Map). Τέλος, εάν ορίσουμε ένα σημείο εκκίνησης και ακολουθήσουμε την κυρίαρχη διεύθυνση κίνησης του νερού, όπως αυτή παρουσιάζεται από το μεγαλύτερο άξονα του ελλειψοειδούς, είναι δυνατή η πραγματοποίηση δεσμιδογραφίας (Tractography) [318-320].

Το DTI μπορεί να μετρήσει τον βαθμό του περιορισμού των μορίων του νερού στην κίνηση της διάχυσης, υπολογίζοντας το ADC, αλλά μπορεί επίσης να αξιολογήσει τη διαφορετική κατεύθυνση διάχυσης, η οποία ποσοτικοποιείται με την κλασματική ανισοτροπία (Fractional Anisotropy-FA).

Το FA εκφράζεται ως αριθμητική τιμή μεταξύ 0 και 1. Η τιμή 0 σημαίνει ότι η διάχυση είναι ισότροπη, επομένως, είναι ομοιόμορφη προς όλες τις κατευθύνσεις. Οι ιστοί με τυχαία και λιγότερο οργανωμένη μικροδομή, όπως τα περισσότερα υγρά, συμπεριλαμβανομένου του ΕΝΥ, παρουσιάζουν ισότροπη διάχυση και χαμηλή FA. Η τιμή 1 σημαίνει ότι η διάχυση συμβαίνει μόνο σε έναν άξονα και είναι πλήρως περιορισμένη σε όλες τις άλλες κατευθύνσεις. Οι ιστοί με μια ειδικά προσανατολισμένη οργάνωση, όπως η λευκή ουσία έχουν ανισότροπη συμπεριφορά και υψηλή FA [318-320].

Η μοριακή διάχυση είναι μια τρισδιάστατη διαδικασία και η κινητικότητα σε καλά οργανωμένους ιστούς μπορεί να είναι ανισότροπη, με διαφορετικές πιθανότητες προς κάθε κατεύθυνση. Με την απεικόνιση τανυστή διάχυσης (DTI), που βασίστηκε στο DWI, τα φαινόμενα ανισοτροπίας διάχυσης μπορούν να προκληθούν, να χαρακτηριστούν και να διερευνηθούν παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες για τη δομική ακεραιότητα του ιστού και τις μικροδομικές αλλαγές [318-320].

Με τις ακολουθίες του τανυστή διάχυσης (DTI) οι επιδράσεις διάχυσης της ανισοτροπίας (diffusion anisotropy effects) μπορούν να εκτιμηθούν παρέχοντας πληροφορίες για την μικροϋφή των ιστών και την παθολοφυσιολογία [319-325].

Με αυτή τη μέθοδο μετρώνται και ο συντελεστής διάχυσης (ΣΔ, ADC) και η κλασματική ανισοτροπία (FA), αντανakλώντας τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά και τις παθολογικές μεταβολές στο μικροσκοπικό επίπεδο. Ο ΣΔ (ADC) σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την κυτταρική πυκνότητα, ενώ ο βαθμός της ανισοτροπίας καθορίζεται από την κλασματική ανισοτροπία (FA) [319-324].

2. Ακολουθίες τανυστή διάχυσης και κλινικές εφαρμογές

Οι κύριες κλινικές εφαρμογές του DTI περιλαμβάνουν την απεικόνιση του ΚΝΣ και του μυοσκελετικού συστήματος [321, 326-332].

Οι πρώτες επιστημονικές έρευνες για το DTI ξεκίνησαν τη δεκαετία του 1990. Συγκεκριμένα στις αρχές του 1992 στο Ηνωμένο Βασίλειο ελήφθησαν οι πρώτες εικόνες τρακτογραφίας που καταδείκνυαν τις πολυδιάστατες κατευθυντικές πληροφορίες των καμπυλωτών νευρικών οδών στον εγκέφαλο από τον Filler και τους συν. Σε επιστημονικό επίπεδο οι πρώτες εικόνες του

DTI δημοσιεύθηκαν στο ετήσιο ιατρικό συνέδριο της Εταιρείας Μαγνητικού Συντονισμού στο Βερολίνο τον Αύγουστο του 1992 [328]

Η απεικόνιση του τανυστή διάχυσης (DTI) έχει χρησιμοποιηθεί αρχικά για την εξέταση του ΚΝΣ και συγκεκριμένα για τη μέτρηση της μικροδομικής ακεραιότητας της λευκής ουσίας σε νευρολογικές νόσους, όπως και για την εκτίμηση (οπτικοποίηση) των συνδέσεων των ινών του εγκεφάλου (Brain fiber connections) μέσω της τρακτογραφίας [326, 327]. Πολλοί ποσοτικοί δείκτες θα μπορούσαν να προκύψουν από μια ακολουθία DTI, όπως η κλασματική ανισοτροπία (FA), η ακτινική διάχυση (radial diffusivity RD), η αξονική διάχυση (axial diffusivity AD) και η μέση διάχυση (mean diffusivity MD).

Η FA μετρά την κατευθυντικότητα της τυχαίας κίνησης του νερού και χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της διάταξης των νευρικών ινών, την αξονική ακεραιότητα και τον βαθμό μυελίνωσης των νευραξόνων. Στην κλινική πράξη ο δείκτης κλασματικής ανισοτροπίας (FA) εκτιμά την μικροδομική ακεραιότητα σε εγκεφαλικούς ιστούς, ιδιαίτερα αυτούς με συγκεκριμένο προσανατολισμό, όπως η λευκή ουσία και οι νευρικές ίνες.

Η μέση διάχυση (MD) εκτιμά το μέγεθος της διάχυσης του νερού και χρησιμοποιείται για τον έλεγχο των μικροδομικών αλλοιώσεων στη φαιά και στη λευκή ουσία του εγκεφάλου και σε ευρείες κυτταρικές βλάβες συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος και της νέκρωσης.

Η αξονική διάχυση (AD) μετρά το μέγεθος διάχυσης κατά μήκος του κύριου άξονα, ενώ η ακτινική διάχυση RD μελετά το μέγεθος της εγκάρσιας διάχυσης. Σε μελέτες εγκεφάλων ζώων, η αυξημένη RD φαίνεται να περιγράφει την παθολογία της μυελίνης, ενώ η μειωμένη AD η οποία θεωρείται γενικά δείκτης ακεραιότητας νευραξόνων υποδηλώνει οξεία διάχυτη αξονική βλάβη (τραυματισμό) αλλά δεν συσχετίζεται με τη χρόνια αξονική βλάβη [326, 327].

Διάφορες μελέτες έχουν περιγράψει τη χρησιμότητα του DTI ως ισχυρό βιοδείκτη για την παρακολούθηση διάφορων νευρολογικών νόσων. Η ακολουθία αυτή έχει μελετηθεί και χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την παρακολούθηση της έκβασης ασθενών με τραυματική εγκεφαλική βλάβη, εγκεφαλική αιμορραγία, ισχαιμικό έμφρακτο, σε όγκους του εγκεφάλου, αλλά και σε αξιολόγηση νευροεκφυλιστικών διαταραχών όπως νόσος του Parkinson, Alzheimer και επιληψία [318-321, 326-327].

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση αναδείχθηκε η χρησιμότητα της ακολουθίας DTI στη διάγνωση της νόσου του Parkinson, στη συσχέτιση με τη συμπτωματολογία και στην διαφορική διάγνωση των διάφορων μορφών αυτής. Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης αναδεικνύουν ότι η DTI αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο δείκτη για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και για την διαχείριση των ασθενών στη κάθε μέρα κλινική πράξη. Συγκεκριμένα αναδείχθηκε ότι ο δείκτης ανισοτροπίας FA μεταβάλλεται στα πρώιμα στάδια της νόσου, καθώς παρατηρείται αύξηση του FA στους κροταφικούς λοβούς στους ασθενείς αυτούς [327]

Οι εφαρμογές του DTI επεκτείνονται και σε άλλα όργανα, όπως ο μαστός [322], το μυοσκελετικό σύστημα, οι ενδοκοιλιακές δομές - ουρογεννητικό σύστημα που περιλαμβάνουν τους νεφρούς και τον προστάτη, το ήπαρ, το πάγκρεας, το πυελικό έδαφος και το όσχεο [333-348].

Σχετικά πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει τη χρησιμότητα της μεθόδου στην διάγνωση και στη παρακολούθηση νόσων του ήπατος-χοληφόρων, των νεφρών [335-338, 344-347] και συστηματικών-μεταβολικών νοσημάτων [344].

Τα τελευταία χρόνια η DTI χρησιμοποιείται για την εκτίμηση νοσολογικών οντοτήτων, σε διάφορα όργανα, όπως οι νεφροί. Σε μια μελέτη ασθενείς με ΧΝΝ υποβλήθηκαν σε MRI εγκεφάλου με σκοπό να εκτιμηθούν μεταξύ άλλων οι μικροδομικές αλλαγές με τη χρήση του DTI. Οι δείκτες της νεφρικής λειτουργίας που χρησιμοποιήθηκαν συσχετίστηκαν με αλλαγές στον εγκέφαλο της μαγνητικής τομογραφίας και υπήρξε μεγαλύτερη επίδραση των βιοδεικτών της νεφρικής λειτουργίας στις νευρολογικές παθολογίες και στις μικροδομικές αλλαγές του εγκεφάλου, υποδηλώνοντας ότι οι νευρολογικές διαταραχές μπορεί να είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας στη ΧΝΝ. Στη μελέτη αυτή μετρήθηκαν οι παράμετροι του DTI, FA και MD, όπου ο FA ήταν μειωμένος στον μετωπιαίο, βρεγματικό και κροταφικό λοβό ($p < 0.05$). Ο MD ήταν σημαντικά αυξημένος στη φαιά και λευκή ουσία του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΧΝΝ, ενώ η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι ο FA στην λευκή ουσία ήταν μειωμένος, ενώ ο MD ήταν αυξημένος στη φαιά και λευκή ουσία σε ολόκληρο τον εγκέφαλο ($p < 0.05$) [345].

Σε μία πιλοτική μελέτη αξιολογήθηκε ποσοτικά η μικροδομή των νεφρών με MRI με τις ακολουθίες του τανυστή διάχυσης (DTI) καθώς και της εναπόθεσης σιδήρου (T2*) σε μια ομάδα παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία (sickle cell disease SCD) σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

Ο χάρτης FA για τον υγιή πληθυσμό της μελέτης ανέδειξε περιοχές του μυελού των νεφρών με υψηλές τιμές FA ($FA > 0.3$) που αντιπροσωπεύουν φυσιολογικές νεφρικές πυραμίδες με ακτινικά ευθυγραμμισμένα σωληνάρια και αγγεία, ενώ στους ασθενείς της ομάδας με δρεπανοκυτταρική αναιμία οι τιμές του FA ήταν εμφανώς μειωμένες. Συγκεκριμένα η μέση FA σε ασθενείς με SCD ήταν σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου, ($0,23 \pm 0,02$ έναντι $0,30 \pm 0,03$, $p = 0,0001$) τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά και τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν ότι με τις ακολουθίες DTI είναι δυνατό να ανιχνευθούν σημεία χρόνιας νεφρικής νόσου, με την ανίχνευση πρώιμων αλλαγών στη μικροδομή των νεφρών [346].

Άλλη, πρόσφατη μελέτη, ανάδειξε τη χρησιμότητα της DTI στον έλεγχο των νεφρών σε διαβητικούς ασθενείς (ΣΔ). Στη μελέτη αυτή ο στόχος ήταν να προσδιοριστούν οι αλλαγές σε νεφρική οξυγόνωση με τη μέθοδο BOLD (ακολουθία της μαγνητικής τομογραφίας που εξαρτάται από το επίπεδο οξυγόνου του αίματος και η οποία παρέχει λειτουργικές πληροφορίες σχετικά με την οξυγόνωση του νεφρικού ιστού σε διάφορες παθοφυσιολογικές καταστάσεις), αλλά και να εκτιμηθούν οι μικροδομικές αλλαγές με τη μέθοδο DTI σε ασθενείς με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και διαβητική νεφρική νόσο σε μαγνητικό πεδίο 3T. Στη μελέτη αυτή ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και φυσιολογικοί της ομάδας ελέγχου υποβλήθηκαν σε εργαστηριακό έλεγχο και MRI νεφρών και μετρήθηκαν ο δείκτης κλασματικής ανισοτροπίας (FA), ο συντελεστής διάχυσης (ADC) και τα δεδομένα της R2* ακολουθίας (η οποία είναι η αντίστροφη της T2* ακολουθίας και είναι ανάλογη της περιεκτικότητας των ιστών σε σίδηρο) και συσχετίστηκαν οι παράμετροι της μαγνητικής τομογραφίας με τους δείκτες της νεφρικής λειτουργίας.

Οι τιμές R2* και FA σε ασθενείς με ΣΔ έδειξαν σημαντικές διαφορές από αυτές στους φυσιολογικούς ασθενείς και συγκεκριμένα ο δείκτης κλασματικής ανισοτροπίας ήταν μειωμένος. Η μείωση του FA φαίνεται να εξηγείται από το γεγονός ότι οι παθοφυσιολογικές αλλαγές στη νεφρική νόσο

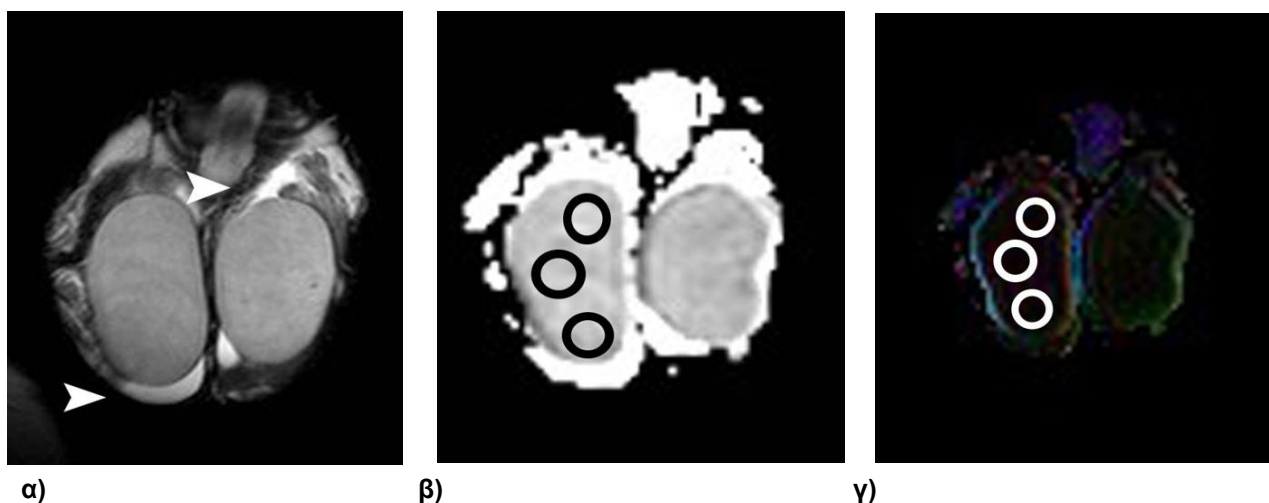
σε ασθενείς με ΣΔ περιλαμβάνουν την σπειραματοσκλήρωση (glomerulosclerosis), την διάμεση ίνωση, τον σωληναριακό τραυματισμό και τη φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση, τα οποία φαίνεται να μεταβάλλουν την ανισοτροπία των καλά ευθυγραμμισμένων σπειραματικών σωληναρίων. Οι διαβητικοί ασθενείς είχαν ελαφρώς χαμηλότερα ADC του φλοιού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και οι ασθενείς με ΣΔ και με μέτρια μειωμένο eGFR είχαν υψηλότερα μυελικά ADC από τις άλλες ομάδες. Ο λόγος βασιζόταν στην πιθανότητα ότι οι διαβητικοί ασθενείς είχαν υψηλότερο ιξώδες αίματος από τους φυσιολογικούς και η διαταραχή της αρχικά κανονικά διατεταγμένης μικροδομής στον νεφρικό μυελό δεν μπορούσε πλέον να περιορίσει την ελεύθερη διάχυση των μορίων του νερού. Συμπερασματικά η μελέτη αυτή ανέδειξε ότι οι ακολουθίες DTI και BOLD είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας μέσω του επιπέδου οξυγόνωσης, της μοριακής κίνησης του νερού και των μικροδομικών αλλοιώσεων σε ασθενείς με ΣΔ [347].

Τέλος η ακολουθία τανυστή διάχυσης φαίνεται να έχει πολλές εφαρμογές στην μελέτη του προστατικού αδένου. Σε μια μελέτη που είχε ως σκοπό την εκτίμηση της χρησιμότητας του DTI στην διαφορική διάγνωση του καρκίνου του προστάτη από καλοήγη υπερπλασία (ΚΥΠ) σε μαγνητικό τομογράφο 3T. Συμπεριλήφθηκαν 57 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε MRI προστάτη αδένου και έπειτα ακολούθησε χειρουργική επέμβαση. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η μέση τιμή του ADC και του FA ήταν $0.77 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και 0.35, αντίστοιχα για τους ασθενείς με προστατικό καρκίνο, ενώ οι τιμές των δεικτών αυτών σε ασθενείς με ΚΥΠ ήταν $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και 0.26 αντίστοιχα για αυτούς με την υπερπλασία του στρώματος (stromal hyperplasia foci) όπως $1.59 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ και 0.21, αντίστοιχα για αυτούς με την υπερτροφία του αδένου (glandular hyperplasia foci). Οι τιμές αυτές φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά, ευρήματα που αναδεικνύουν ότι η DTI είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση του καρκίνου του προστάτη από την καλοήγη υπερτροφία αν και ο συντελεστής διάχυσης (ADC) αποδείχθηκε ότι είναι πιο ακριβής διαγνωστικά συγκριτικά με τον FA [348].

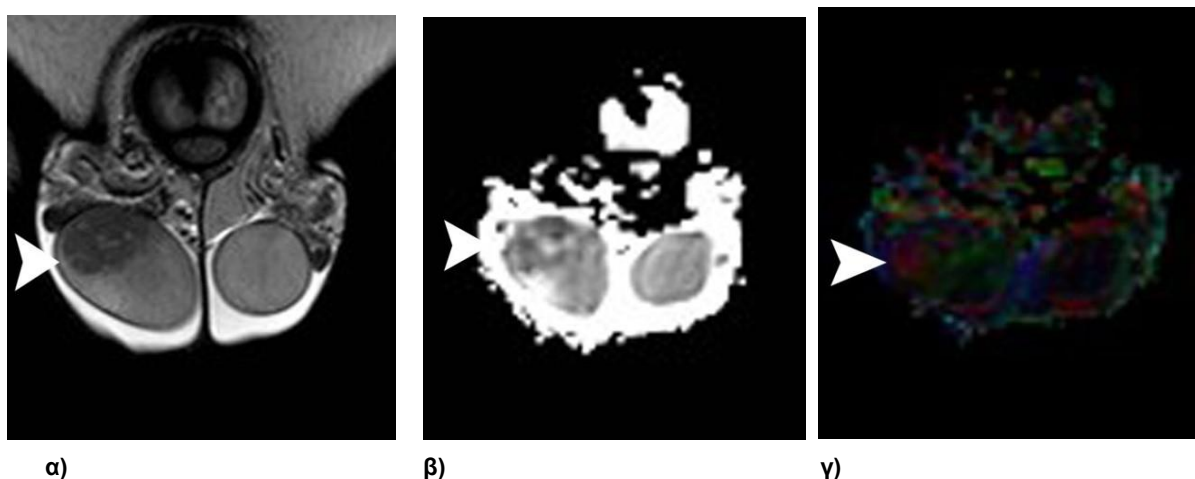
3. Ακολουθίες τανυστή διάχυσης και όρχις

Διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει την χρησιμότητα του DTI στην απεικόνιση του όρχι [343, 349, 350, 351].

Ο φυσιολογικός όρχις αναμένεται να παρουσιάζει υψηλή ανισοτροπία, λόγω των ακτινικά προσανατολισμένων (radially oriented) δομών του όρχεως, όπως τα σπερματικά σωληνάκια, τα διαφράγματα και τα αγγεία (Εικόνα 40). Ωστόσο, με βάση τις πρόσφατες δημοσιεύσεις, ο φυσιολογικός όρχις έχει σχεδόν ισότροπο μοτίβο διάχυσης, με FA 0.11 σε μαγνητικό τομογράφο 1.5 T και 0.06 σε μαγνητικό τομογράφο 3.0 T [343]. Η υψηλή συγκέντρωση σπερματοζωαρίων και το υψηλό ιξώδες του σπερματικού υγρού λειτουργούν ως εμπόδια που περιορίζουν τη μοριακή κίνηση προς ορισμένες κατευθύνσεις, με αποτέλεσμα τη χαμηλή ανισοτροπία του φυσιολογικού όρχεως. Μια άλλη εξήγηση σχετίζεται με τη μικρή διάμετρο (150-300 μm) των κανονικών σπερματικών σωληναρίων, η οποία είναι πάνω από το ανώτερο χωρικό όριο (18-20 μm) για την ανίχνευση δομικών ανισοτροπιών και της εξαιρετικά πολύπλοκης και ακανόνιστης διαμόρφωσής τους [343, 349].



Εικόνα 40: Φυσιολογικά ευρήματα MRI οσχέου σε 24χρονο άνδρα. (α) Στεφανιαία T2WI ακολουθία αναδεικνύει φυσιολογικούς όρχεις και μικρή υδροκήλη άμφω (κεφαλές βέλους, το οποίο αποτελεί φυσιολογικό εύρημα). (β) Χάρτης ADC και (γ) χάρτης FA σε στεφανιαίο επίπεδο αναδεικνύουν την τοποθέτηση του σημείου ενδιαφέροντος (ROI) στον δεξιό όρχι. Το ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) στον άνω, μεσότητα και στον κάτω πόλο του δεξιού και του αριστερού όρχι βρέθηκε 1.13, 1.1, 1.07 και 1.05, 1.08, 1.02 αντίστοιχα, ενώ οι μετρήσεις του FA είναι στον άνω, μεσότητα και στον κάτω πόλο του δεξιού και του αριστερού όρχι ήταν 0.06, 0.06, 0.05 και 0.09, 0.10, 0.08, αντίστοιχα.

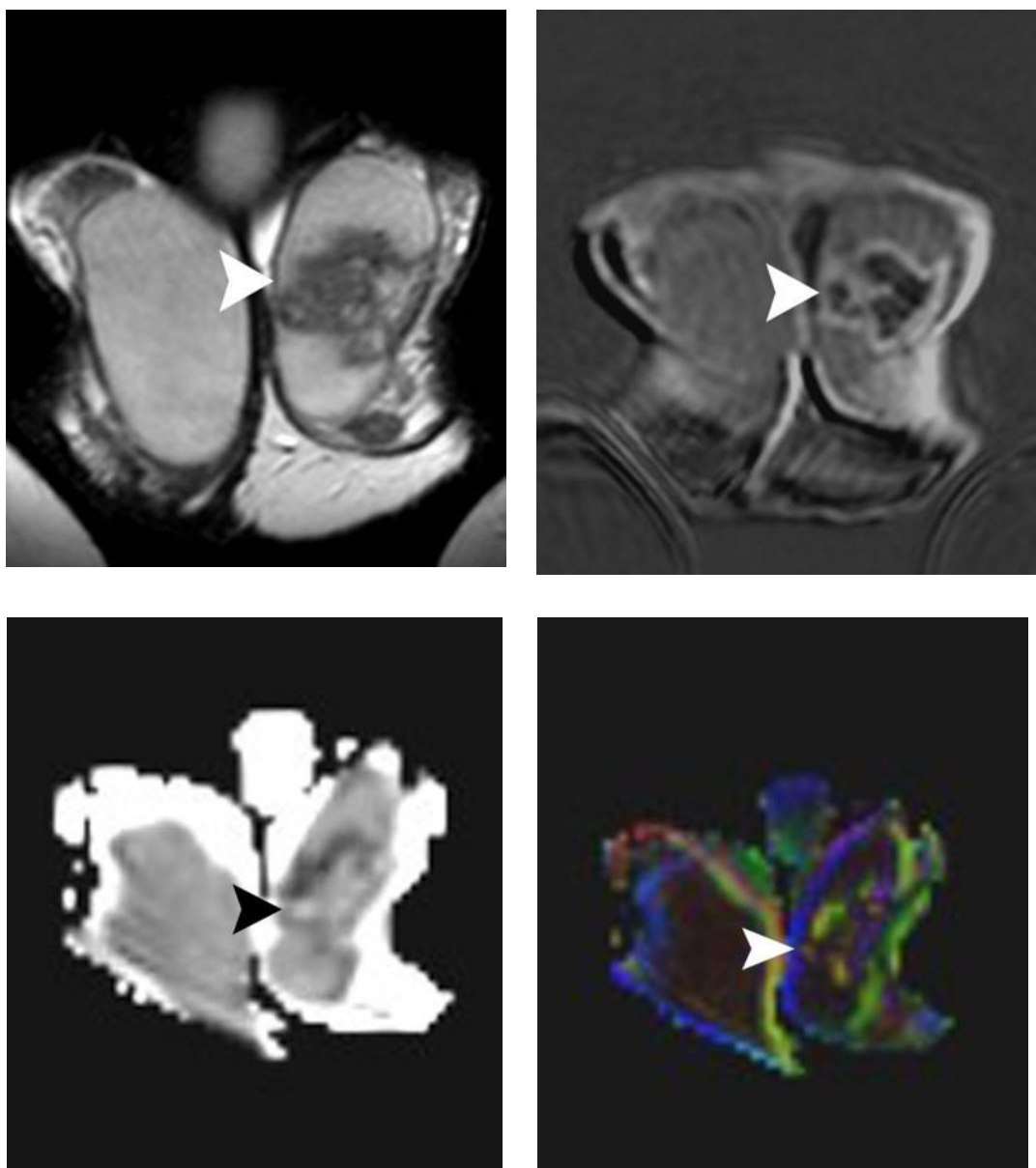


Εικόνα 41. Σεμίνωμα δεξιού όρχι. (α) T2WI σε στεφανιαίο επίπεδο, όπου ελέγχεται ενδοορχική αλλοίωση στον άνω πόλο του δεξιού όρχι (κεφαλή βέλους). Μικρή υδροκήλη ελέγχεται άμφω, κάτι το οποίο αποτελεί φυσιολογικό εύρημα (β) χάρτης ADC και FA (γ). Οι τιμές του ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) και του FA για το σεμίνωμα του όρχι ήταν 0.70 και 0.20, αντίστοιχα (κεφαλές βέλους).

Μια προηγούμενη μελέτη είχε ως σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της τεχνικής του τανυστή διάχυσης (DTI), με την μέτρηση των τιμών του συντελεστή διάχυσης (ADC) και του δείκτη της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) στον χαρακτηρισμό της παθολογίας των όρχεων. Στην μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 56 άνδρες, με φυσιολογικούς όρχεις που υποβλήθηκαν σε mpMRI του οσχέου, σε μαγνητικό τομογράφο 1.5 T. Η στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των τιμών του ADC και του FA μεταξύ του άνω, μέσου και κάτω τριτημορίου του φυσιολογικού όρχι και μεταξύ των αμφοτερόπλευρων τριτημορίων των όρχεων. Επίσης στη μελέτη αυτή έγινε συγκριτικός έλεγχος στις τιμές του ADC και του FA μεταξύ του φυσιολογικού όρχι και καλοήθων αλλά και κακοήθων βλαβών των όρχεων. Τα αποτελέσματα δεν ανέδειξαν σημαντικές διαφορές στις τιμές του ADC και του FA σε φυσιολογικούς όρχεις μεταξύ του άνω, του μέσου και του κατώτερου τριτημορίου αυτών, ούτε και μεταξύ των τριτημορίων των ετερόπλευρων όρχεων. Η μελέτη επίσης περιλάμβανε επτά ασθενείς (n=7) με κακοήθεις όγκους, οι οποίοι ήταν όλοι από γεννητικά κύτταρα (4 σεμινώματα και 3 μη σεμινωματώδεις όγκοι) και δέκα ασθενείς (n=10) με καλοήθεις παθήσεις του οσχέου, όπως οξεία ορχίτιδα και μια περίπτωση με τμηματικό έμφρακτο του όρχι. Η μέση τιμή του ADC στα κακοήθη νεοπλασμάτα ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με τις τιμές του ADC στις καλοήθεις αλλοιώσεις και στον φυσιολογικό όρχι. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του ADC μεταξύ των φυσιολογικών όρχεων και των όρχεων με

καλοήθεις αλλοιώσεις ($p=0.727$), ενώ στις κακοήθεις βλάβες το ADC ήταν χαμηλότερο συγκριτικά με το ADC των όρχεων της ομάδας ελέγχου ($p=0.006$), όπως και με αυτό των καλοήθων αλλοιώσεων ($p=0.006$).

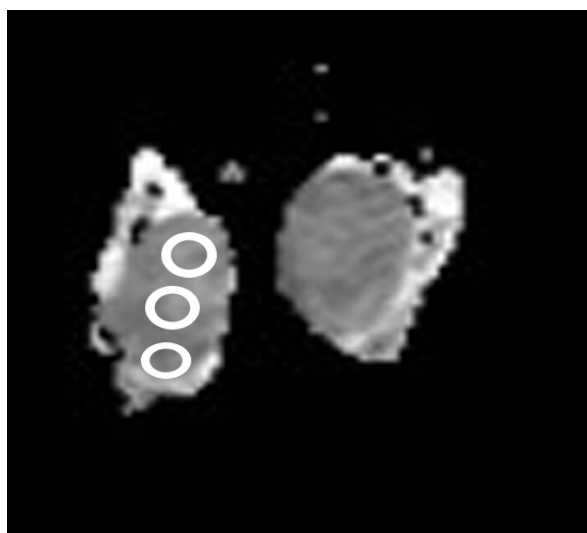
Η στατιστική ανάλυση επίσης έδειξε σημαντική διαφορά στις τιμές του FA στις κακοήθεις αλλοιώσεις και στους φυσιολογικούς όρχεις της ομάδας ελέγχου ($p=0.001$), όπως και στις καλοήθεις αλλοιώσεις και στους άνδρες της ομάδας ελέγχου ($p<0.001$). Ο FA ήταν σημαντικά υψηλότερος στις νεοπλασίες του ορχικού παρεγχύματος συγκριτικά με τον φυσιολογικό όρχι, χωρίς ωστόσο να αναδειχθούν σημαντικές διαφορές στις τιμές του FA μεταξύ των καλοήθων αλλοιώσεων και των κακοήθων νεοπλασμάτων του όρχι ($p=0.221$). Αυτή η μελέτη ανάδειξε ότι η ακολουθία DTI μπορεί να είναι μια πολύ χρήσιμη και αποτελεσματική τεχνική στην εκτίμηση της παθολογίας του οσχέου, καθώς τόσο ο ADC όσο και ο FA διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των φυσιολογικών όρχεων και των όρχεων με παθολογικές οντότητες, αν και ο FA δεν ανέδειξε σημαντική διαγνωστική αξία στην διαφορική διάγνωση αυτών συγκριτικά με τον ADC [343]. Η αύξηση του αριθμού των νεοπλασματικών κυττάρων, η αυξημένη ποσότητα κυτταρικών μεμβρανών -ενδοκυτταρικού ιζώδους και η ελάττωση του εξωκυττάριου χώρου, μπορούν να εξηγήσουν την αύξηση του FA στους ενδοορχικούς όγκους [290, 343].



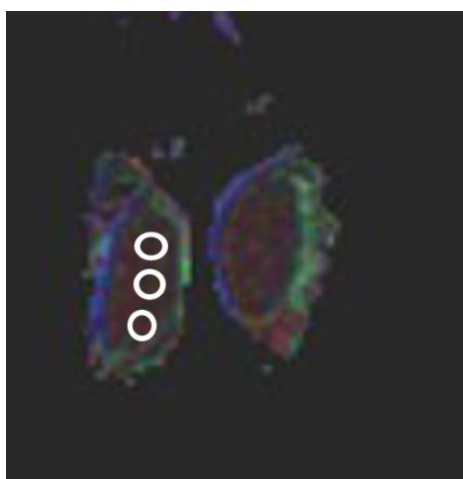
Εικόνα 42. Τμηματικό έμφρακτο αριστερού όρχι. Ο ασθενής ανέφερε ασαφή άλγος στο όσχεο, ιστορικό τραύματος προ 7 ετών και πρόσφατο ιστορικό ορχεοεπιδιδυμίτιδας σύστοιχα. (α) T2WI σε μετωπιαίο επίπεδο και (β) αφαιρετικό DCE επίπεδο αναδεικνύουν ετερογενή ενδορχική αλλοίωση του αριστερού όρχι (κεφαλή βέλους) κυρίως με χαμηλό σήμα στις T2 ακολουθίες και με δακτυλιοειδή εμπλουτισμό. (γ) χάρτης ADC και (δ) FA σε στεφανιαίο επίπεδο αναδεικνύουν τιμές ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) και το FA για την ενδορχική αλλοίωση 1.14 και 0.32 αντίστοιχα.



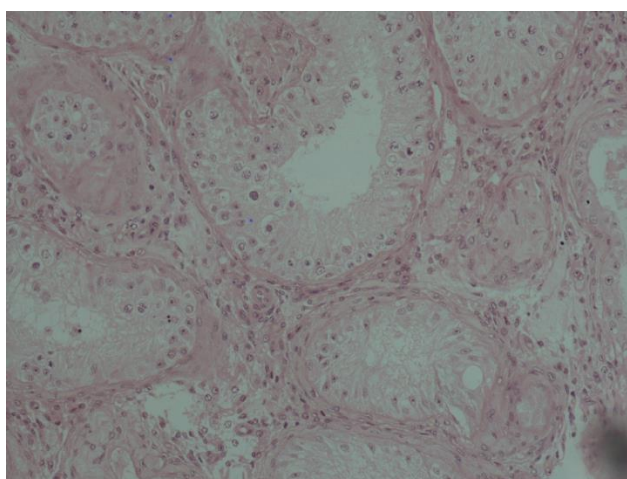
α)



β)



γ)



δ)

Εικόνα 43: Άνδρας 39 ετών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία (NOA) και με ιστολογική διάγνωση της υποσπερματογένεσης. Η βιοψία του όρχι (TESE) ήταν θετική για τη παρουσία σπερματοζωαρίων. (α) Η T2 WI ακολουθία σε μετωπιαίο επίπεδο απεικονίζει και τους δυο όρχεις. Χάρτες ADC (β) και FA (γ) αναδεικνύουν τις περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) στον δεξιό όρχι, όπου είχε πραγματοποιηθεί η βιοψία. Οι τιμές ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) και FA στον δεξιό όρχι βρέθηκαν 1.34 και 0.11 αντίστοιχα (δ) Η ιστολογική εξέταση ανέδειξε μείωση των γεννητικών κυττάρων (H&E, 200).

Η αποτελεσματικότητα του DTI στον χαρακτηρισμό των μαζών των όρχεων και στην αξιολόγηση της διαταραγμένης σπερματογένεσης σε υπογόνιμους άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία (Non obstructive azoospermia- NOA) έχει περιγραφεί [350-351].

Σε μια αναδρομική μελέτη, που είχε ως σκοπό την εκτίμηση των διαφορών του ADC και του FA σε ασθενείς με NOA και διαταραχή της σπερματογένεσης και τη πιθανή συσχέτιση με την ύπαρξη σπερματοζωαρίων σε βιοψία όρχι (testicular sperm extraction- TESE), ελέγχθηκαν 20 άνδρες με NOA και 21 άνδρες της ομάδας ελέγχου. Τα δεδομένα της μαγνητικής τομογραφίας αναλύθηκαν από δυο ανεξάρτητους ακτινολόγους και οι όρχεις με NOA χωρίστηκαν σε δυο κατηγορίες με βάση το σύστημα βαθμολόγησης για την αξιολόγηση της σπερματογένεσης (spermatogenic status), αυτούς με υψηλό Johnsen σκορ ($JS \geq 8$ -ομάδα 1) και σε αυτούς με χαμηλό ($JS < 8$ -ομάδα 2). Η στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να συγκρίνει τον ADC και FA μεταξύ των όρχεων στα γκρουπ των NOA αλλά και μεταξύ των φυσιολογικών όρχεων (ομάδα 3).

Τριανταέξι (36) όρχεις από 21 ταιριαστούς ηλικιακά μάρτυρες χαρακτηρίστηκαν σαν “φυσιολογικοί” με βάση την ένταση του σήματος στις συμβατικές ακολουθίες και /ή την απουσία βλαβών των όρχεων κατά την διάρκεια μεταγενέστερων κλινικών και/ή US μελετών παρακολούθησης. Έξι όρχεις αποκλείστηκαν από τις μετρήσεις λόγω παθολογικών καταστάσεων, όπως : οξεία ορχίτιδα ($n=3$), μεγάλη υδροκήλη ($n=1$), και μεγάλη σπερματοκήλη ($n=1$) , με πιεστική επίδραση στον ομόπλευρο όρχι και έκτοπος όρχις ($n=1$).

Στη ομάδα NOA, αμφοτερόπλευρη βιοψία (DTB) έγινε σε 15 άνδρες και μονόπλευρη βιοψία σε πέντε άνδρες, συμπεριλαμβανομένων τριών περιπτώσεων με προηγούμενη ριζική ορχεκτομή για ορχικό καρκίνωμα. Συνεπώς συνολικά αναλύθηκαν 35 NOA όρχεις (20 όρχεις από την ομάδα 1 και 15 όρχεις της ομάδας 2) και 36 όρχεις από την ομάδα ελέγχου. Η στατιστική ανάλυση αποκάλυψε διαφορές στον ADC μεταξύ των ομάδων NOA και των φυσιολογικών όρχεων ($p = 0.016$), όπως διαφορές μεταξύ των ομάδων 1 και 2 ($p = 0.043$) και μεταξύ των ομάδων 2 και 3 ($p = 0.004$) αλλά όχι μεταξύ των ομάδων 1 και 3 ($p = 0.418$). Στατιστικά σημαντικές διαφορές αναδείχθηκαν επίσης στον FA μεταξύ των ομάδων NOA και των φυσιολογικών όρχεων ($p < 0.001$). Ο FA ήταν αυξημένος σε αμφότερους τους όρχεις με NOA, τόσο σε αυτούς με $JS \geq 8$ ($p < 0.001$), όσο και σε αυτούς $JS < 8$ ($p < 0.001$), σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Δεν

βρέθηκαν διαφορές στον FA μεταξύ των ομάδων 1 και 2 ($p = 0.915$). Τέλος δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στον ADC ($p = 0.096$) και στον FA ($p = 0.516$) μεταξύ των ασθενών με NOA με θετική ή αρνητική λήψη σπέρματος (sperm retrieval).

Οι αυξημένες τιμές του DTI σε ασθενείς με NOA, οφείλονται στις σύνθετες ιστοπαθολογικές μεταβολές που υπάρχουν σε αυτούς τους όρχεις. Οι αυξημένες τιμές του ADC φαίνεται να οφείλονται σε μειωμένο αριθμό των σπερματικών κυττάρων λόγω της υποσπερματογένεσης, ενώ η αύξηση στις τιμές του FA θα πρέπει να συσχετιστεί με την αύξηση του αριθμού των σπερματικών σωληναρίων, με συνοδό ελάττωση της διαμέτρου αυτών και απόπτωση των άωρων γεννητικών κυττάρων εντός του αυλού [350].

Σε άλλη, πρόσφατη προοπτική μελέτη, σε μαγνητικό πεδίο 3.0 T, που είχε ως σκοπό την εκτίμηση του ρόλου του DTI και της δεσμιδογραφίας (Fiber Tractography) σε όρχεις με μη αποφρακτική αζωοσπερμία (NOA-nonobstructive azoospermia) συμπεριελήφθησαν στην μελέτη 29 άνδρες με NOA και 20 φυσιολογικοί μάρτυρες. Τα δεδομένα αναλύθηκαν από δυο ακτινολόγους και σε όλους τους ασθενείς με NOA πραγματοποιήθηκε διαγνωστική βιοψία όρχι (diagnostic testicular biopsy-DTB). Με βάση τα αποτελέσματα της βιοψίας οι ασθενείς με NOA χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Η ομάδα 1 περιλάμβανε τους ασθενείς με υποσπερματογένεση (hypospermatogenesis- HS), η ομάδα 2 τους ασθενείς με αναστολή ωρίμανσης (maturation arrest- MA) και η ομάδα 3 τους ασθενείς με σύνδρομο Sertoli (Sertoli cell- only Syndrome –SCOS). Οι φυσιολογικοί άνδρες της ομάδας ελέγχου αποτέλεσαν την ομάδα 4.

Μετά από στατιστική ανάλυση αναδείχθηκαν διαφορές στον ADC και στον FA μεταξύ όρχεων με NOA και των φυσιολογικών μετά από συγκρίσεις ζευγών (pairwise comparisons) ($p < 0.001$) και συγκεκριμένα οι τιμές του DTI βρέθηκαν να είναι υψηλότερες σε ασθενείς με NOA συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Ο ADC δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ιστολογικών υποομάδων με NOA ($p > 0.05$), ενώ ο FA βρέθηκε να έχει σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων 1 και 3 ($p = 0.026$) και των ομάδων 2 και 3 ($p = 0.003$) όχι όμως μεταξύ των ομάδων 1 και 2 ($p = 0.66$). Οι όρχεις με τον ιστολογικό τύπο της ομάδας 3 (SCOS) εμφάνιζαν υψηλότερη FA συγκριτικά με αυτούς της ομάδας 1 (HS) και της ομάδας 2 (MA). Η μελέτη

επίσης περιλάμβανε τη σύγκριση του ADC και του FA μεταξύ των όρχεων με NOA με θετική και αρνητική λήψη σπέρματος (sperm retrieval), όπου δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον ADC για την παρουσία ζώντος σπέρματος μετά από βιοψία mTESE ($p=0.14$). Αντίθετα ο δείκτης κλασματικής ανισοτροπίας (FA) εμφάνισε διαφορές μεταξύ όρχεων με NOA με θετικές και αρνητικές τιμές λήψης σπέρματος ($p=0.006$). Η FA ήταν υψηλότερη σε όρχεις με NOA με αρνητικά αποτελέσματα σε σύγκριση με αυτά με θετικά αποτελέσματα μετά από μικροχειρουργική βιοψία όρχι (mTESE). Η αύξηση του ADC σε ασθενείς με NOA φαίνεται να συσχετίζεται με την μείωση της κυτταρικής πυκνότητας που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς λόγω της μείωσης του αριθμού των γεννητικών κυττάρων. Η αύξηση του FA στους όρχεις με NOA φαίνεται να συσχετίζεται με διάφορες ιστοπαθολογικές μεταβολές της χρόνιας φλεγμονής και της υπερτροφίας των γεννητικών κυττάρων που οφείλονται στις διαταραχές της σπερματογένεσης [351].

Ε. ΑΚΟΛΟΥΘΙΕΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ

(Magnetic resonance Spectroscopy – ¹H-MRS)

1. Εισαγωγή – τεχνικές παράμετροι

Η Μαγνητική Φασματοσκοπία (magnetic resonance spectroscopy, MRS) παρέχει πληροφορίες για τη μεταβολική δραστηριότητα των ιστών, επιτρέποντας την *in vivo*, μη επεμβατική χαρτογράφηση της κατανομής και της συγκέντρωσης των μεταβολιτών σε φυσιολογικούς και παθολογικούς ιστούς. Η τεχνική χρησιμοποιείται σαν συμπληρωματική των συμβατικών ακολουθιών της μαγνητικής τομογραφίας, ανιχνεύει μεταβολές στο βιοχημικό περιβάλλον των ιστών, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν σχεδόν εικονική (virtual) βιοψία σε μία προκαθορισμένη περιοχή ενδιαφέροντος. Η *in vivo* χρήση της μεθόδου αυτής ξεκίνησε για πρώτη φορά στα μέσα της δεκαετίας του 1980 και έκτοτε έχει συσσωρευτεί μεγάλη εμπειρία τόσο σε ερευνητικές όσο και σε κλινικές εφαρμογές, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες στη διερεύνηση νευρολογικών παθήσεων, κακοήθων νεοπλασμάτων, μεταβολικών και ψυχιατρικών νοσημάτων. Η MRS έχει εφαρμοστεί στη μελέτη νοσολογικών οντοτήτων, ιδιαίτερα στον εγκέφαλο, αλλά και σε άλλα όργανα, όπως στο ήπαρ, στο μαστό, στο προστάτη αδένα, στη μήτρα, στον όρχι και στα μαλακά μόρια [352-354].

Η μαγνητική φασματοσκοπία έχει ιδιαίτερη χρήση στην ογκολογία, όπου οι μη φυσιολογικοί μεταβολίτες μπορεί να αντιπροσωπεύουν νεοεμφανιζόμενους βιοδείκτες όγκου και επιτρέπει τον χαρακτηρισμό των μεταβολικών αλλαγών που σχετίζονται με τον καρκίνο. Μέχρι σήμερα, η κύρια διαγνωστική αξία της MRS στην ογκολογία είναι η ανίχνευση των αυξημένων επιπέδων της χολίνης (Choline, Cho), ενός μεταβολίτη που σχετίζεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, η οποία συνιστά τη πιο σταθερή διαφορά μεταξύ της πλειοψηφίας των κακοήθων νεοπλασμάτων και φυσιολογικών ιστών. Κατά γενικό κανόνα, οι φυσιολογικοί ιστοί εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα χολίνης, ενώ τα κακοήγη νεοπλάσματα εμφανίζουν υψηλά επίπεδα χολίνης. Η

τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης για την εκτίμηση της ανταπόκρισης των κακοήθων νεοπλασμάτων στην χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία [352].

Η μαγνητική φασματοσκοπία χρησιμοποιείται ευρέως για τη διαφορική διάγνωση των πρωτοπαθών όγκων του ΚΝΣ, την ανάδειξη μεταβολικών αλλαγών του εγκεφάλου σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επιληψία και την εκτίμηση νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson και η πολλαπλή σκλήρυνση. Τα κακοήγη νεοπλασμάτα του εγκεφάλου εμφανίζουν συνήθως αύξηση των επιπέδων της χολίνης, με μείωση του N-ακετυλοασπαρτικού (N-acetylaspartate, NAA), ο οποίος αποτελεί δείκτη νευρωνικής ακεραιότητας. Η MRS έχει τη δυνατότητα διάκρισης όγκων χαμηλής ή υψηλής κακοήθειας και μετά τη θεραπεία δύναται να δώσει σημαντικές πληροφορίες για πιθανή υποτροπή του όγκου ή νέκρωση μετά από ακτινοθεραπεία [352-358].

Η τεχνική της φασματοσκοπίας σχετίζεται με την αλληλεπίδραση των ατομικών πυρήνων με spin και ισχυρών μαγνητικών πεδίων και αποτελεί μια λειτουργική εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας. Κάθε ατομικός πυρήνας με spin που βρίσκεται εντός κάποιου μορίου παράγει ένα μοναδικό ηλεκτρομαγνητικό σήμα, όταν αλληλοεπιδρά με ισχυρό μαγνητικό πεδίο και radiofrequency (RF) παλμούς, το οποίο εκφράζει τον τύπο του πυρήνα, τους δεσμούς τους οποίους σχηματίζει με τα άλλα άτομα και την κατανομή των ηλεκτρονίων στις εξωτερικές του στοιβάδες. Με την τεχνική αυτή μας δίνεται η δυνατότητα μη επεμβατικής εκτίμησης διαφόρων μεταβολιτών στους ιστούς και τα όργανα του σώματος.

Η μαγνητική φασματοσκοπία μπορεί να γίνει με διάφορους πυρήνες, όπως ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na και ^{31}P , ωστόσο στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται κατά κανόνα οι πυρήνες υδρογόνου (^1H), κυρίως λόγω της ευρείας παρουσίας τους σε όλες τις οργανικές δομές και της υψηλής ευαισθησίας τους στις εφαρμογές του μαγνητικού συντονισμού και την εκπομπή του παλμού ραδιοσυχνοτήτων και γι' αυτό αναφερόμαστε σε «μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων (proton magnetic resonance spectroscopy, ^1H -MRS)» [354-358].

Η χημική μετατόπιση αποτελεί το θεμέλιο για την MRS, ενώ αντιθέτως για την συμβατική MRI την βασική αιτία δημιουργίας artifacts. Η συχνότητα μετατόπισης κάθε πρωτονίου είναι ευθέως ανάλογη με την ισχύ του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Συνεπώς και η χημική μετατόπιση σε Hz

αντίστοιχα θα είναι διαφορετική. Για την αποφυγή συγχύσεων η χημική μετατόπιση εκφράζεται σε «μέρη ανά εκατομμύριο» (parts per million, ppm) σε σχέση με μια συχνότητα αναφοράς, η οποία είναι συγκεκριμένη για κάθε μεταβολίτη, σε κάθε ισχύ πεδίου [354-358].

Η MRS απαιτεί μεγαλύτερη ομοιογένεια μαγνητικού πεδίου, σε σύγκριση με την συμβατική MRI, ώστε να είναι δυνατή η ανίχνευση μικρών συγκεντρώσεων μεταβολιτών με μικρότερη χημική μετατόπιση. Δεδομένου ότι η χημική μετατόπιση είναι ανάλογη του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, τυχόν ανομοιογένειες θα την επηρεάσουν και θα οδηγήσουν σε εσφαλμένες ποσοτικοποιήσεις μεταβολιτών.

Στη φασματοσκοπία λαμβάνονται πληροφορίες βασιζόμενες στις σχετικές συγκεντρώσεις ενδογενών μεταβολιτών που υπάρχουν στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων και στους εξωκυττάριους χώρους, σε ένα συγκεκριμένο όγκο ενδιαφέροντος (volume of interest, VOI). Η αντιστάθμιση (shimming) απαιτείται σε όλες τις σαρώσεις φασματοσκοπίας για τη βελτιστοποίηση της ομοιογένειας του μαγνητικού πεδίου στον όγκο ενδιαφέροντος. Όταν το shimming είναι καλό, το σήμα διατηρείται περισσότερο χρόνο και η ένταση της κορυφής που προκύπτει στο πεδίο των συχνοτήτων είναι υψηλότερη, με μικρότερο πλάτος γραμμών. Επειδή οι ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου επηρεάζουν με τον ίδιο τρόπο όλες τις κορυφές μεταβολιτών, το επιτυχημένο shimming μπορεί να επαυξήσει την αναλογία σήματος-θορύβου (signal-to-noise, SNR ratio), με αποτέλεσμα ένα καλό φάσμα μεταβολιτών [358].

Στο φάσμα οι κορυφές των μεταβολιτών κατέχουν συγκεκριμένη θέση και ύψος και αντιστοιχούν στις σχετικές τους συγκεντρώσεις και οι όποιες μεταβολές των συγκεντρώσεων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταυτοποίηση, την σταδιοποίηση βλαβών διάφορων ανατομικών περιοχών (εγκεφάλου, προστάτη, όρχι κ.α.), για τον καλύτερο σχεδιασμό της θεραπείας και τον διαχωρισμό της μεταβολικής ατροφίας από τις υποτροπιάζουσες βλάβες. Και όλα τα παραπάνω με μη επεμβατικό τρόπο και χωρίς την επιβάρυνση του εξεταζόμενου με ιοντίζουσες ακτινοβολίες.

Κατά την εφαρμογή εξετάσεων ^1H -MRS, ο χωρικός προσδιορισμός των λαμβανόμενων σημάτων γίνεται με την υπέρθεση βαθμιδωτών μαγνητικών πεδίων, τα οποία αλλάζουν τοπικά την ισχύ του κύριου πεδίου, με

αποτέλεσμα την μικρή αλλαγή στη συχνότητα συντονισμού των πυρήνων υδρογόνου. Με αυτό τον τρόπο και την εκπομπή RF παλμών με συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων, διεγείρονται συγκεκριμένες περιοχές και μπορεί να προσδιορισθεί η θέση τους με βάση τις διαφορές στη συχνότητα και στον ρυθμό περιστροφής των πρωτονίων [354-361].

2. Μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων του όρχι – τεχνικές παράμετροι

Τα ^1H -MR φάσματα του όρχι λαμβάνονται με βραχύ χρόνου ηχούς (time-echo, TE: 25-40 msec) μονήρους ογκοστοιχείου φασματοσκοπία και την τεχνική single voxel point-resolved spectroscopy (PRESS). Ένα ογκοστοιχείο ενδιαφέροντος (VOI), διαστάσεων από $10 \times 10 \times 10 \text{ mm}^3$ έως $15 \times 15 \times 15 \text{ mm}^3$ τοποθετείται στην μεσότητα του φυσιολογικού ορχικού παρεγχύματος, προσεκτικά, ώστε να αποφύγει παρακείμενες ανατομικές δομές ή artifacts. Οι ακολουθίες T2 προσανατολισμού σε τρία επίπεδα χρησιμοποιούνται σαν οδηγός για την σωστή τοποθέτηση του VOI [362, 363, 364].

Λογισμικά με διάφορους αλγόριθμους, όπως το πακέτο λογισμικού Totally Automatic Robust Quantitation in NMR (TARQUIN) (έκδοση 4.3.10) χρησιμοποιούνται για την μετεπεξεργασία των δεδομένων της ^1H -MRS του όρχι [363, 364].

3. Μεταβολίτες της μαγνητικής φασματοσκοπίας και όρχις

Οι μεταβολίτες οι οποίοι δύνανται να εκτιμηθούν με την ^1H -MRS του όρχι είναι οι ακόλουθοι: ολική χολίνη (total choline - tChol, η οποία περιλαμβάνει την φωσφοχολίνη - phosphocholine, PC και τη γλυκεροφωσφοχολίνη-glycerophosphocholine, GPC), ολική κρεατίνη (total creatine - tCr, η οποία περιλαμβάνει την κρεατίνη - Cr και την φωσφοκρεατίνη - PCr), γλυκόζη (glucose, Glc), μυοϊνοσιτόλη (myoinositol, ml), γαλακτικό οξύ (lactate, Lac), scyllo-ινοσιτόλη (scyllo-inositol, Scyllo), ταυρίνη (taurine, Tau), σύμπλεγμα Glx, το οποίο περιλαμβάνει το γλουταμικό οξύ (glutamate, Glu) και τη γλουταμίνη (glutamine, Gln), και τα λιπίδια-μακρομόρια (lipids and macromolecules, LM) με τιμές χημικής μετατόπισης στα 0.9 ppm (LM 0.9), στα 1.3 ppm, 1.4 ppm και 1.7 ppm (LM 1.3) και στα 2.0 ppm (LM 2.0) [362-364]. Οι κύριοι μεταβολίτες στην ^1H -MRS του όρχι αναλύονται παρακάτω.

Χολίνη: Οι ενώσεις που περιέχουν Cho (ελεύθερη Cho, PC και GPC) στα φάσματα του όρχι ανιχνεύονται ως μία κορυφή στα 3.22 ppm. Η χολίνη εμπλέκεται κυρίως στην οδό της σύνθεσης και της αποδόμησης των φωσφολιπιδίων, αντιπροσωπεύοντας έναν μεταβολικό δείκτη της πυκνότητας και της ακεραιότητας των κυτταρικών μεμβρανών καθώς και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Τα αυξημένα επίπεδα χολίνης αντανακλούν διαταραχή-αποδόμηση των κυτταρικών μεμβρανών ή διαταραχή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ή και τα δύο και έχουν άμεση σχέση με την σπερματογένεση στον όρχι [358, 362-363].

Κρεατίνη: Η κρεατίνη ανιχνεύεται ως μια μεταβολική κορυφή στα 3.02 ppm, η οποία περιέχει κυρίως τις ομάδες της Cr και της PCr (total Creatine-tCr), οι οποίες εμπλέκονται στον ενεργειακό μεταβολισμό, μέσω της αντίδρασης της κινάσης της κρεατίνης και της παραγωγής ενέργειας υπό μορφή ATP.

Η κρεατίνη αποτελεί δείκτη των ενεργειακών συστημάτων και του ενδοκυττάριου μεταβολισμού. Συντίθεται στο ήπαρ και μεταφέρεται στον εγκέφαλο, τον νεφρό, την καρδιά και τους σκελετικούς μύες [358, 362-363].

Οι λειτουργίες αυτού του μεταβολίτη στον όρχι είναι πολλαπλές, κύρια χρησιμεύει ως πηγή ενέργειας για τα αναπτυσσόμενα γεννητικά κύτταρα και έχει αντιοξειδωτική δράση [363-364].

Μυοινοσιτόλη: Η μυοινοσιτόλη εμφανίζει κορυφή στην φασματική ανάλυση στα 3.56 ppm και είναι ένα κυκλικό σάκχαρο, τμήμα του συμπλέγματος της βιταμίνης B2. Οι όρχεις είναι ένα από τα λίγα όργανα του ανθρώπινου σώματος τα οποία παράγουν ml de-novo (εξαρχής) από την φωσφορική γλυκόζη (glucose-6-phosphate) και τα ένζυμα που συμμετέχουν στην σύνθεση της εκφράζονται στα γεννητικά κύτταρα και τα κύτταρα Sertoli. Είναι γνωστό ότι η συγκέντρωση της ml στα σπερματικά σωληνάκια είναι υψηλότερη από αυτή του ορού και αυτές οι υψηλές συγκεντρώσεις είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την διαδικασία της σπερματογένεσης. Οι λειτουργίες του μεταβολίτη αυτού στον όρχι είναι πολλαπλές και περιλαμβάνουν την ρύθμιση της ωσμωτικότητας και του όγκου του πλάσματος στο σπερματικό υγρό, την έκφραση πρωτεϊνών για την ανάπτυξη των γεννητικών κυττάρων και την χημειοταξία του σπέρματος, την διατήρηση της κινητικότητας του σπέρματος, την ικανότητα διείσδυσης του σπερματοζωαρίου (sperm capacitation), την αντίδραση ακροσώματος των σπερματικών κυττάρων και

την βελτίωση της λειτουργίας των σπερματοζωαρίων. Η μυοϊνοσιτόλη είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας για την διατήρηση της ισορροπίας του ορμονικού περιβάλλοντος των βιοδεικτών των όρχεων, επίσης δε δρα και σαν ένας αντιοξειδωτικός παράγοντας [358, 364-370].

Σύμπλεγμα Glx: Το γλουταμικό οξύ (Glu) και η γλουταμίνη (Gln) μαζί σχηματίζουν το σύμπλεγμα Glx, το οποίο αναδεικνύεται στα 2.2-2.6 ppm. Η διάκριση μεταξύ Glu και Gln είναι δύσκολη σε σύστημα 1.5 T, ενώ η μεταξύ τους διαφοροποίηση γίνεται εφίτη σε μαγνητικά πεδία με ένταση σήματος ίση ή μεγαλύτερη από 3.0 T. Ο ακριβής ρόλος των μεταβολιτών αυτών στον ανθρώπινο όρχι είναι ακόμα ασαφής [363, 364]. Και οι δύο είναι απαραίτητα αμινοξέα, με πολλούς ζωτικούς μεταβολικούς ρόλους, που εμπλέκονται στη σύνθεση άλλων αμινοξέων, πρωτεϊνών και νουκλεοτιδίων. Η σπερματογένεση είναι μια εξαιρετικά περίπλοκη διαδικασία, που απαιτεί επαρκή ποσότητα ενεργειακών υποστρωμάτων, όπως υδατάνθρακες, αμινοξέα, λιπίδια και βιταμίνες.

Η ανάλυση βιοψιών ανθρώπινων όρχεων ανέφερε υψηλή έκφραση υποδοχέων γλουταμικού οξέος μέσα στα σπερματικά σωληνάρια. Οι ίδιοι υποδοχείς βρέθηκαν σε ώριμα σπερματοζωάρια, υποδηλώνοντας μια πιθανή συσχέτιση είτε με την ωρίμανση των γεννητικών κυττάρων είτε με τη φυσιολογία των ώριμων σπερματοζωαρίων [363]. Επιπλέον, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, ένα σύστημα που βασίζεται στο Glu και αντιπροσωπεύει ένα από τα πολλά αντιοξειδωτικά ένζυμα του όρχι, εμπλέκεται στο οξειδωτικό στρες (oxidative stress, OS), μια κύρια αιτία της ανδρικής υπογονιμότητας [363].

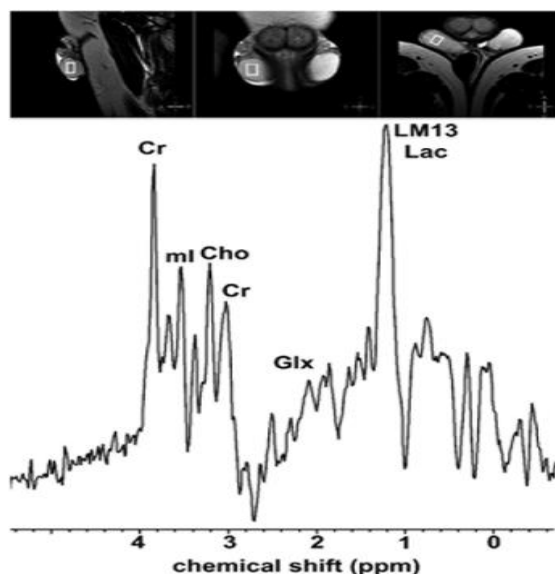
Λιπίδια: Αρκετά λιπίδια ανιχνεύονται στην ¹H-MRS του όρχι, συμπεριλαμβανομένων των κορεσμένων λιπαρών οξέων και συγκεκριμένα των ομάδων του μεθυλίου (ανιχνεύεται στα 0.9 ppm), του μεθυλενίου (1.3 ppm) και των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (polyunsaturated fatty acids, PUFAs, στα 2.0 ppm). Σε δείγματα νεκροψίας φυσιολογικού ανθρώπινου όρχι, τα λιπίδια βρέθηκαν να αντιπροσωπεύουν περίπου 1,59% του συνολικού βάρους των όρχι, συμπεριλαμβανομένων των φωσφολιπιδίων, της χοληστερόλης και των γλυκεριδίων που αντιστοιχούν στο 56,25%, 21,25% και 22,50% του συνόλου των λιπιδίων [363-364].

Τα λιπίδια και η χοληστερόλη παίζουν σημαντικό ρόλο στη γονιμότητα του σπέρματος [363-367, 371-372]. Και τα δύο είναι απαραίτητα για τη σπερματογένεση, χρησιμεύουν ως πηγή ενέργειας και αποτελούν πολύτιμο συστατικό για την αναδιαμόρφωση της μεμβράνης των αναπτυσσόμενων γεννητικών κυττάρων. Η σύνθεση της μεμβράνης των σπερματοζωαρίων από λιπίδια παίζει σημαντικό ρόλο στη βιωσιμότητα, ωρίμανση και φυσιολογία του σπέρματος. Επιπλέον, η χοληστερόλη είναι το κύριο στεροειδές για τη σύνθεση της τεστοστερόνης, η οποία λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια των κυττάρων Leydig [363-367].

Γαλακτικό οξύ: Το γαλακτικό οξύ αποτελείται από δύο κορυφές στα 1.33 ppm, γεγονός που προκαλείται από τις αλληλεπιδράσεις του μαγνητικού πεδίου με τα γειτονικά πρωτόνια. Σε συστήματα 1.5 T η κορυφή του γαλακτικού οξέος συνήθως επιπροβάλλεται με εκείνη των λιπιδίων-μακρομορίων, ενώ σε μαγνήτες έντασης 3.0 T οι κορυφές αυτές καθίστανται διακριτές. Το γαλακτικό οξύ είναι ένας βασικός μεταβολίτης του όρχι, και αντιπροσωπεύει την κύρια πηγή ενέργειας για την ανάπτυξη των γεννητικών κυττάρων. Αποτελεί επίσης παράγοντα με δράση ενάντια στην απόπτωση αυτών των κυττάρων [363-364].

Ταυρίνη: Η ταυρίνη δίνει δύο κορυφές στην φασματική ανάλυση, μια στα 3.25 ppm και η δεύτερη στα 3.42 ppm, οι οποίες συνήθως ανιχνεύονται ευκρινώς σε υψηλά μαγνητικά πεδία, καθώς συχνά σε συστήματα έντασης 1.5 T επικαλύπτονται με τις κορυφές της Cho και της ml. Αν και ο ακριβής ρόλος της Ταυ στον ανθρώπινο όρχι δεν έχει διερευνηθεί αναλυτικά, αυτός ο μεταβολίτης δρα πιθανώς προστατευτικά στη σπερματογένεση [363].

Οι κύριες μεταβολικές κορυφές της *in vivo* μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίων του φυσιολογικού όρχι στους ενήλικες είναι οι ακόλουθες: tCho, tCr, σύμπλεγμα Glx, Lac, ml και ολικά λιπίδια και μακρομόρια (total lipids and macromolecules) που ανιχνεύονται στα 0.9 ppm (TLM 0.9), 1.3 ppm (TLM 1.3), και 2.0 ppm (TML 2.0) (Εικόνα 44) [362, 365].



Εικόνα 44. Φυσιολογικό φάσμα του δεξιού όρχι σε άνδρα ηλικίας 26 ετών. Οι κύριοι μεταβολίτες που αναδεικνύονται είναι η κρεατίνη (Cr), η μυοϊνοσιτόλη (ml), η χολίνη (Cho), το σύμπλεγμα Glx (γλουταμικό-Glu και γλουταμίνη Gln-), τα λιπίδια-γαλακτικό οξύ (LM 13) και τα λιπίδια-μακρομόρια που ανιχνεύονται στα 1.3 ppm, 1.4 ppm και 1.7 ppm.

4. Μαγνητική φασματοσκοπία και φυσιολογικός όρχις

Διάφορες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων για την μελέτη του φυσιολογικού όρχι [362-364].

Η πρώτη αναφορά σε *in vivo* ^1H -MRS φυσιολογικού όρχι έγινε το 2008, όπου παρατηρήθηκαν διαφορές στα φάσματα σε αγόρια μετά την εφηβεία συγκριτικά με την προεφηβική ηλικία, διαφορές που σχετίζονται το πιθανότερο με την έναρξη της σπερματογένεσης [362]. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 43 άνδρες εθελοντές, από τους οποίους 19 ήταν στην προεφηβεία (ηλικίας 7-13 ετών) και 24 μετά την εφηβεία (ηλικίας, 19-39 ετών). Οι κύριοι μεταβολίτες που ανιχνεύθηκαν στην μελέτη ήταν η Cho στα 3.21 ppm και τα λιπίδια στα 0.9-1.3 ppm. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η αναλογία χολίνης/λιπιδίων ήταν υψηλότερη στην μετεφηβική ηλικία συγκριτικά με την προεφηβεία. Η ύπαρξη υψηλών επιπέδων Cho μετά την εφηβεία θα πρέπει να συσχετισθεί με την έναρξη της σπερματογένεσης, η οποία χαρακτηρίζεται από την αυξημένη και συνεχή παραγωγή γεννητικών κυττάρων [362]. Η ελάττωση των επιπέδων των λιπιδίων κατά την εφηβεία μπορεί να συσχετισθεί με τις ιστολογικές μεταβολές οι οποίες συμβαίνουν

στον όρχι, λόγω της παραγωγής της τεστοστερόνης. Η ραγδαία αύξηση της τεστοστερόνης στην περίοδο της εφηβείας οδηγεί σε μείωση των λιπιδίων του όρχι, δεδομένου ότι η χοληστερόλη αποτελεί τον πρόδρομο της τεστοστερόνης [362].

Μεταβολές στα φάσματα του φυσιολογικού όρχι σε ενήλικες άνδρες με την ηλικία έχουν περιγραφεί, οι οποίες σχετίζονται με μεταβολές τόσο της σπερματογένεσης όσο και της παραγωγής της τεστοστερόνης [363-364].

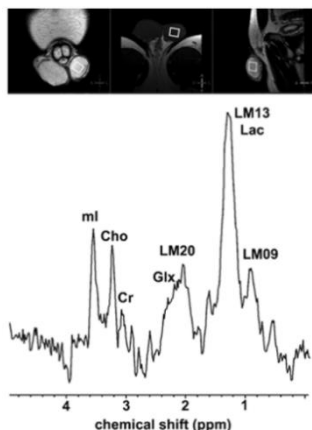
Σε προοπτική μελέτη αναλύθηκαν 41 ¹H-MRS φάσματα φυσιολογικών όρχεων, συμπεριλαμβανομένων 16 όρχεων από 12 άνδρες νεαρής ηλικίας (20-39 ετών, ομάδα I) και 25 όρχεων από 20 άνδρες μέσης ηλικίας (40-69 ετών, ομάδα II). Οι κύριες κορυφές των μεταβολιτών ήταν της Cho, ml και λιπιδίων (LM0.9, LM1.3 και LM2.0). Στην μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της χολίνης, μυοινοσιτόλης και λιπιδίων με την πάροδο της ηλικίας (Εικόνες 44, 45) [364]. Όπως αναφέρεται ανωτέρω, η Cho αντιπροσωπεύει ένα κύριο συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών και της σύνθεσης-αποδόμησης αυτών (turnover). Οι συγκεντρώσεις της Cho στον όρχι έχουν άμεση συσχέτιση με την σπερματογένεση, μιας και τα επίπεδα αυτής αντανakλούν την σύνθεση φωσfolιπιδίων κατά την περίοδο αυτή [364]. Μια σταδιακή ελάττωση της σπερματογένεσης παρατηρείται με την πάροδο της ηλικίας, με αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων της Cho. Τα σπερματικά σωληνάκια με υποσπερματογένεση δείχνουν πολυάριθμες ιστοπαθολογικές μεταβολές, όπως μειωμένο όγκο και μήκος, πάχυνση του ινώδη χιτώνα (tunica propria), ίνωση και αύξηση του ινώδους ιστού στον διάμεσο χώρο, ελάττωση του πολλαπλασιασμού των γεννητικών κυττάρων και μορφολογικές ανωμαλίες αυτών. Η μείωση των γεννητικών κυττάρων με την ηλικία αρχίζει με τις σπερματίδες, όμως προοδευτικά αφορά και τα πρόδρομα γεννητικά κύτταρα, γεγονότα που συμβαδίζουν με την φθίνουσα πορεία της σπερματογένεσης [363-365].

Η χοληστερόλη αποτελεί την πρόδρομο ένωση της τεστοστερόνης και αντιπροσωπεύει ένα από τα κύρια λιπίδια του όρχι [363-366, 371, 372]. Η τεστοστερόνη συντίθεται από την χοληστερόλη και είναι το κύριο στεροειδές που παράγεται από τους όρχεις. Η χοληστερόλη πρέπει να μεταφερθεί εντός των μιτοχονδρίων των κυττάρων Leydig, ώστε να προκληθεί μετατροπή της χοληστερόλης σε πρεγνενολόνη και τεστοστερόνη [366, 367]. Κατά την

διάρκεια της ζωής, αυξημένη παραγωγή τεστοστερόνης παρατηρείται κατά την διάρκεια της 2^{ης} και 3^{ης} δεκαετίας, σχετιζόμενη πιθανά με την αρρενοποίηση κατά την εφηβεία και την διατήρηση της ανάπτυξης και λειτουργίας των από τα ανδρογόνα εξαρτώμενων οργάνων στους ενήλικες. Μετά από αυτή τη φάση ακολουθεί ένα πλατώ (plateau) στην παραγωγή και ύστερα μια προοδευτική μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης, η οποία σχετίζεται κυρίως με μείωση του πληθυσμού των κυττάρων Leydig [367]. Κατά την διάρκεια της 2^{ης} δεκαετίας της ζωής οι άνδρες έχουν περίπου διπλάσιο αριθμό κυττάρων Leydig σε σύγκριση με αυτούς που διανύουν την 6^η δεκαετία [365, 367]. Μια ενδιαφέρουσα θεωρία στην παραγωγή του σπέρματος, είναι η δυναμική μεταβολή της σύνθεσης των λιπιδίων της μεμβράνης των σπερματοζωαρίων που επέρχεται καθόλη την διάρκεια της σπερματογένεσης. Η ανάπτυξη των σπερματοζωαρίων απαιτεί εκτεταμένη δομική αναδιαμόρφωση της μεμβράνης αυτών [371-372]. Κατά την διάρκεια της διεργασίας ωρίμανσης, το σπερματοκύτταρο χρειάζεται την διατήρηση της ακεραιότητας και την απόκτηση υψηλού επιπέδου κινητικότητας, η οποία κατά μεγάλο ποσοστό αποκτάται με την ακριβή ρύθμιση της περιεκτικότητας λιπιδίων της σπερματικής μεμβράνης κατά τα διάφορα στάδια της διεργασίας ωρίμανσης [371-372]. Η χοληστερόλη αναπαριστά την πλέον δραστική στερόλη κατά την διαμόρφωση των ιδιοτήτων της μεμβράνης. Οι συγγραφείς συμπεράναν ότι με την αύξηση της ηλικίας, η μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης και η μειωμένη παραγωγή σπέρματος ερμηνεύουν τα ελαττωμένα επίπεδα λιπιδίων και χολίνης [364].

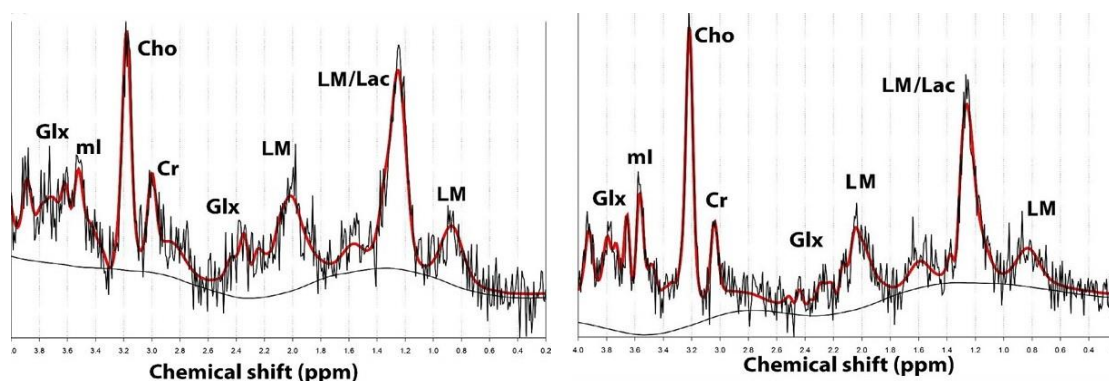
Όπως αναφέρεται ανωτέρω, ο ανθρώπινος όρχις συνθέτει μυοινοσιτόλη και τα ένζυμα που συμμετέχουν στην παραγωγή αυτής εκφράζονται στα αρχέγονα σπερματικά κύτταρα και στα κύτταρα Sertoli [368-370]. Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται μείωση του αριθμού των κυττάρων Sertoli, καθώς και ιστολογικές μεταβολές, που περιλαμβάνουν πολυπυρήνωση ή αποδιαφοροποιημένα κύτταρα [365-367]. Σε νεαρούς ενήλικες άνδρες κάθε όρχις περιέχει περίπου 500 εκατομμύρια κύτταρα Sertoli, τα οποία μπορεί να μειωθούν περίπου στα μισά μετά την ηλικία των 50 ετών [365]. Παρατηρείται επίσης με την πάροδο της ηλικίας η παρουσία σπερματικών σωληναρίων με αναστολή της ωρίμανσης στο επίπεδο του σπερματοκυττάρου ή σπερματογονίου [366]. Οι παραπάνω μεταβολές είναι

πιθανώς υπεύθυνες για την σταδιακή ελάττωση των επιπέδων της ml με την πάροδο της ηλικίας (Εικόνα 45).



Εικόνα 45. Φυσιολογικό φάσμα αριστερού όρχι σε άνδρα 50 ετών. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι η χολίνη, η μυοϊνοσιτόλη, η κρεατίνη, το σύμπλεγμα του Glx και τα λιπίδια-μακρομόρια (LM0.9, LM1.3 και LM2.0).

Σε άλλη μελέτη αναφέρονται διαφορές στο βιοχημικό περιβάλλον μεταξύ του δεξιού και αριστερού φυσιολογικού όρχι με την ^1H -MRS. Η ανατομική ασυμμετρία των φυσιολογικών όρχεων είναι γνωστή από την αρχαιότητα. Ο δεξιός όρχις έχει συνήθως μεγαλύτερες διαστάσεις και βρίσκεται σε υψηλότερη θέση από τον αριστερό. Δεδομένα στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρουν ασυμμετρία των φυσιολογικών όρχεων και σε λειτουργικό επίπεδο. Στη ανωτέρω μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε μαγνητικό πεδίο 3.0 T αναδείχθηκαν αυξημένες τιμές του γλουταμικού οξέος (Glu) και του γαλακτικού οξέος (Lac) στον αριστερό φυσιολογικό όρχι συγκριτικά με τον ετερόπλευρο δεξιό όρχι (Εικόνα 46), διαφορές οι οποίες πιθανά σχετίζονται με μεταβολές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των αμινοξέων [373].



α)

β)

Εικόνα 46: Φυσιολογικά ^1H -MR φάσματα του (α) δεξιού και του (β) αριστερού όρχι σε άνδρα ηλικίας 26 ετών. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι το σύμπλεγμα Glx (Glu και Gln), η μυοϊνοσιτόλη, η χολίνη, η κρεατίνη, τα λιπίδια-μακρομόρια στα 2.0 ppm, τα λιπίδια-μακρομόρια στα 0.9 ppm και τα λιπίδια-μακρομόρια-Lac στα 1.3 ppm. Σημειώνεται η αύξηση στο σύμπλεγμα Glx και των λιπιδίων-Lac στον αριστερό όρχι συγκριτικά με τον δεξιό.

5. Μαγνητική φασματοσκοπία και παθολογικός όρχις

5.1. Υπογονιμότητα

Διάφορες μελέτες ανέδειξαν την χρησιμότητα της μαγνητικής φασματοσκοπίας σε ασθενείς με μη αποφρακτική αζωοσπερμία [374-378].

Η πρώτη μελέτη δημοσιεύτηκε το 2010 [374] και παρουσίασε τα πρότυπα της ανάλυσης με φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων, σε δείγματα βιοψίας ανθρώπινου όρχι με τρεις ιστολογικές εικόνες: φυσιολογική σπερματογένεση, αναστολή της ωρίμανσης των γεννητικών κυττάρων (Maturation arrest, MA) σε άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία (nonobstructive azoospermia, NOA) και ιστολογικό τύπο συνδρόμου κυττάρων Sertoli (Sertoli cell-only syndrome, SCOS) σε άτομα με μη αποφρακτική αζωοσπερμία. Οι συγγραφείς αναφέρουν διαφορά στις συγκεντρώσεις της φωσφοχολίνης και ταυρίνης μεταξύ ανδρών με φυσιολογική σπερματογένεση και ασθενών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία και ιστολογικό φαινότυπο SCOS. Συγκεκριμένα, οι συγκεντρώσεις της φωσφοχολίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες σε δείγματα φυσιολογικών όρχεων συγκριτικά με όρχεις ασθενών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία και SCOS. Υψηλές συγκεντρώσεις φωσφοχολίνης βρέθηκαν επίσης σε βιοψίες όρχεων από άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία και ιστολογικό τύπο όψιμης αναστολής της ωρίμανσης των γεννητικών κυττάρων (late MA), συγκριτικά με άνδρες με πρώιμη διακοπή της ωρίμανσης (early MA). Τα αποτελέσματα αυτής της ex vivo μελέτης δείχνουν την χρησιμότητα της ¹H-MRS στην διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας και ειδικότερα, στην εκτίμηση των διαταραχών της σπερματογένεσης σε άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία [374].

Σε μελέτη του εργαστηρίου μας, εκτιμήθηκε ο ρόλος της ¹H-MRS του όρχι σε ασθενείς με μη αποφρακτική αζωοσπερμία, και συγκεκριμένα στον χαρακτηρισμό του ιστολογικού τύπου της μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας και στην εκτίμηση παρουσίας ή απουσίας σπερματοζωαρίων πριν την μικροχειρουργική λήψη σπέρματος (microdissection testicular sperm extraction, mTESE). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 49 ασθενείς με NOA και με 50 φυσιολογικοί άνδρες παρόμοιας ηλικίας. Οι ασθενείς με NOA χωρίστηκαν

σε δυο ομάδες, όσον αφορά το αποτέλεσμα της διαγνωστικής βιοψίας και τον NOA ιστολογικό τύπο, με βάση το Johnsen score (higher JS, hJS): ομάδα I, η οποία περιελάμβανε όρχεις σε NOA ασθενείς με hJS μεγαλύτερο ή ίσο από 8 (Hypospermatogenesis, HS) και ομάδα II με hJS μικρότερο από 8 (MA και SCOS) [375].

Η μελέτη έδειξε χαμηλές συγκεντρώσεις της ολικής χολίνης (tChol, 0.396 vs 1.09 mmol/kg), της μυοϊνοσιτόλης (ml, 1.985 vs 3.19 mmol/kg) και των λιπιδίων-μακρομορίων που ανιχνεύονται στα 0.9 ppm (TLM09, 0.962 vs 2.43 mmol/kg), στα 1.3 ppm (TLM1.3, 4.88 vs 10.7 mmol/kg) και στα 2.0 ppm (TLM2.0, 2.33 vs 5.96 mmol/kg) στους όρχεις ασθενών με NOA, συγκριτικά με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Οι διαφορές στις τιμές της Cho αποδόθηκαν σε διαφορές στις συγκεντρώσεις της γλυκεροφωσφοχολίνης και όχι της φωσφοχολίνης.

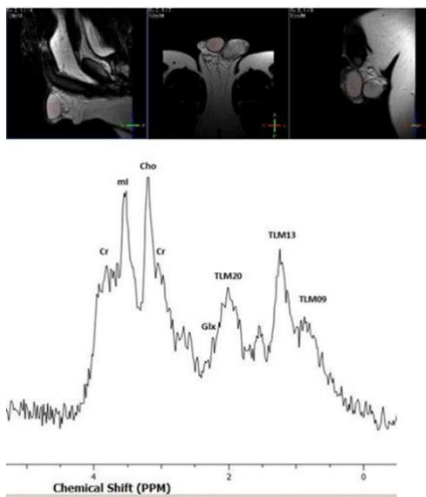
Οι συγκεντρώσεις των λιπιδίων και συγκεκριμένων των TLM2.0 αποδείχθηκαν ευαίσθητες στον χαρακτηρισμό του ιστολογικού φαινότυπου της μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας. Ειδικότερα, χαμηλότερες συγκεντρώσεις TLM2.0 βρέθηκαν στην ομάδα II, συγκριτικά με την ομάδα I (3.755 vs 0.436 mmol/kg). Το πιο σημαντικό εύρημα της μελέτης αυτής ήταν η ανάδειξη του γλουταμικού οξέος (Glu) ως δείκτη, ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόγνωση της παρουσίας ή απουσίας σπέρματος πριν την mTESE. Συγκεκριμένα, αυξημένες συγκεντρώσεις γλουταμικού οξέος (0.321 vs 0.000 mmol/kg) παρατηρήθηκαν σε NOA ασθενείς με αρνητικά αποτελέσματα για την παρουσία σπερματοζωαρίων κατά την mTESE, συγκριτικά με εκείνους στους οποίους η θεραπευτική βιοψία ήταν επιτυχής για την παρουσία σπέρματος (Εικόνα 47) [375].

Η απώλεια των γεννητικών κυττάρων σε όρχεις ασθενών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία, η οποία κυμαίνεται από ποικίλη μείωση του αριθμού σε όρχεις με HS και MA, μέχρι πλήρη απουσία σε περιπτώσεις με SCOS ερμηνεύει την πτώση των επιπέδων της χολίνης. Η απώλεια τόσο των γεννητικών κυττάρων όσο και των κυττάρων Sertoli σχετίζεται με τα χαμηλά επίπεδα μυοϊνοσιτόλης σε όρχις με μη αποφρακτική αζωοσπερμία.

Η ανωτέρω μελέτη έδειξε χαμηλά επίπεδα PUFAs σε NOA όρχεις καθώς και θετική συσχέτιση των επιπέδων αυτών με την βλάβη της σπερματογένεσης σε ασθενείς με μη αποφρακτική αζωοσπερμία, καθώς

παρατηρήθηκε πτώση των συγκεντρώσεων των λιπιδίων, όταν η διαταραχή της σπερματογένεσης ήταν πιο προχωρημένη σε NOA ασθενείς, δηλαδή σε περιπτώσεις με ιστολογικό τύπο MA και SCOS. Σε αντιστοιχία με τα ευρήματα της ανωτέρω έρευνας, χαμηλές συγκεντρώσεις PUFAs έχουν ανευρεθεί σε σπερματοκύτταρα ανδρών με υπογονιμότητα, αποτέλεσμα των υψηλών επιπέδων οξειδωτικού stress [375].

Η mTESE αποτελεί την θεραπεία εκλογής για υπογόνιμους άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία. Η τεχνική αυτή όμως είναι επεμβατική και μπορεί να συνοδεύεται από επιπλοκές, όπως ισχαιμία του όρχι, αιμάτωμα, ουλή, ίνωση και μετεγχειρητικός υπογοναδισμός. Επιπλέον, το ποσοστό ανεύρεσης γόνιμου σπέρματος με την mTESE ποικίλει από 20-70%. Επομένως, η ύπαρξη μη επεμβατικής παραμέτρου, η οποία θα μπορεί με ακρίβεια να προβλέψει την επιτυχία ή αποτυχία της ανεύρεσης σπερματοζωαρίων πριν την mTESE είναι εξαιρετικά σημαντική σε αυτούς ασθενείς. Η παρούσα μελέτη έδειξε την παρουσία αρνητικής συσχέτισης ανάμεσα στα επίπεδα του γλουταμικού οξέος και την πιθανότητα ύπαρξης σπερματοζωαρίων κατά την mTESE. Στον ανθρώπινο όρχι, το γλουταμικό οξύ αποτελεί προϊόν μεταβολισμού της γλουταμίνης, ο οποίος λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια των κυττάρων Sertoli, με σκοπό την παραγωγή γαλακτικού οξέος, την κύρια πηγή ενέργειας για τα γεννητικά κύτταρα και συγκεκριμένα, τα σπερματοκύτταρα και τις round σπερματίδες. Η χρήση επομένως του Glu από τα ώριμα γεννητικά κύτταρα, με σκοπό την παραγωγή γαλακτικού αποτελεί την κύρια ερμηνεία για την πτώση των επιπέδων του γλουταμικού οξέος σε όρχεις ασθενών με NOA και θετικά αποτελέσματα για την παρουσία σπέρματος κατά την mTESE [375].



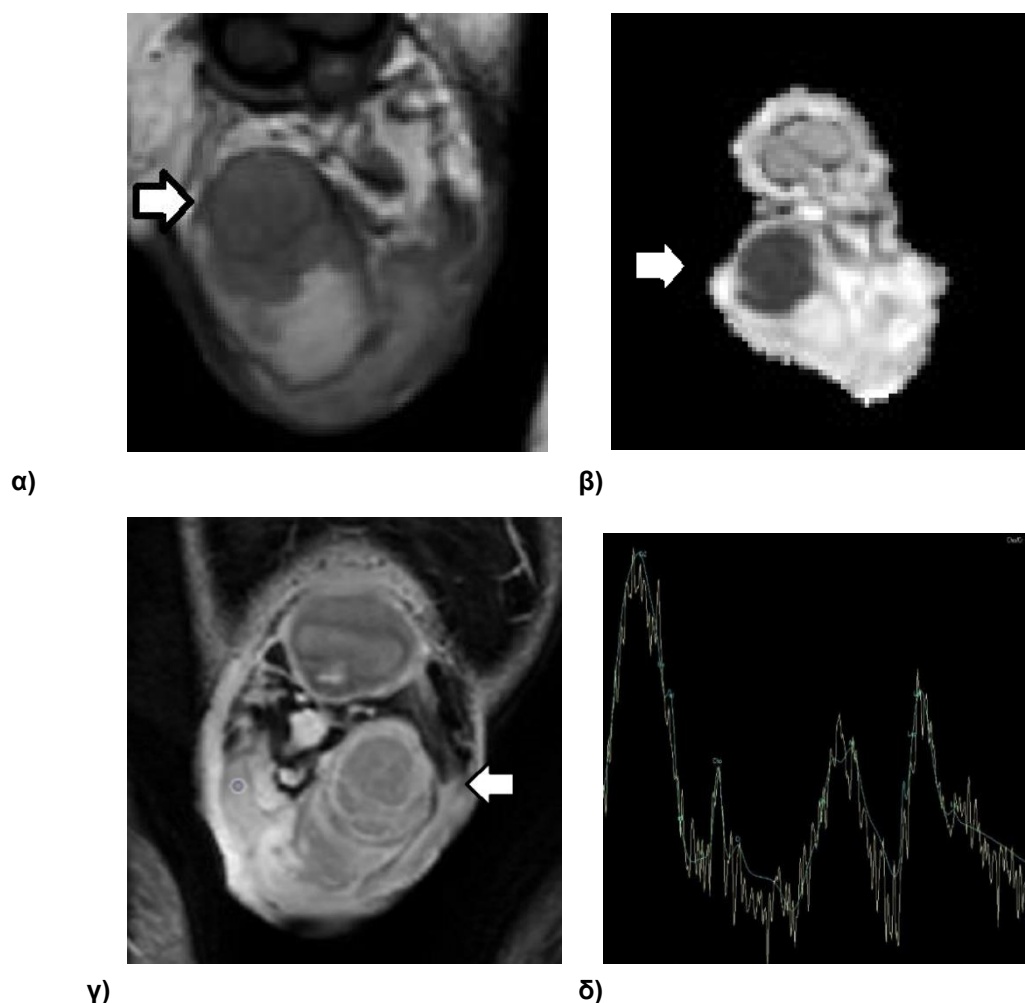
Εικόνα 47: 1H-MR φάσμα δεξιού όρχι σε άνδρα ηλικίας 40 ετών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία, ιστολογικό τύπο συνδρόμου από κύτταρα Sertoli (Sertoli cell-only syndrome, SCOS) και αρνητικά αποτελέσματα για την παρουσία σπερματοζωαρίων μετά την μικροχειρουργική λήψη σπέρματος. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι η κρεατίνη, η μυοινοσιτόλη, η χολίνη, το σύμπλεγμα Glx και τα ολικά λιπίδια-μακρομόρια (TLM2.0, TLM1.3 και TLM0.9). Παρατηρείται μείωση των συγκεντρώσεων της χολίνης, μυοινοσιτόλης και λιπιδίων.

Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη που είχε ως σκοπό την σύγκριση των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών του όρχι μεταξύ γόνιμων μαρτύρων και υπογόνιμων ανδρών, πραγματοποιήθηκε ^1H -MRS του όρχι σε μαγνήτικό πεδίο έντασης 3.0 T, η οποία περιελάμβανε εννέα φυσιολογικούς άνδρες και εννέα υπογόνιμους άνδρες (οκτώ με αζωοσπερμία και ένας με ολιγοσπερμία) [378]. Οι συγγραφείς αναφέρουν μικρότερες συγκεντρώσεις της tCho, tCr και της ml, στους υπογόνιμους ασθενείς συγκριτικά με τους φυσιολογικό πληθυσμό και συμπεραίνουν ότι μεταβολίτες αυτοί μπορεί να χρησιμοποιηθούν σαν ωφέλιμοι, μη επεμβατικοί βιοδείκτες της σπερματογένεσης [378].

5.2. Χαρακτηρισμός της φύσης των ενδοορχικών μαζών

Τα δεδομένα στην Διεθνή βιβλιογραφία για την χρησιμότητα της ^1H -MRS στον χαρακτηρισμό της φύσης των ενδοορχικών μαζών είναι λιγοστά [291].

Μελέτη στην οποία συμμετείχαν 27 ασθενείς, ανέφερεται η χρησιμότητα της φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων στην διάκριση του φυσιολογικού από τον παθολογικό όρχι, συμπεριλαμβανομένου και μικρού αριθμού κακοήθων νεοπλασμάτων [291]. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η μέση αναλογία Cho/Lip ήταν 1.02 ± 0.46 στους φυσιολογικούς όρχεις και 0.45 ± 0.36 στους παθολογικούς όρχεις. Η ερμηνεία της πτώσης των επιπέδων της Chol στα καρκινώματα του όρχι από γεννητικά κύτταρα (Εικόνα 48) είναι δυσχερής [291].



Εικόνα 48: Σεμίνωμα δεξιού όρχι σε άνδρα ηλικίας 48 ετών, ο οποίος είχε ιστορικό ριζικής ορχεκτομής αριστερά στο παρελθόν, λόγω σεμινώματος. Το ποσοστό του μετάχρονου καρκινώματος του όρχι από γεννητικά κύτταρα στον ετερόπλευρο όρχι είναι 1-5%, σε άνδρες με ιστορικό κακοήθους νεοπλασματος του όρχι από γεννητικά κύτταρα. **(α)** T2WI, **(β)** ADC χάρτης και **(γ)** DCE-MRI σε μετωπιαίο επίπεδο αναδεικνύουν πολυλοβωτή ενδοορχική αλλοίωση δεξιά (βέλος), κυρίως ομοιογενής, με χαμηλό T2 σήμα. Εντός της αλλοίωσης ελέγχονται διαφραγμάτια, τα οποία αναδεικνύονται σαν ταινίες έντονα χαμηλού T2 σήματος και με εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό περισσότερο συγκριτικά με το λοιπό νεόπλασμα. Το σεμίνωμα προκαλεί σημαντικό περιορισμό της διάχυσης και εμφανίζεται με έντονα χαμηλό σήμα στον χάρτη διάχυση. Ο συντελεστής διάχυσης για το καρκίνωμα είναι $0,51 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. **(δ)** 1H-MR φάσμα του σεμινώματος δείχνει σημαντική μείωση των επιπέδων της χολίνης.

ΣΤ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Όπως έχει αναφερθεί στα αρχικό μέρος αυτής της διατριβής, η κίρσοκήλη αποτελεί την συχνότερη θεραπεύσιμη αιτία της ανδρικής υπογονιμότητας και μέχρι και σήμερα αντιπροσωπεύει μία από τις πλέον αμφιλεγόμενες παθολογικές οντότητες στο πεδίο της Ουρολογίας-Ανδρολογίας, καθώς ακόμη δεν έχουν καθοριστεί σαφή κριτήρια στην διεθνή βιβλιογραφία, αναφορικά με το σε ποιους άντρες η κίρσοκήλη αποτελεί το αίτιο της υπογονιμότητας, ποιοι έχουν ενδείξεις για θεραπευτική αποκατάσταση της κίρσοκήλης και ποιοι θα ωφεληθούν από αυτή [1, 5, 13, 17, 379-381]. Επομένως, η ύπαρξη μη επεμβατικής απεικονιστικής μεθόδου, η οποία θα μπορούσε να παρέχει πληροφορίες για τις διαταραχές της σπερματογένεσης στο ορχικό παρέγχυμα ανδρών με κλινική κίρσοκήλη θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμη.

Τα τελευταία έτη η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία (mpMRI) του οσχέου έχει αποδειχθεί ένα εξαιρετικά χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στην διερεύνηση των παθήσεων του οσχέου, το οποίο χρησιμοποιείται σαν συμπληρωματική εξέταση όταν τα υπερηχογραφικά ευρήματα είναι ασαφή ή μη διαγνωστικά. Κύριες κλινικές ενδείξεις είναι οι ακόλουθες: χαρακτηρισμός της φύσης των ενδοορχικών και παραορχικών μαζών, τοπική σταδιοποίηση των κακοήθων νεοπλασμάτων του όρχι από γεννητικά κύτταρα και διερεύνηση της κρυπορχίας [239-241, 251, 266, 268, 287, 289-291, 294, 315, 343, 346, 350, 351, 375-377, 382]. Η διαγνωστική ακρίβεια της τεχνικής περιγράφεται ικανοποιητική στον χαρακτηρισμό της φύσης των ενδοορχικών μαζών. Μελέτες αναφέρουν επίσης την χρησιμότητα της mpMRI στην διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας και συγκεκριμένα στην εκτίμηση των βλαβών της σπερματογένεσης στους όρχεις ανδρών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία [350, 351, 375-377].

Η προσθήκη λειτουργικών τεχνικών, όπως είναι οι ακολουθίες του τανυστή διάχυσης (DTI) και της μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίων (¹H-MRS) στο συμβατικό πρωτόκολλο της μαγνητικής τομογραφίας του οσχέου έχει βελτιώσει σημαντικά την διαγνωστική ακρίβεια της τεχνικής τόσο στον

χαρακτηρισμό της φύσης των ενδοορχικών μαζών όσο και στην εκτίμηση των ανδρών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία [239- 241, 251, 266, 268, 287, 289-291, 294, 315, 343, 346, 350, 351, 375-377, 382].

Η διάχυση των μορίων αποτελεί στην πραγματικότητα μια τρισδιάστατη διαδικασία και επομένως, η κινητικότητα αυτών σε καλά δομημένους ιστούς, όπως η λευκή ουσία του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, οι μύες, το μυοκάρδιο, οι νεφροί, ο προστάτης, ο μαστός και ο όρχις μπορεί να είναι ανισοτροπική. Με την τεχνική DTI τα φαινόμενα ανισοτροπίας αξιολογούνται με λεπτομέρεια, παρέχοντας πληροφορίες για τη δομή των ιστών σε μικροσκοπικό επίπεδο και την παθοφυσιολογία. Τα δεδομένα που λαμβάνονται από τις ακολουθίες διάχυσης περιλαμβάνουν όχι μόνο την ποσότητα της διάχυσης, η οποία ποσοτικοποιείται μέσω του συντελεστή διάχυσης (ADC), αλλά και την ανισοτροπία της διάχυσης, η οποία ποσοτικοποιείται μέσω του συντελεστή κλασματικής ανισοτροπίας (FA) [319, 320-325]. Αναφορές στην βιβλιογραφία περιγράφουν μεταβολές των DTI παραμέτρων, χρήσιμες για την διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοήθων ενδοορχικών βλαβών και κακοήθων νεοπλασμάτων του όρχι, καθώς και την χαρτογράφηση των διαταραχών της σπερματογένεσης σε άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία [239-241, 251, 266, 268, 287, 289-291, 294, 315, 343, 346, 350, 351, 375- 377, 382].

Η μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων είναι μια λειτουργική τεχνική που εκτιμά μη επεμβατικά το βιοχημικό προφίλ των ιστών του ανθρώπινου σώματος, με εφαρμογές στην εκτίμηση της παθολογίας του όρχι, συμπεριλαμβανομένης της διερεύνησης ανδρών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία [352, 362, 364, 373, 374, 378, 383].

Δεν υπάρχουν αναφορές στην διεθνή βιβλιογραφία οι οποίες να αφορούν την εφαρμογή των τεχνικών DTI και ¹H-MRS στην εκτίμηση των βλαβών της σπερματογένεσης σε όρχεις υπογόνιμων ανδρών με κισσοκήλη.

2. Σκοπός της διδακτορικής διατριβής

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η εκτίμηση των μεταβολών του όρχι υπογόνιμων ανδρών με κλινική κίρσοκήλη με τις λειτουργικές τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας και συγκεκριμένα με τις ακολουθίες τανυστή διάχυσης (DTI) και μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίων ($^1\text{H-MRS}$).

3. Υλικό και Μέθοδοι

α) Επιλογή ασθενών

Η προοπτική αυτή μελέτη περιλαμβάνει 35 υπογόνιμους άνδρες (μη δυνατότητα επιτυχίας εγκυμοσύνης κατά την διάρκεια ενός έτους) με κλινική κίρσοκήλη (εύρος ηλικιών: 20-49 έτη, μέση ηλικία: 30 έτη), οι οποίοι παραπέμφθηκαν από την Ουρολογική κλινική στο Ακτινολογικό εργαστήριο, κατά την χρονική περίοδο από τον Φεβρουάριο 2016 έως και τον Ιανουάριο του 2017. Όλοι υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο και μαγνητική τομογραφία του οσχέου στο εργαστήριο μας.

Η διερεύνηση των συμμετεχόντων στην Ουρολογική κλινική περιλάμβανε την κλινική εξέταση, τον ορμονολογικό έλεγχο (μέτρηση των επιπέδων της ωχρινοτρόπου και ωοθυλακιότροπου ορμόνης, τεστοστερόνης, οιστραδιόλης και προλακτίνης στο ορό του αίματος) και την ανάλυση σπέρματος. Στην διάθεση μας είχαμε τον εργαστηριακό έλεγχο και την ανάλυση σπέρματος σε μικρό αριθμό συμμετεχόντων, κάτι που αποτελεί περιορισμό της μελέτης.

Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδα ελέγχου (controls) 50 φυσιολογικοί άνδρες, (εύρος ηλικιών: 22-50 έτη, μέση ηλικία: 36 έτη), χωρίς ιστορικό υπογονιμότητας και με γνωστή πατρότητα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε έλεγχο με μαγνητική τομογραφία οσχέου. Αυτοί παραπέμφθηκαν από την Ουρολογική κλινική με διάφορες κλινικές ενδείξεις.

β) Κριτήρια αποκλεισμού

Στην μελέτη δεν συμπεριελήφθησαν άνδρες ηλικίας μικρότερης από 20 έτη ή μεγαλύτερης από 50 έτη, ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση αποκατάστασης κισσοκήλης, άλλη χειρουργική επέμβαση στο όσχεο ή αποκατάσταση βουβωνοκήλης, όσοι είχαν εκτεταμένη υδροκήλη, σημεία οξείας επιδιδυμορχίτιδας, ιστορικό συστροφής, κακοήθους νεοπλασματος ή τραύματος του όρχι ή άλλα παθολογικά υπερηχοτομογραφικά ευρήματα από τον έλεγχο του οσχέου.

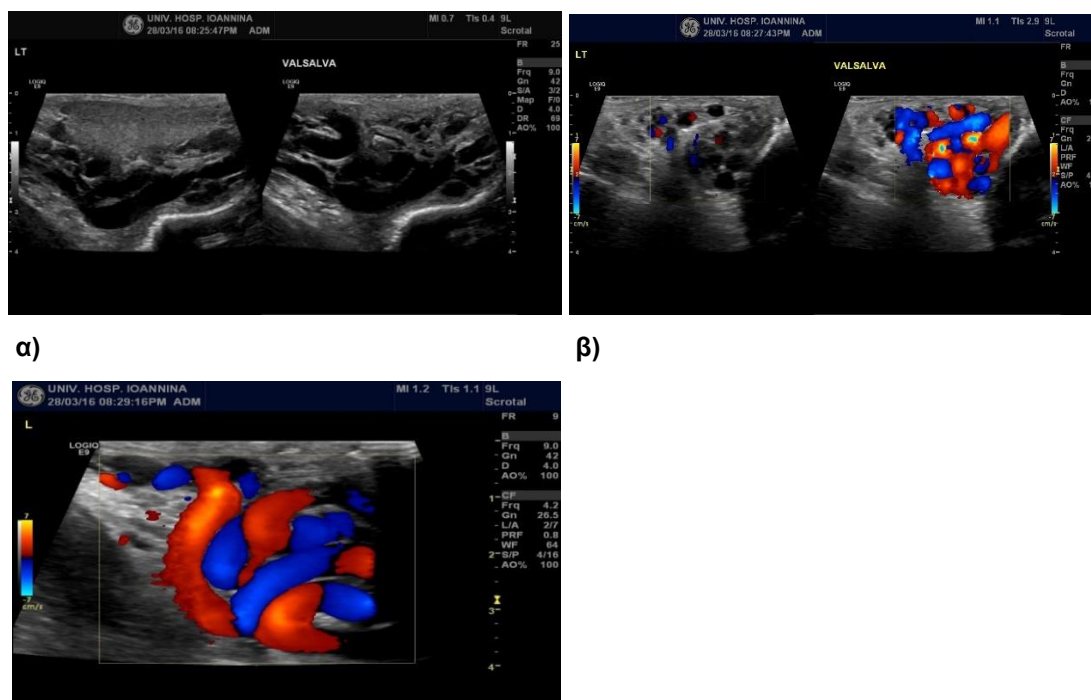
4. Υπερηχοτομογραφικός έλεγχος του οσχέου

Σε όλους τους υπογόνιμους άνδρες με κλινική κισσοκήλη εφαρμόστηκε το ίδιο πρωτόκολλο υπερηχοτομογραφικής εξέτασης, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε σε υπερηχοτομογράφο General Electric LOGIQ E9, με τη χρήση γραμμικού ηχοβολέα, συχνότητας 9 mHz από τον ίδιο ακτινολόγο ιατρό. Οι ασθενείς εξετάζονταν σε ύπτια θέση και το όσχεο τοποθετούνταν σε κατάλληλη υποστήριξη.

Σε όλους τους εξεταζόμενους μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν με τον ετερόπλευρο το μέγεθος, η ηχογένεια του όρχι και τυχόν εστιακές αλλοιώσεις αυτού. Ο όγκος του όρχι υπολογίστηκε με την εξίσωση του ελλειψοειδούς (prolate formula), ως εξής: Μήκος x Εύρος x Ύψος x 0.52 [194]. Επίσης αξιολογήθηκαν τα ηχομορφολογικά χαρακτηριστικά της επιδιδυμίδας, τυχόν εστιακές αλλοιώσεις αυτής, η παρουσία ή μη υδροκήλης και ο παραορχικός χώρος. Η εξέταση περιλάμβανε την αξιολόγηση της αγγείωσης του όρχι με το έγχρωμο και το φασματικό Doppler.

Τέλος, η εξέταση κυρίως εστίαζε στον έλεγχο των σπερματικών φλεβών, που ήταν και το κύριο θέμα της παρούσας μελέτης. Η μέση διάμετρος των σπερματικών φλεβών (mean spermatic vein diameter, mSVD) μετρήθηκε στον άνω πόλο του όρχι, στο επίπεδο του βουβωνικού πόρου και στον κάτω πόλο του όρχι, τόσο σε φάση ηρεμίας, όσο και κατά την δοκιμασία Valsalva. Τα υπερηχογραφικά κριτήρια για την διάγνωση της κισσοκήλης ήταν τα ακόλουθα: παλινδρόμηση του αίματος εντός των σπερματικών φλεβών

κατά την ηρεμία και/ή την δοκιμασία Valsalva και μέγιστη διάμετρος σπερματικών φλεβών ίση ή μεγαλύτερη από 2 mm (Εικόνα 49).



γ)

Εικόνα 49. Άνδρας 29 ετών με αριστερή κλινική κισσοκήλη: **α)** Gray scale υπερηχογράφημα του αριστερού όρχι σε ύπτια θέση αναδεικνύει διατεταμένες σπερματικές φλέβες στον κάτω πόλο αυτού κατά την ηρεμία (εύρος 5 mm) και κατά την δοκιμασία Valsalva (εύρος 6 mm). **β)** CDUS έλεγχος του αριστερού όρχι κατά την ηρεμία και την δοκιμασία Valsalva δείχνει την παλινδρόμηση του αίματος εντός των σπερματικών φλεβών, πλέον έκδηλα κατά την δοκιμασία Valsalva. **γ)** CDUS έλεγχος κατά την δοκιμασία Valsalva δείχνει την παλινδρόμηση του αίματος εντός των σπερματικών φλεβών στον άνω πόλο του αριστερού όρχι.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των υπογόνιμων άνδρων με κλινική κισσοκήλη ανέδειξε την παρουσία κισσοκήλης αριστερά σε όλους τους ασθενείς, από τους οποίους δεκαέξι (16) άνδρες διαγνώσθηκαν με κλινική κισσοκήλη αριστερά (45.71%) και δεκαεννιά (19) άνδρες με κλινική κισσοκήλη αμφοτερόπλευρα (54.23 %). Κανένας από τους εξεταζόμενους δεν εμφάνιζε μεμονωμένη δεξιά κισσοκήλη.

5. Πρωτόκολλο μαγνητικής τομογραφίας οσχέου

Όλες οι εξετάσεις της μαγνητικής τομογραφίας του οσχέου πραγματοποιήθηκαν σε μαγνητικό τομογράφο έντασης 1.5 Tesla (Intera MRI system, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA), με την χρήση

κυκλικού επιφανειακού πηνίου (circular surface coil). Οι εξεταζόμενοι τοποθετήθηκαν στον μαγνητικό τομογράφο με τα πόδια πρώτα, σε ύπτια θέση. Οι όρχεις ανασηκώθηκαν με την χρήση χαρτιού ή πετσέτας κάτω από αυτούς ώστε να τοποθετηθούν σε παρόμοια απόσταση από το πηνίο και το πέος ακινητοποιήθηκε στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα (Εικόνα 50).



α)

β)

Εικόνα 50: Ο εξεταζόμενος τοποθετείται στον μαγνητικό τομογράφο (α) σε ύπτια θέση με τα πόδια πρώτα και (β) το επιφανειακό πηνίο καλύπτει την περιοχή του οσχέου

Το πρωτόκολλο της συμβατικής MRI εξέτασης περιλάμβανε spin-echo T1 προσανατολισμού ακολουθίες (TR/TE, time repetition/time echo, 500-650/13-15 msec) σε εγκάρσιο επίπεδο και fast spin-echo T2 προσανατολισμού ακολουθίες (TR/TE: 4000/100-120 msec) σε εγκάρσιο, μετωπιαίο και οβελιαίο επίπεδο. Το πάχος τομής ήταν 3-4 mm και το μεσοδιάστημα των τομών 0.5 mm. Τα δεδομένα ελήφθησαν με μήτρα (matrix) 180 x 256 mm και το πεδίο απεικόνισης (field of view, FOV) ήταν 240 x 270 mm.

Το πρωτόκολλο των ακολουθιών τανυστή διάχυσης (DTI) περιλάμβανε ακολουθία single-shot spin-echo planar imaging sequence σε μετωπιαίο επίπεδο, με καταπίεση του λίπους και τιμές του παράγοντα b 0 και 700 s/mm^2 . Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι παράμετροι: TR/TE = 3.756/131 ms, ACQ Matrix (MxP) = 128 x 87, FOV = 250 x 227 mm^2 , πάχος τομής = 3 mm και μεσοδιάστημα = 0 mm. Τα δεδομένα από τις T1 ακολουθίες σε εγκάρσιο επίπεδο και T2 ακολουθίες σε εγκάρσιο και μετωπιαίο επίπεδο

χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με τα ευρήματα των ακολουθιών DTI για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Το πρωτόκολλο της φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων (^1H -MRS) περιλάμβανε την μονήρους ογκοστοιχείου τεχνική φασματοσκοπίας και την ακολουθία single-voxel point-resolved spectroscopy sequence (PRESS) με τις εξής παραμέτρους: $\text{TR/TE} = 2000/25 \text{ ms}$, εύρος φάσματος (spectral width) = 2500 Hz , σημεία δειγματοληψίας (sampling points) = 2048 , εύρος γραμμής μη κατασταλμένου νερού (unsuppressed water line width) = 0.1 ppm ($\sim 6.4 \text{ Hz}$), συνολικός αριθμός αποκτήσεων (total number of acquisition) = 128 και χρόνος διάρκειας της ακολουθίας = 4.56 min .

Για την απόκτηση των φασμάτων, μία περιοχή όγκου ενδιαφέροντος (volume of interest, VOI) τοποθετούνταν στην μεσότητα του κάθε όρχι, περιλαμβάνοντας όσο το δυνατόν μεγαλύτερο τμήμα του παρεγχύματος και με προσοχή ώστε να αποφευχθούν artifacts και παρακείμενες ανατομικές δομές. Χρησιμοποιήθηκαν οι συμβατικές T2 προσανατολισμού ακολουθίες στα τρία επίπεδα για την τοποθέτηση του VOI (Εικόνα 51). Τα VOIs δημιουργήθηκαν σύμφωνα με το μέγεθος των όρχεων και ήταν μεταξύ $10 \times 10 \text{ mm}^3$ και $15 \times 15 \times 15 \text{ mm}^3$.



Εικόνα 51: Άνδρας 36 ετών με κλινική κισσοκήλη αμφοτερόπλευρα. Τοποθέτηση του ογκοστοιχείου ενδιαφέροντος (VOI) στον αριστερό όρχι και στα τρία επίπεδα της ακολουθίας T2 , προκειμένου να ληφθεί η φασματική ανάλυση του όρχι.

Η ανάλυση των φασμάτων πραγματοποιήθηκε με τον αλγόριθμο TARQUIN (Totally Automatic Robust Quantitation in NMR) [364].

Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν στην μαγνητική τομογραφία του οσχέου συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Πρωτόκολλο μαγνητικής τομογραφίας οσχέου σε υπογόνιμους άνδρες με κλινική κίρσοκήλη

Συμβατικές και DTI ακολουθίες	επίπεδο	TR/TE (msec)	πάχος τομής/ μεσοδιάστημα (mm)	μήτρα (mm)	πεδίο σάρωσης (mm)
spin-echo T1	εγκάρσιο	500-650/ 13-15	3-4/0.5	180 x 256	240 x 270
fast-spin echo T2	εγκάρσιο, οβελιαίο και μετωπιαίο	4000/100-120	3-4/0.5	180 x 256	240 x 270
DTI: single-shot spin-echo planar sequence, καταπίεση του λίπους, τιμές παράγοντα b : 0 και 700 s/mm^2	οβελιαίο	3.756/131	3/0	128 x 87	250 x 227
Ακολουθίες MRS	Εύρος φάσματος (spectral width) Hz	TR/TE (msec)	σημεία δειγματοληψίας (sampling points)	συνολικός αριθμός αποκτήσεων (total number of acquisition)	διάρκεια (min)
μονήρους ογκοστοιχείου, single voxel point resolved spectroscopy sequence (PRESS)	2500	2000/25	2048	128	4.56

6. Μελέτη Ακολουθιών Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging- DTI)

6.1. Επιλογή ασθενών

Οι ακολουθίες τανυστή διάχυσης πραγματοποιήθηκαν σε 23 υπογόνιμους άνδρες με κλινική κισσοκήλη. Επτά άνδρες εξαιρέθηκαν από την μελέτη εξαιτίας των παρακάτω περιορισμών: ηλικία μικρότερη από 20 έτη (n=2), ηλικία μεγαλύτερη από 50 έτη (n=2), προηγηθείς εμβολισμός σπερματικών φλεβών (n=1), παρουσία κακοήθους νεοπλασματος του όρχι από γεννητικά κύτταρα (n=1) και μικρολιθίαση του όρχι (n=1).

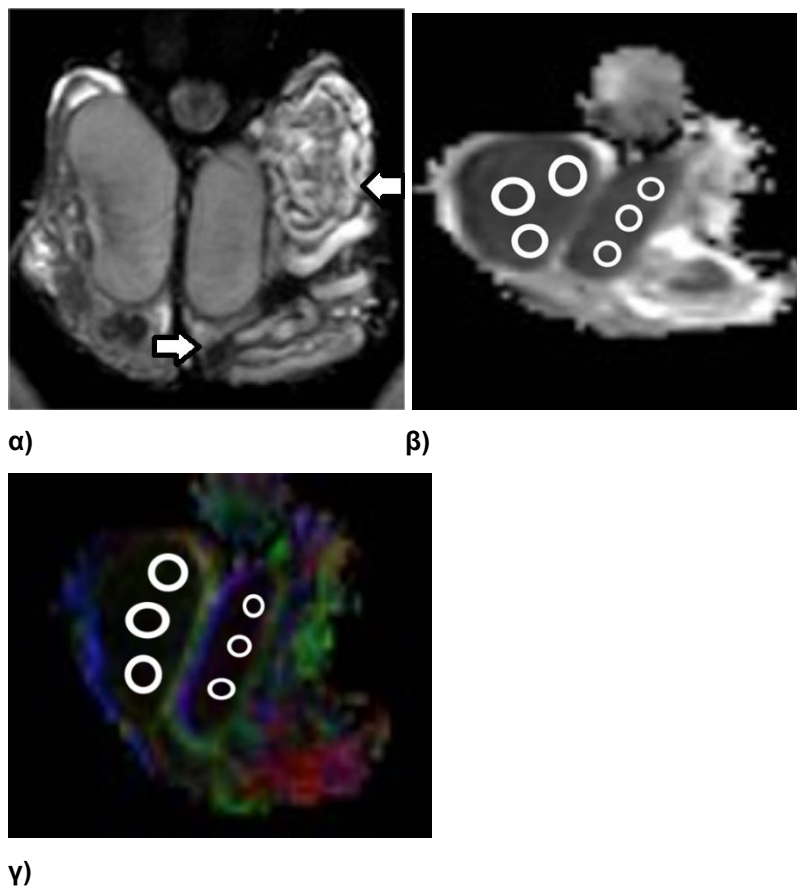
Το υλικό της μελέτης με DTI αποτέλεσαν τελικά 16 υπογόνιμοι άνδρες με κλινική κισσοκήλη (εύρος ηλικιών: 23-48 έτη, μέση ηλικία: 36 έτη), εκ των οποίων οι 11 (69%) είχαν κλινική κισσοκήλη αμφοτερόπλευρα και πέντε (31%) είχαν κλινική κισσοκήλη αριστερά.

Κατά την ίδια χρονική περίοδο, 14 φυσιολογικοί άνδρες (εύρος ηλικιών: 22-50 έτη, μέση ηλικία: 36 έτη) αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Αυτοί προσήλθαν για έλεγχο με μαγνητική τομογραφία οσχέου, με κλινικές ενδείξεις τις εξής: ήπιο άλγος οσχέου και/ή ανώδυνη διόγκωση αυτού (n=13) και σημεία οξείας επιδιδυμοορχίτιδας (n=1) [381].

6.2. Μελέτη-ερμηνεία των ευρημάτων

Τα δεδομένα της μαγνητικής τομογραφίας αναλύθηκαν από δυο ακτινολόγους ανεξάρτητα (παρατηρητής 1 και 2), οι οποίοι δεν είχαν γνώση των κλινικών και υπερηχογραφικών ευρημάτων. Οι χάρτες διάχυσης (ADC) και κλασματικής ανισοτροπίας (FA) δημιουργήθηκαν μέσω του λογισμικού DTI του σταθμού εργασίας Philips και στάλθηκαν στο δίκτυο του νοσοκομείου (PACS). Για την μέτρηση του συντελεστή ADC και FA σχεδιάστηκαν τρεις όμοιου μεγέθους κυκλικές περιοχές ενδιαφέροντος (regions of interest, ROIs) προσεκτικά στον άνω πόλο, στην μεσότητα και στον κάτω πόλο του κάθε όρχι, φροντίζοντας να μην υπάρχει αλληλοεπικάλυψη, αλλά και να αποφευχθούν τυχόν artifacts (Εικόνα 52). Ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων υπολογίστηκε και η μέση τιμή του συντελεστή διάχυσης (ADC) και

του συντελεστή κλασματικής ανισοτροπίας (FA) κάθε όρχι καταγράφηκε και χρησιμοποιήθηκε στην στατιστική ανάλυση.



Εικόνα 52. Άνδρας με κλινική κισσοκήλη αριστερά. Η μέση διάμετρος των σπερματικών φλεβών αριστερά είναι 3.4 mm κατά την ηρεμία και 3.6 mm κατά την δοκιμασία Valsalva.

α) T2 ακολουθία σε μετωπιαίο επίπεδο αναδεικνύει τους όρχεις αμφοτερόπλευρα και διατεταμένες σπερματικές φλέβες αριστερά (βέλη). Αντίστοιχος β) ADC και γ) FA έγχρωμος χάρτης σε μετωπιαίο επίπεδο απεικονίζουν την τοποθέτηση τριών σημείων ενδιαφέροντος (ROIs) στον άνω πόλο, στην μεσότητα και στον κάτω πόλο του όρχεων, με σκοπό να μετρηθεί η μέση τιμή του συντελεστή διάχυσης και του συντελεστή κλασματικής ανισοτροπίας. Ο συντελεστής ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) είναι 1.15 και 1.02 στον δεξιό και αριστερό όρχι, αντίστοιχα. Ο συντελεστής FA είναι 0.10 και 0.07 στον δεξιό και αριστερό όρχι αντίστοιχα, χαμηλότερος στον όρχι με κλινική κισσοκήλη.

6.3. Στατιστική ανάλυση

Ακολούθησε στατιστική ανάλυση, η οποία πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα SPSS v.23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Η κανονικότητα των δεδομένων εκτιμήθηκε με το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Η κατανομή του ADC ήταν κανονική και γι αυτό εφαρμόστηκαν παραμετρικές δοκιμασίες. Μη παραμετρικές δοκιμασίες εφαρμόστηκαν για τις μετρήσεις του FA.

Εκτιμήθηκε αρχικά η συμφωνία των παρατηρητών (interobserver agreement) στην μέτρηση των τιμών ADC και FA. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (Pearson correlation coefficient) χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει την συμφωνία ανάμεσα στις τιμές ADC που μετρήθηκαν από τους δυο παρατηρητές. Στατιστικά σημαντικές διαφορές χαρακτηρίστηκαν με τιμές $p < 0.01$. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman Rho (Spearman's Rho correlation coefficient) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της διαφοράς στις μετρήσεις FA μεταξύ των δυο παρατηρητών ($p < 0.01$). Με βάση τις τιμές του συντελεστή συσχέτισης, η συμφωνία ανάμεσα στους δύο παρατηρητές χαρακτηρίστηκε: πολύ αδύναμη: 0.00-0.19, αδύναμη: 0.20-0.39, μέτρια: 0.40-0.59, ισχυρή: 0.60-0.79 και πολύ ισχυρή: 0.80-1.00.

Στην συνέχεια, συγκρίθηκαν οι τιμές ADC και FA ανάμεσα στους όρχεις υπογόνιμων ανδρών με κλινική κισσοκήλη και στους φυσιολογικούς όρχεις. Χρησιμοποιήθηκε το Independent Samples t test και το Mann-Whitney U test για την σύγκριση των τιμών ADC και FA του όρχι, αντίστοιχα μεταξύ ανδρών με κισσοκήλη και φυσιολογικού πληθυσμού. Το αποτέλεσμα θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό για $p < 0.05$.

Η συσχέτιση ανάμεσα στον όγκο των όρχεων (TV) και στην μέση διάμετρο των σπερματικών φλεβών (mSVD) με τις μετρήσεις του DTI στους όρχεις υπογόνιμων ανδρών με κλινική κισσοκήλη εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την ανάλυση Pearson correlation coefficient για τις τιμές του ADC και Spearman's Rho correlation coefficient για τις τιμές του FA.

Επιπλέον, συγκρίθηκαν οι παράμετροι DTI μεταξύ των δύο όρχεων σε άνδρες με αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε ανάλυση Καμπύλης Λειτουργικού Χαρακτηριστικού Δέκτη (Receiver Operating Characteristic, ROC curve) και υπολογίστηκε το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την ROC καμπύλη (area under the curve, AUC) για την αξιολόγηση της ακρίβειας των DTI παραμέτρων στη διάγνωση της κλινικής κισσοκήλης. Επιπλέον, καθορίστηκαν όρια (cut-off τιμές) που επιτρέπουν την πρόβλεψη της διάγνωσης της κισσοκήλης [381].

6.4. Αποτελέσματα

Έξι όρχεις από την ομάδα των υπογόνιμων ανδρών με κλινική κίρσοκήλη εξαιρέθηκαν από την ανάλυση, λόγω των ακόλουθων: φυσιολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα στον ετερόπλευρο όρχι (n=5) και παρουσία artifacts στον χάρτη ADC και FA (n=1). Δυο όρχεις από την ομάδα ελέγχου επίσης εξαιρέθηκαν, λόγω παρουσίας οξείας ορχίτιδας στην μία περίπτωση και ύπαρξης ευμεγέθους σπερματοκήλης, με σημαντικά πιεστικά φαινόμενα στον σύστοιχο όρχι στο δεύτερο περιστατικό. Τελικά, 25 όρχεις με κλινική κίρσοκήλη και 26 φυσιολογικοί όρχεις αποτέλεσαν το υλικό μελέτης.

Ο μέσος όγκος του όρχι σε υπογόνιμους άνδρες με κλινική κίρσοκήλη ήταν 18.7 ml (εύρος, 6.3 - 33.2 ml). Η μέση διάμετρος των σπερματικών φλεβών στον ίδιο πληθυσμό ανευρέθηκε σε ηρεμία 2.37 mm (εύρος 1.40 - 4.50 mm) και σε δοκιμασία Valsalva 3.04 mm (εύρος 2.10 - 6.50 mm).

Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson μεταξύ των δυο παρατηρητών για το ADC ήταν 0.911 ($p < 0.01$), που υποδεικνύει πολύ ισχυρή συμφωνία (interobserver agreement) μεταξύ αυτών. Η μέση τιμή του συντελεστή διάχυσης ($ADC \pm SD$, standard deviation -τυπική απόκλιση- $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ήταν $1.10 \pm 0,08$ σε όρχεις υπογόνιμων ανδρών, με κλινική κίρσοκήλη και $1.16 \pm 0,17$ σε φυσιολογικούς όρχεις (παρατηρητής 1). Η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά του ADC ανάμεσα στις δυο ομάδες ($p = 0.294$, Πίνακας 10).

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές του ADC και TV (Pearson correlation coefficient = -0.085, $p = 0.651$), ADC και mSVD σε ηρεμία (Pearson correlation coefficient = 0.008, $p = 0.967$) και ανάμεσα σε ADC και mSVD κατά την διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva (Pearson correlation coefficient = -0.141, $p = 0.451$).

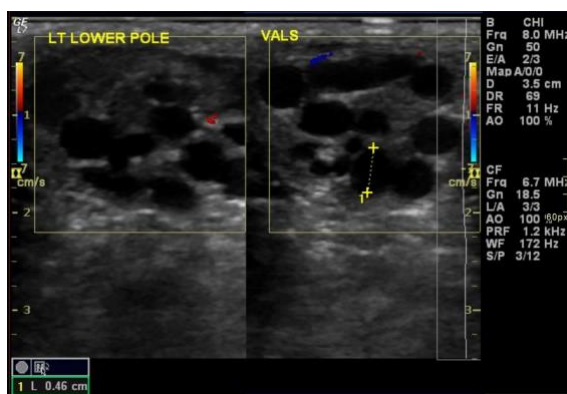
Πίνακας 10. Σύγκριση των τιμών ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) μεταξύ όρχι σε υπογόνιμους άνδρες με κλινική κίρσοκήλη και φυσιολογικού πληθυσμού ($p = \text{Independent Samples t test}$).

Ομάδα	ADC	ελάχιστη	μέγιστη	p
Κίρσοκήλη	$1.10 \pm 0,08$	0.98	1.28	0.294
Μάρτυρες	$1.16 \pm 0,17$	0.85	1.48	

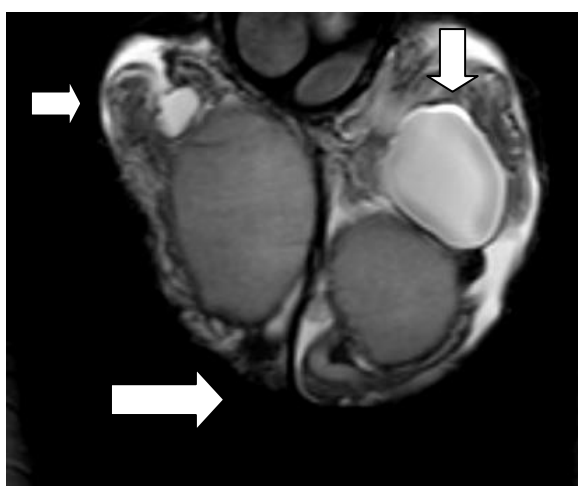
Ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ των δυο παρατηρητών για το FA ήταν 0.944 ($p < 0.01$), που υποδεικνύει πολύ καλή διασυμφωνία μεταξύ αυτών. Η διάμεσος τιμή (median) του συντελεστή κλασματικής ανισοτροπίας σε όρχεις με κλινική κίρσοκήλη ήταν 0.07, χαμηλότερη από αυτή των υγιών όρχεων (0.11), με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.001$, παρατηρητής 1, Πίνακας 11, Εικόνες 52-55).

Πίνακας 11. Σύγκριση του FA μεταξύ όρχεων σε υπογόνιμους άνδρες με κλινική κίρσοκήλη και φυσιολογικού πληθυσμού ($p = \text{Mann-Whitney U test}$).

Ομάδα	median FA	ελάχιστη	μέγιστη	p
Κίρσοκήλη	0.07	0.04	0.11	< 0.001
Μάρτυρες	0.11	0.05	0.28	



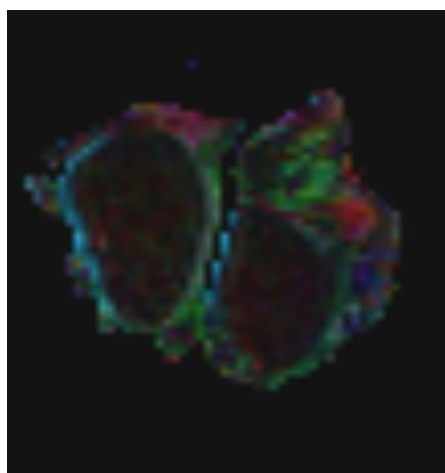
α)



β)

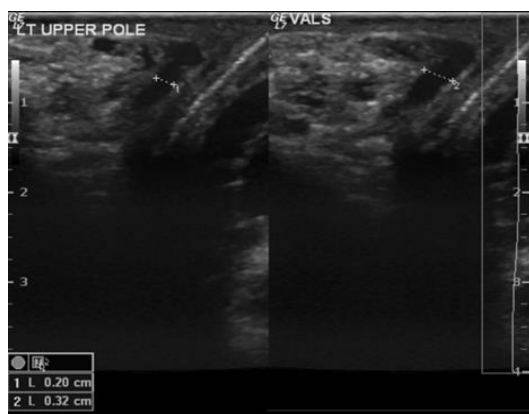


γ)

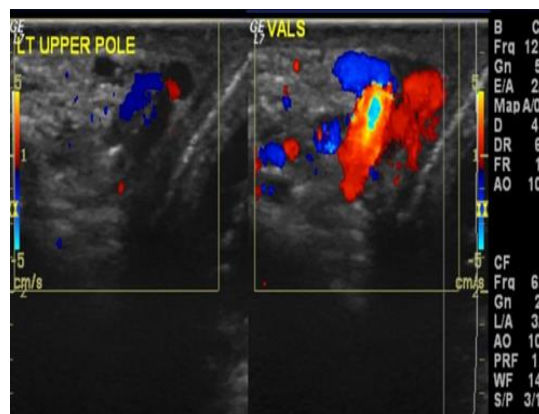


δ)

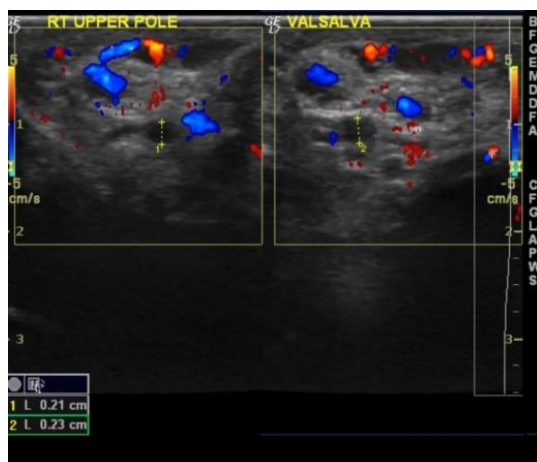
Εικόνα 53. Άνδρας 35 ετών με κλινική κισσοκήλη αριστερά. **(α)** Gray scale υπερηχογράφημα οσχέου απεικονίζει διατεταμένες φλέβες στον κάτω πόλο του αριστερού όρχι κατά την ηρεμία (διάμετρος, 4.1 mm) και την δοκιμασία Valsalva (διάμετρος, 4.6 mm). **(β)** T2WI σε μετωπιαίο επίπεδο απεικονίζει τους όρχεις αμφοτερόπλευρα, με φυσιολογικό σήμα και τις διατεταμένες φλέβες στον κάτω πόλο του αριστερού όρχι (βέλος). Συνυπάρχει μονόχωρη κυστική βλάβη στον παραορχικό χώρο AP, παρά τον άνω πόλο του σύστοιχου όρχι και μικρή κύστη στην κεφαλή της ΔΕ επιδιδυμίδας (μικρά βέλη). **(γ)** Χάρτης ADC και **(δ)** έγχρωμος χάρτης FA σε μετωπιαίο επίπεδο, αντίστοιχα με την T2 εικόνα. Η μέση τιμή του συντελεστή ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) στον δεξιό και αριστερό όρχι είναι 1.25 και 1.06, αντίστοιχα. Ο συντελεστής FA είναι 0.9 και 0.65 στον δεξιό και αριστερό όρχι, αντίστοιχα, με χαμηλότερες τιμές στον όρχι με κλινική κισσοκήλη



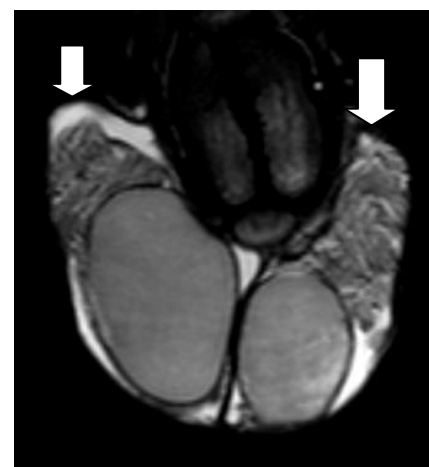
α)



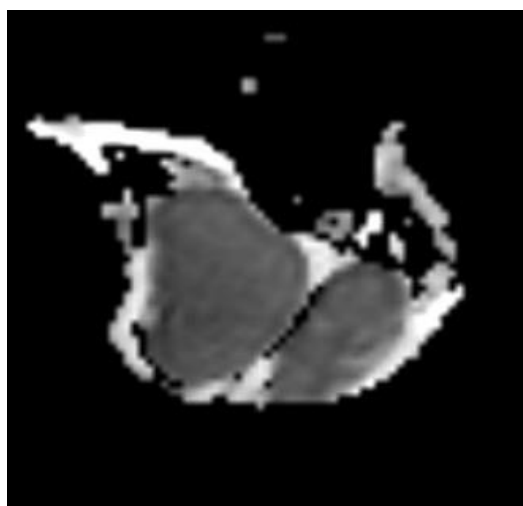
β)



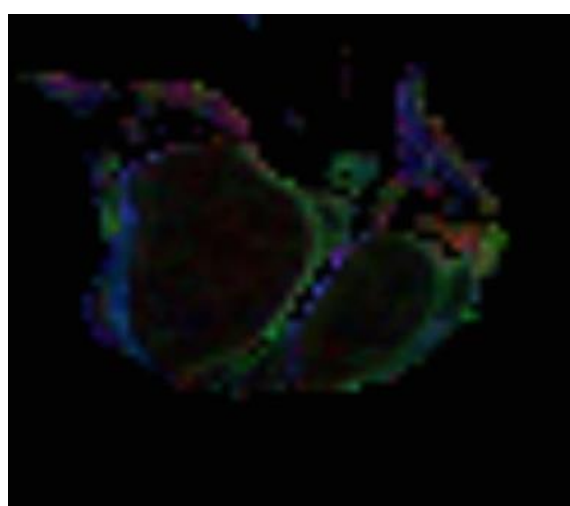
γ)



δ)



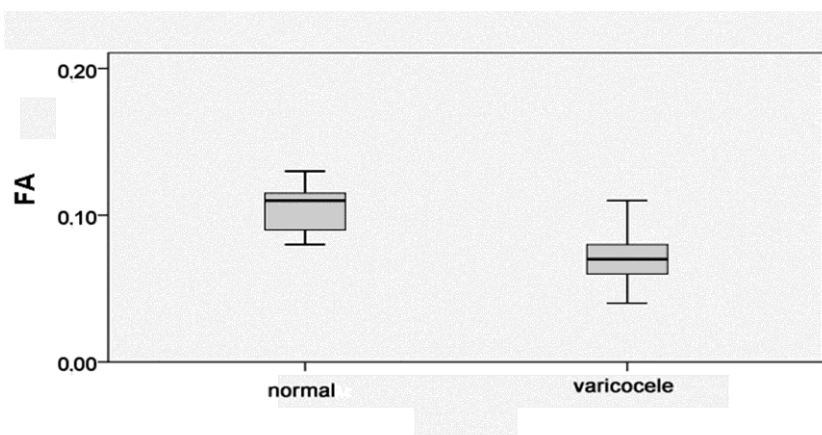
ε)



στ)

Εικόνα 54: Άνδρας 34 ετών με κλινική κισσοκήλη αμφοτερόπλευρα. **(α)** Gray scale υπερηχογράφημα απεικονίζει διατεταμένες φλέβες στον άνω πόλο του αριστερού όρχι. Οι σπερματικές φλέβες αριστερά έχουν μέγιστη διάμετρο κατά την ηρεμία 2 mm και κατά τη δοκιμασία Valsalva 3.2 mm. **(β)** Έγχρωμο υπερηχογράφημα αναδεικνύει παλινδρόμηση του αίματος εντός αυτών κατά την ηρεμία και πλέον έκδηλα κατά τη δοκιμασία Valsalva. **(γ)** Έγχρωμο υπερηχογράφημα αναδεικνύει παλινδρόμηση του αίματος εντός των σπερματικών φλεβών στον άνω πόλο του δεξιού όρχι κατά τη δοκιμασία Valsalva. Αυτές αναδεικνύονται με μέγιστη διάμετρο 2.1 mm κατά την ηρεμία και 2.3 mm κατά τη δοκιμασία Valsalva. **(γ)**

Ακολουθία T2 σε μετωπιαίο επίπεδο απεικονίζει τους δυο όρχεις με φυσιολογικό σήμα, ο αριστερός με μικρότερο μέγεθος και διατεταμένες σπερματικές φλέβες στους άνω πόλους αυτών (βέλη). Συνυπάρχει μικρή υδροκήλη αμφοτερόπλευρα. Σε αντιστοιχία με την T2 ακολουθία (δ) χάρτης ADC και (ε) έγχρωμος χάρτης FA σε μετωπιαίο επίπεδο. Οι τιμές του συντελεστή ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) είναι 1.1 και 1.18 στον δεξιό και αριστερό όρχι, αντίστοιχα. Ο συντελεστής FA είναι 0.9 και 0.8 στον δεξιό και αριστερό όρχι, αντίστοιχα.



Εικόνα 55: Τα θηκογράμματα απεικονίζουν την κατανομή των τιμών FA για κάθε ομάδα.

Στην ομάδα των όρχεων υπογόνιμων ανδρών με κλινική κισσοκήλη δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές του FA και TV (Spearman's Rho correlation coefficient = -0.322, $p = 0.078$), σε FA και mSVD κατά την ηρεμία (Spearman's Rho correlation coefficient = -0.177, $p = 0.340$) και ανάμεσα σε FA και mSVD κατά την δοκιμασία Valsalva (Spearman's Rho correlation coefficient = -0.063, $p = 0.736$).

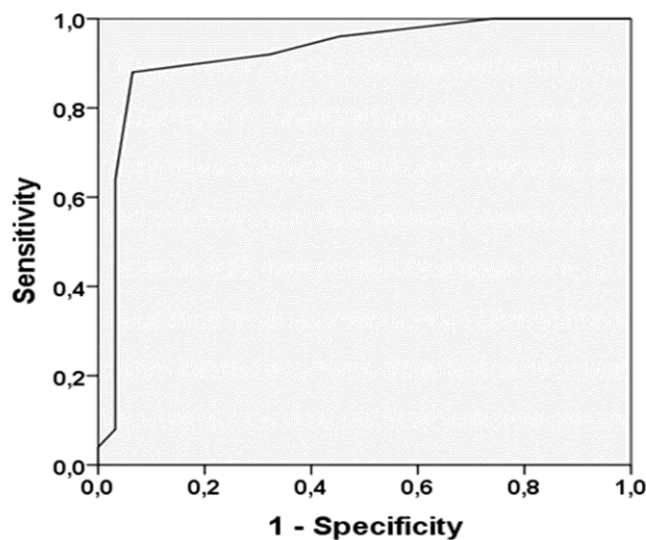
Δεν αναδείχθηκαν διαφορές στις τιμές του FA ($p = 0.353$) μεταξύ των όρχεων σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη ($n = 10$, Πίνακας 12).

	Median FA	ελάχιστη	μέγιστη	p
ΔΕ όρχις	0.07	0.05	0.10	0.353
ΑΡ όρχις	0.07	0.04	0.11	

Πίνακας 12. Σύγκριση του FA μεταξύ αμφοτέρων των όρχεων σε υπογόνιμους άνδρες με αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη ($p = \text{Mann-Whitney U test}$. Ένας όρχις εξαιρέθηκε από την σύγκριση, λόγω παρουσίας artifacts στον χάρτη FA.

Η ROC ανάλυση (Εικόνα 56) έδειξε ότι το FA είχε AUC = 0.923 και βέλτιστο διαχωριστικό όριο για τη διάγνωση κισσοκήλης ίσο με 0.08 (ευαισθησία =

88%, ειδικότητα = 93.5%, θετική προγνωστική αξία = 93.5% και αρνητική προγνωστική αξία = 90.6%).



Εικόνα 56: Η ROC ανάλυση των τιμών του FA στην διάγνωση της κλινικής κισσοκήλης

7. Μελέτη Μαγνητικής Φασματοσκοπίας Πρωτονίων (Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, ^1H -MRS)

7.1. Επιλογή ασθενών

Η προοπτική αυτή μελέτη περιλάμβανε 26 υπογόνιμους άνδρες με κλινική κισσοκήλη (21-49 ετών, μέση ηλικία 32 έτη), οι οποίοι παραπέμφθηκαν για μαγνητική τομογραφία οσχέου τη χρονική περίοδο από τον Μάρτιο του 2016 έως και τον Ιανουάριο του 2017. Το πρωτόκολλο της εξέτασης περιλάμβανε μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων (^1H -MRS). Η διάγνωση της κλινικής κισσοκήλης υπερηχογραφικά πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις πρόσφατα δημοσιευμένες οδηγίες του ESUR-SPIWG και έγινε με τα ακόλουθα κριτήρια: παλινδρόμηση του αίματος εντός των σπερματικών φλεβών κατά την ηρεμία και/ή κατά την δοκιμασία Valsalva και μέγιστη διάμετρος των σπερματικών φλεβών ίση ή μεγαλύτερη από 3 mm [165].

Με βάση τα υπερηχογραφικά ευρήματα, η μελέτη τελικά περιλάμβανε 13 υπογόνιμους ασθενείς με κλινική κισσοκήλη (23-44 έτη, μέση ηλικία 32

έτη). Οι εννέα ασθενείς είχαν αριστερή κισσοκήλη (69 %) και οι τέσσερις (31%) είχαν αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη.

Την ίδια χρονική περίοδο εξετάστηκαν στο τμήμα μαγνητικής τομογραφίας του εργαστηρίου μας 11 άνδρες, με ηλικία όμοια με εκείνη των ατόμων με κισσοκήλη. Αυτοί προσήλθαν στην Ουρολογική κλινική με την ένδειξη του άλγους του οσχέου και/ή διόγκωσης αυτού και χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου.

7.2. Μελέτη-επεξεργασία των φασμάτων

Οι μεταβολίτες που ποσοτικοποιήθηκαν και αξιολογήθηκαν ήταν η ολική χολίνη (tChol) συμπεριλαμβανομένων της φωσφοχολίνης (PC) και της γλυκεροφωσφοχολίνης (GPC), η ολική κρεατίνη (tCr) συμπεριλαμβανομένων της κρεατίνης (Cr) και φωσφοκρεατίνης (PCr), η γλυκόζη (Glc), η μυοϊνοσιτόλη (ml), η συλο-ινοσιτόλη (Scyllo), το γαλακτικό οξύ (Lac), η ταυρίνη (Tau), το σύμπλεγμα Glx συμπεριλαμβανομένων της γλουταμίνης (Gln) και του γλουταμικού οξέος (Glu) και τέλος τα ολικά λιπίδια-μακρομόρια με τιμές χημικής μετατόπισης στα 0.9 ppm (TLM 0.9), 1.3 ppm (TLM 1.3) και 2.0 ppm (TLM 2.0). Παρόμοια με προηγούμενη μελέτη του εργαστηρίου μας οι μεταβολίτες μετρήθηκαν και εκφράστηκαν ως σχέση με την κρεατίνη [364].

7.3. Στατιστική ανάλυση

Η κανονικότητα των δεδομένων εκτιμήθηκε με την δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov test, η οποία έδειξε την μη κανονική κατανομή αυτών. Οι διαφορές στις κανονικοποιημένες συγκεντρώσεις των μεταβολιτών ανάμεσα στους όρχεις των υπογόνιμων ανδρών με κλινική κισσοκήλη και στους φυσιολογικούς όρχεις εκτιμήθηκε με τον Mann-Whitney U έλεγχο. Ακολούθησε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης με προοδευτική βηματική μέθοδο (forward stepwise logistic regression) με σκοπό να βρεθούν οι πιο σημαντικοί δείκτες πρόβλεψης για τη διάγνωση της κλινικής κισσοκήλης ανάμεσα στις κανονικοποιημένες συγκεντρώσεις μεταβολιτών.

Η συσχέτιση ανάμεσα στην μέση διάμετρο των σπερματικών φλεβών (mSVD) και στις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών σε όρχεις με κλινική

κιρσοκήλη εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την ανάλυση Spearman's Rho correlation coefficient.

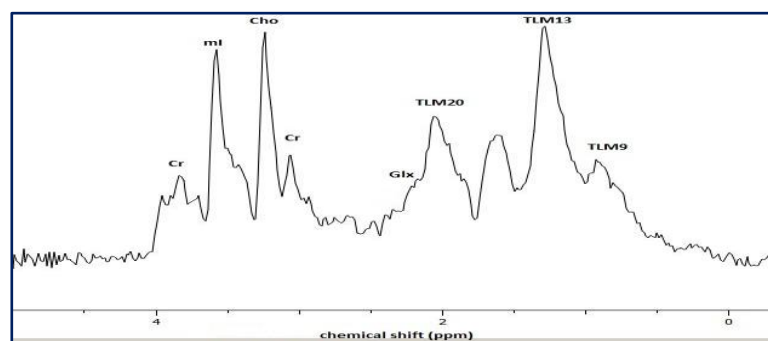
Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα SPSSv.23.0 (IBM, IncNewYork, USA) και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας που τέθηκε ήταν $p < 0.001$.

7.4. Αποτελέσματα

Από την μελέτη εξαιρέθηκαν τρεις όρχεις με κλινική κιρσοκήλη, λόγω χαμηλής ποιότητας της φασματοσκοπικής ανάλυσης.

Έτσι η μελέτη αυτή αξιολόγησε 14 όρχεις από την ομάδα των υπογόνιμων ανδρών με κλινική κιρσοκήλη και 22 όρχεις από την ομάδα ελέγχου. Η μέση διάμετρος των σπερματικών φλεβών ήταν 2.91 mm (εύρος 2.00-4.50 mm) σε ηρεμία και 3.50 mm (εύρος 3.00-6.50 mm) σε δοκιμασία Valsalva.

Η μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων ανέδειξε διάφορους μεταβολίτες τόσο στους όρχεις ανδρών με κλινική κιρσοκήλη, όσο και στον φυσιολογικό πληθυσμό, με κύριους μεταβολίτες τους ακόλουθους: tChoI, tCr, ml, σύμπλεγμα Glx και TLM 09, TLM13, TLM20 (Εικόνες 57, 58) [380].

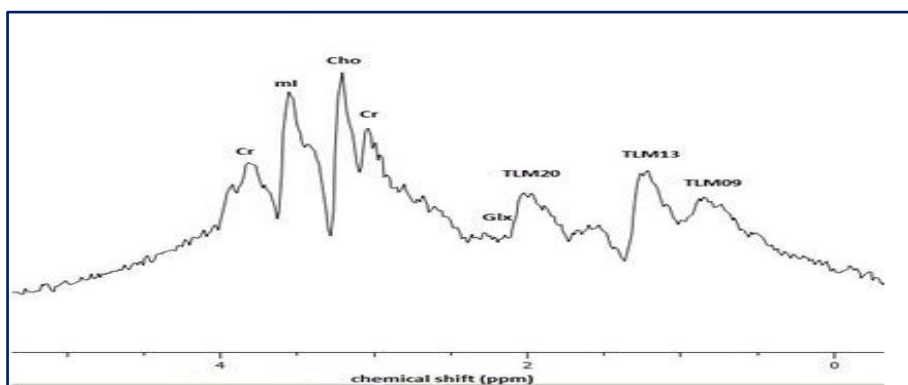


Εικόνα 57: Φάσμα πρωτονίων φυσιολογικού αριστερού όρχι σε άνδρα ηλικίας 24 ετών. Οι κύριοι μεταβολίτες είναι οι ακόλουθοι: κρεατινίνη (Cr), μυοϊνσιτόλη (ml), χολίνη (ChoI), σύμπλεγμα Glx και λιπίδια-μακρομόρια (TLM 09, TLM 13, TLM 20).

Ο έλεγχος με Mann-Whitney U test έδειξε διαφορές μεταξύ των κανονικοποιημένων συγκεντρώσεων των μεταβολιτών σε όρχεις υπογόνιμων ανδρών με κλινική κιρσοκήλη και σε φυσιολογικούς όρχεις στους εξής μεταβολίτες: ολική χολίνη ($p = 0.001$), μυοϊνσιτόλη ($p = 0.012$), σύμπλεγμα

Glx ($p = 0.011$) και ολικά λιπίδια-μακρομόρια με τιμές χημικής μετατόπισης στα 0.9 ppm ($p = 0.027$), 1.3 ppm ($p = 0.035$) και 2.0 ppm ($p = 0.021$). Οι διαφορές στις συγκεντρώσεις του συμπλέγματος Glx βρέθηκαν να οφείλονται σε διαφορές στις συγκεντρώσεις του γλουταμικού οξέος ($p = 0.007$) και όχι της γλουταμίνης ($p = 0.854$).

Συγκεκριμένα, οι όρχεις των υπογόνιμων ανδρών με κλινική κίρσοκήλη είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ολικής χολίνης (0.700 έναντι 1.419), μυοϊνοσιτόλης (2.004 έναντι 3.158), συμπλέγματος Glx (0.263 έναντι 1.249) και λιπιδίων-μακρομορίων TLM09 (2.045 έναντι 3.174), TLM13 (6,079 έναντι 15.918) και TLM20 (4.258 έναντι 7.185) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Εικόνες 58-61, Πίνακας 13).



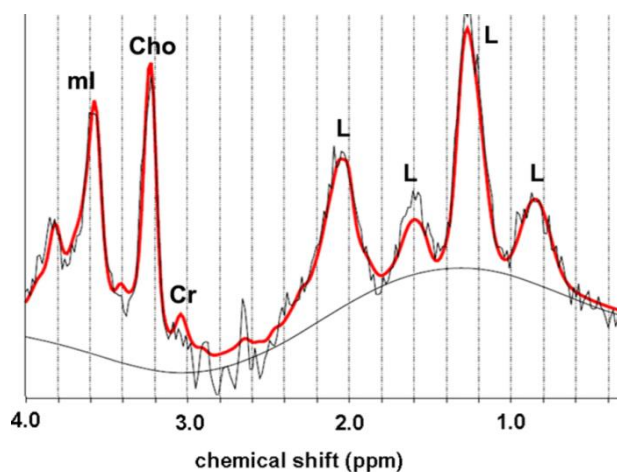
Εικόνα 58: Φάσμα πρωτονίων αριστερού όρχι σε άνδρα ηλικίας 37 ετών με κλινική κίρσοκήλη, όπου βρέθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις χολίνης (Chol), μυοϊνοσιτόλης (ml), γλουταμικού οξέος (σύμπλεγμα Glx) και λιπιδίων (TLM09, TLM13, TLM20).



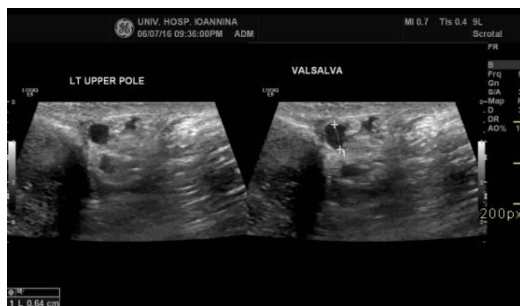
α)



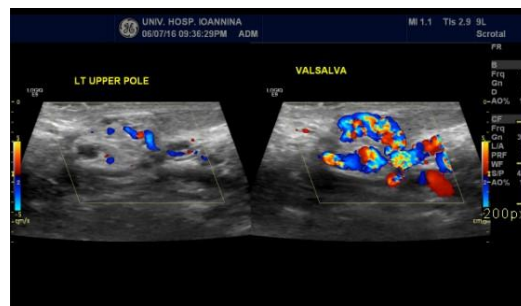
β)



Εικόνα 59: Άνδρας ηλικίας 35 ετών με αριστερή κλινική κισσοκήλη. **(α)** Ο υπερηχογραφικός έλεγχος σε αυτόν τον ασθενή ανέδειξε διατεταμένες φλέβες αριστερά, στον κάτω πόλο του όρχι, κατά την ηρεμία (4.5 mm) και κατά τη δοκιμασία Valsalva (5.2 mm). **(β)** T2 εικόνα σε μετωπιαίο επίπεδο αναδεικνύει τους δυο όρχεις αμφοτερόπλευρα με φυσιολογικό μέγεθος και σήμα. Απεικονίζεται επίσης η κεφαλή και η ουρά της δεξιάς επιδιδυμίδας (βέλη), με φυσιολογικό σήμα, χαμηλότερο συγκριτικά με το ορχικό παρέγχυμα. **(γ)** Φάσμα πρωτονίων του αριστερού όρχι αναδεικνύει τις κύριες μεταβολικές κορυφές: ml, Cr, Chol και λιπίδια (L), οι οποίες εμφανίζουν χαμηλές συγκεντρώσεις.



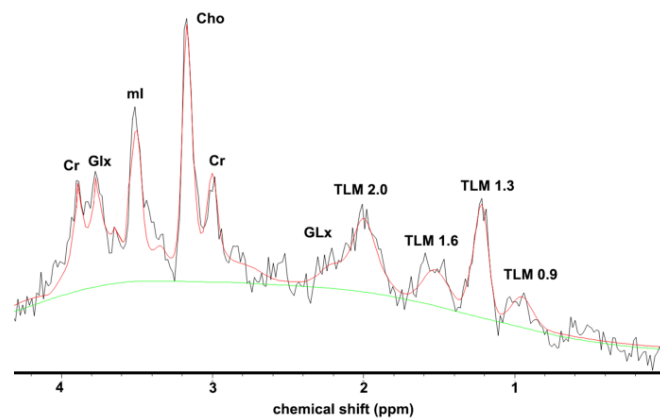
α)



β)

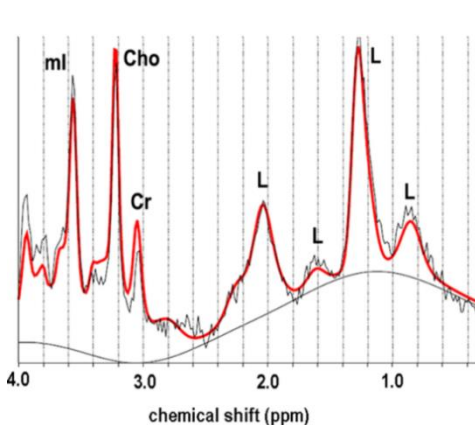


γ)

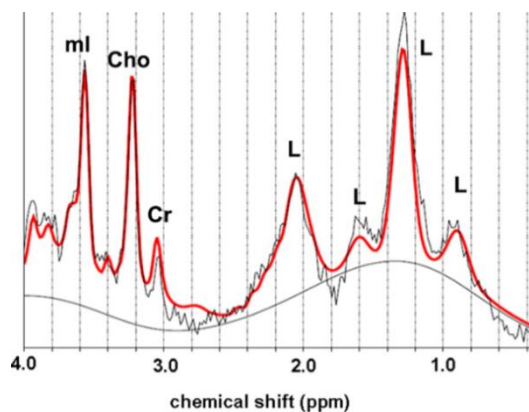


δ)

Εικόνα 60: Άνδρας ηλικίας 34 ετών με αριστερή κλινική κισσοκήλη. (α) Ο υπερηχογραφικός έλεγχος αναδεικνύει διατεταμένες σπερματικές φλέβες αριστερά, στον άνω πόλο του όρχι, κατά την ηρεμία (5.2 mm) και κατά τη δοκιμασία Valsalva (6.4 mm). (β) Ο CDUS έλεγχος δείχνει παλινδρόμηση του αίματος εντός αυτών κατά την ηρεμία και πλέον έκδηλα κατά την δοκιμασία Valsalva. (γ) T2 εικόνα σε μετωπιαίο επίπεδο αναδεικνύει τους όρχεις αμφοτερόπλευρα, με φυσιολογικό μέγεθος και σήμα και τις διατεταμένες σπερματικές φλέβες αριστερά (βέλη). (δ) Φάσμα πρωτονίων αριστερού όρχι αναδεικνύει χαμηλές συγκεντρώσεις των ml, Chol, Glx και λιπιδίων.



α)



β)

Εικόνα 61: Άνδρας ηλικίας 34 ετών με κλινική κισσοκήλη αμφοτερόπλευρα (ίδιος ασθενής με εικόνα 54). Φάσμα πρωτονίων (α) δεξιού και (β) αριστερού όρχι. Οι συγκεντρώσεις της χολίνης (Chol), μυϊνοσιπόλης (ml) και λιπιδίων (L) ανευρέθηκαν χαμηλές και στους δύο όρχεις.

Μεταβολίτες	Όρχεις με κλινική κίρσοκήλη (n=14)			Φυσιολογικοί όρχεις (n=22)			p
	Ελάχιστη	Διάμεσος	Μέγιστη	Ελάχιστη	Διάμεσος	Μέγιστη	
tChol	0.30	0.70	1.56	0.54	1.41	8.01	0.001
ml	0.00	2.00	5.23	1.42	3.15	13.70	0.012
Glx	0.00	0.26	1.06	0.00	1.24	24.42	0.011
TLM9	0.04	2.04	8.60	0.46	3.17	15.29	0.027
TLM13	1.97	6.07	39.27	1.73	15.91	56.84	0.035
TLM20	2.13	4.25	17.52	0.00	7.18	37.69	0.021

Πίνακας 13: Οι τιμές των μεταβολιτών και οι διαφορές τους στις δυο ομάδες απεικονίζονται στον ανωτέρω πίνακα.

Η ολική χολίνη (tChol) αναδείχθηκε ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας για τη διάγνωση της κλινικής κίρσοκήλης ($p = 0.001$).

Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των κανονικοποιημένων συγκεντρώσεων των μεταβολιτών και της διαμέτρου των σπερματικών φλεβών τόσο σε ηρεμία, όσο και σε δοκιμασία Valsalva στους όρχεις με κλινική κίρσοκήλη ($p > 0.05$) [380].

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κίρσοκήλη ακόμα και σήμερα αντιπροσωπεύει ένα θέμα συζητήσεων στον ιατρικό χώρο, καθώς δεν υπάρχει σαφής απόδειξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ της παρουσίας κίρσοκήλης και της υπογονιμότητας. Η δυνατότητα της πρώιμης ανάδειξης διαταραχών στη σπερματογένεση στους όρχεις ανδρών με κίρσοκήλη με τις απεικονιστικές τεχνικές θα αποδειχθεί πιθανά εξαιρετικά χρήσιμη στην επιλογή ασθενών με κίρσοκήλη που θα επωφεληθούν από την αποκατάσταση αυτής.

Οι παρούσες μελέτες αντιπροσωπεύουν την πρώτη αναφορά στην διεθνή βιβλιογραφία όσον αφορά την εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας και συγκεκριμένα των ακολουθιών του τανυστή διάχυσης και της μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίων στη διερεύνηση του όρχι υπογόνιμων ανδρών με κλινική κίρσοκήλη.

Η πρώτη μελέτη του εργαστηρίου μας αφορούσε τις ακολουθίες του τανυστή διάχυσης (DTI), οι οποίες εκτιμούν το μέγεθος και την κατευθυντικότητα των μορίων του νερού στους βιολογικούς ιστούς, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες για την δομή αυτών σε μικροσκοπικό επίπεδο καθώς και για την παθοφυσιολογία. Η τεχνική παρέχει μετρήσεις του συντελεστή διάχυσης (ADC), ο οποίος εξαρτάται κύρια από την κυτταροβρίθεια των ιστών και του συντελεστή κλασματικής ανισοτροπίας (FA), ο οποίος εκτιμά την κατευθυντικότητα.

Στη μελέτη αυτή βρέθηκε μια πολύ καλή συμφωνία μεταξύ των δυο παρατηρητών στον υπολογισμό των τιμών του ADC και FA και αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η τεχνική είναι αντικειμενική και αξιόπιστη. Ανάμεσα στους δύο δείκτες, αναφέρθηκε πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία ότι ο συντελεστής FA αντανakλά τις ιστοπαθολογικές μεταβολές του όρχι υπογόνιμων αντρών με κλινική κίρσοκήλη με μεγαλύτερη ευαισθησία συγκριτικά με τον συντελεστή ADC. Συγκεκριμένα, χαμηλή ανισοτροπία, με ελάττωση των τιμών του FA παρατηρήθηκε σε όρχεις με κλινική κίρσοκήλη συγκριτικά με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Καθορίστηκε επίσης σαν cut off όριο για τον συντελεστή FA το 0.08 για την διάγνωση της κλινικής κίρσοκήλης, με ικανοποιητική διαγνωστική ακρίβεια [381].

Οι μηχανισμοί οι οποίοι εξηγούν την ελάττωση της ανισοτροπίας στον όρχι υπογόνιμων ανδρών με κλινική κίρσοκήλη είναι δύσκολο να διασαφηνισθούν. Είναι πολλαπλές οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στο ορχικό παρέγχυμα ανδρών με κίρσοκήλη, μεταξύ αυτών, η μείωση της σπερματογένεσης, η αύξηση του αριθμού των κυττάρων Leydig, η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των σπερματικών σωληναρίων, η πάχυνση του έξω και του μέσου χιτώνα των σπερματικών φλεβών, με στένωση του αυλού αυτών καθώς και η αύξηση του ινώδους συνδετικού ιστού στον διάμεσο χώρο. Η υποσπερματογένεση χαρακτηρίζεται από την μείωση του αριθμού των γεννητικών κυττάρων, την λέπτυνση του επιθηλίου και την διεύρυνση του αυλού των σπερματικών σωληναρίων, καθώς και την απόπτωση άωρων μορφών γεννητικών κύτταρων εντός του αυλού των σωληναρίων [64, 384-385]. Από τις παραπάνω σύνθετες ιστολογικές βλάβες, μπορούμε να συσχετίσουμε την μείωση της κατευθυντικότητας των μορίων του νερού στον όρχι ανδρών με κίρσοκήλη αφενός με την διεύρυνση του αυλού των σπερματικών σωληναρίων και αφετέρου με την ελάττωση του αριθμού των γεννητικών κυττάρων.

Μελέτες στην βιβλιογραφία έχουν εκτιμήσει την χρησιμότητα των ακολουθιών διάχυσης (DWI), με την μέτρηση του ADC στην διερεύνηση ανδρών με κίρσοκήλη. Σε μια προοπτική μελέτη, οι συγγραφείς εκτίμησαν τις μεταβολές των τιμών ADC σε όρχεις 25 ανδρών με κίρσοκήλη και 25 υγιών εθελοντών. Παρατηρήθηκε μείωση του συντελεστή ADC στους όρχεις με κίρσοκήλη ($942.39 \pm 59.45 \times 10^{-6} \text{ s/mm}^2$), συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($1120.92 \pm 73.31 \times 10^{-6} \text{ s/mm}^2$), ευρήματα τα οποία αποδόθηκαν σε αλλοιώσεις υποξίας και ίνωσης. Στην ίδια μελέτη, οι τιμές του ADC ήταν επίσης χαμηλότερες στον ετερόπλευρο όρχι των ασθενών με κίρσοκήλη ($956.79 \pm 65.70 \times 10^{-6} \text{ s/mm}^2$) από αυτές των υγιών εθελοντών, ευρήματα τα οποία συσχετίστηκαν από τους συγγραφείς με ορμονικούς και αυτοάνοσους παράγοντες, όπως και με την αύξηση της θερμοκρασίας του οσχέου [262].

Σε άλλη μελέτη, οι συγγραφείς εκτίμησαν την επίδραση της κίρσοκλής στο ορχικό παρέγχυμα με την μαγνητική τομογραφία και την χρησιμοποίηση δυο τεχνικών διάχυσης, της συμβατικής DWI και της ZOOMit-DWI (η οποία παρέχει εικόνες καλύτερης διαγνωστικής ακρίβειας και με λιγότερα artifacts). Η μελέτη συμπεριέλαβε 45 άνδρες με ετερόπλευρη

κισσοκήλη και 32 υγιείς εθελοντές. Οι τιμές του συντελεστή ADC του όρχι όπως μετρήθηκαν και με τις δύο τεχνικές ήταν μειωμένες στους ασθενείς με κισσοκήλη, τόσο στον όρχι με κισσοκήλη, όσο και στον ετερόπλευρο όρχι των ανδρών με κισσοκήλη σε σύγκριση με τις τιμές στους υγιείς μάρτυρες. Ενδιαφέρον εύρημα της δημοσίευσης αυτής αποτελεί η διαφορά στις τιμές του ADC μεταξύ των αμφοτερόπλευρων όρχεων σε ασθενείς με κισσοκήλη η οποία παρατηρήθηκε με την ZOOMit-DWI τεχνική, με πτώση του ADC στον όρχι με κισσοκήλη συγκριτικά με τον ετερόπλευρο όρχι. Επιπλέον, σημαντική αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της διαμέτρου των σπερματικών φλεβών, όπως αυτές μετρήθηκαν σε ηρεμία και κατά την δοκιμασία Valsalva και των τιμών ADC, όπως αυτές μετρήθηκαν με την τεχνική ZOOMit σε όρχεις με κισσοκήλη, υποδεικνύοντας ότι ο συντελεστής διάχυσης του όρχι ελαττώνεται καθώς η διάμετρος των σπερματικών φλεβών αυξάνεται [386]

Άλλη μελέτη στην οποία συμπεριελήφθησαν 31 άνδρες με κισσοκήλη και 20 υγιείς μάρτυρες αναφέρει χαμηλότερες τιμές ADC στους όρχεις με κισσοκήλη από αυτές του φυσιολογικού πληθυσμού και αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ADC του όρχι και της διαμέτρου των σπερματικών φλεβών, σύμφωνα και με τα αποτελέσματα των προηγούμενων δημοσιευμένων εργασιών. Οι συγγραφείς της ίδιας μελέτης συσχέτισαν επίσης τις τιμές ADC με τις παραμέτρους της ανάλυσης σπέρματος και ανέφεραν θετική συσχέτιση μεταξύ ADC και του αριθμού και της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων, η οποία θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι είναι το αποτέλεσμα της ίνωσης και της εκκριτικής δυσλειτουργίας του ορχικού παρεγχύματος σε άνδρες με κισσοκήλη. Η μελέτη αναφέρει ευαισθησία της τάξεως του 94.3% και ειδικότητα 87.5% όταν χρησιμοποιηθεί σαν cut off όριο για το ADC το $1.131 \cdot 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ για την ανίχνευση μείωσης του αριθμού των σπερματοζωαρίων ($< 15 \text{ mil/mL}$). Καθορίσθηκε επίσης σαν cut off ADC το $1.25 \cdot 10^{-3} \text{ s/mm}^2$, με ευαισθησία 86.6% και ειδικότητα 43.8% για την ανίχνευση παθολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (κινητικότητα σπέρματος $< 4\%$) [387].

Άλλη προοπτική μελέτη που είχε σκοπό την εκτίμηση της χρήσης των ακολουθιών διάχυσης (DWI) στην αξιολόγηση της επίδρασης της κισσοκήλης στο ορχικό παρέγχυμα και την σπερματογένεση με τον υπολογισμό των μεταβολών των τιμών του συντελεστή διάχυσης (ADC) εκτιμήθηκαν 30 διαδοχικοί ασθενείς (18 ασθενείς με αμφοτερόπλευρη και 12 ασθενείς με

ετερόπλευρη κισσοκήλη) και 10 υγιείς μάρτυρες. Πραγματοποιήθηκαν US και DWI σε όλους τους ασθενείς και συμπεριελήφθησαν συνολικά 80 όρχεις που διαιρέθηκαν σε τρεις ομάδες. Η ομάδα Α περιλάμβανε τους όρχεις σύστοιχα με την κισσοκήλη (n=48, 60%), η ομάδα Β περιλάμβανε τους όρχεις ετερόπλευρα με την κισσοκήλη (n=12, 15%) και η ομάδα C αποτελούνταν από τους φυσιολογικούς όρχεις της ομάδας ελέγχου (n=20, 25%). Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά της τιμής του συντελεστή διάχυσης (ADC) μεταξύ όλων των ομάδων (p -value<0.001). Στις ομάδες Α και Β υπήρχε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ μέσων τιμών του ADC και του βαθμού της κισσοκήλης, όπως και με την φλεβική διάμετρο των σπερματικών φλεβών. Στην ομάδα Α υπήρχε μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής του ADC και του αριθμού σπερματοζωαρίων (p -value = 0.01) καθώς και με την κινητικότητα του σπέρματος (p -value = 0.04). Οι ασθενείς συμπέραναν ότι η ακολουθία DWI μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των συνεπειών της κισσοκήλης, στο ορχικό παρέγχυμα παρουσιάζοντας μειωμένες τιμές ADC που συσχετίζονται σημαντικά με παθολογικές παραμέτρους σπέρματος, ώστε ο συντελεστής διάχυσης να θεωρηθεί πρόσθετος δείκτης μεταβολών του παρεγχύματος του όρχεως [388].

Η δεύτερη εργασία της παρούσας διατριβής αφορούσε την διερεύνηση του βιοχημικού περιβάλλοντος του όρχι σε υπογόνιμους άνδρες με κλινική κισσοκήλη με την τεχνική της μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίων στην απεικόνιση των όρχεων [380].

Παρατηρήθηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις χολίνης στον όρχι με κισσοκήλη και αυτός ο μεταβολίτης αποδείχθηκε ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης για την διάγνωση της κλινικής κισσοκήλης. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο της χολίνης στην σπερματογένεση. Η χολίνη αντιπροσωπεύει ένα κύριο συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών και αποτελεί δείκτη της σύνθεσης-αποδόμησης αυτών καθώς και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Τα επίπεδα χολίνης στον όρχι αντανakλούν επιπλέον την σύνθεση των φωσφολιπιδίων κατά την σπερματογένεση [352, 362, 364, 373, 374, 378, 383]. Μεταξύ των περίπλοκων ιστολογικών μεταβολών που παρατηρούνται στους όρχεις με κισσοκήλη, η μείωση του αριθμού των γεννητικών κυττάρων αποτελεί την κύρια ερμηνεία των χαμηλών επιπέδων χολίνης σε αυτούς [364, 380].

Παρόμοια αποτελέσματα με την παρούσα μελέτη έχουν αναφερθεί και από άλλους συγγραφείς [362, 374, 378, 383]. Σε προηγούμενη έρευνα, μελετήθηκε η χρησιμότητα της μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίων (^1H -MRS) στην διάκριση του φυσιολογικού από τον παθολογικό όρχι [352]. Σκοπός της μελέτης αυτής, στην οποία συμμετείχαν 27 ασθενείς, μεταξύ αυτών έξι άνδρες με κισσοκήλη, ήταν η αναγνώριση και η ποσοτικοποίηση των μεταβολιτών του όρχι με την τεχνική της μαγνητικής φασματοσκοπίας. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η μέση αναλογία χολίνης/λιπιδίων ήταν 1.02 ± 0.46 στους φυσιολογικούς όρχεις και 0.45 ± 0.36 στους παθολογικούς όρχεις. Πιο συγκεκριμένα, χαμηλά επίπεδα χολίνης παρατηρήθηκαν σε όρχεις με κακοήγη νεοπλασμάτα και κισσοκήλη, πιθανά λόγω της μειωμένης σπερματογένεσης [362].

Άλλη μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 14 υπογόνιμους άνδρες (27 όρχεις, μεταξύ αυτών επτά όρχεις με κισσοκήλη) και παθολογική ανάλυση σπέρματος και εννέα μάρτυρες (18 όρχεις) με φυσιολογική σπερματογένεση και φυσιολογικά ευρήματα κατά τον έλεγχο του οσχέου με CDUS και μαγνητική τομογραφία, πρότεινε την ^1H -MRS ως πολύτιμο εργαλείο για την εκτίμηση της ανδρικής υπογονιμότητας. Εκτιμήθηκαν και συγκρίθηκαν οι συγκεντρώσεις της χολίνης, της κρεατίνης, των λιπιδίων και του γαλακτικού οξέος μεταξύ των υπογόνιμων ανδρών και των μαρτύρων. Η ανάλυση έδειξε ότι τα επίπεδα της χολίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα (0.69 έναντι 1.34) στην ομάδα των ασθενών με παθολογική ανάλυση σπέρματος συγκριτικά με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Σημαντικό εύρημα της εργασίας αυτής αποτελεί η ανεύρεση χαμηλών επιπέδων χολίνης (1.09 έναντι 1.34) στην υποομάδα των υπογόνιμων ανδρών με παθολογική ανάλυση σπέρματος και φυσιολογικά ευρήματα στον έλεγχο με το US και τις συμβατικές ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας (18 όρχεις, 66,7%) συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες [383].

Στην μελέτη μας παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις μυο-ινοσιτόλης (ml) στον όρχι των υπογόνιμων ανδρών με κισσοκήλη συγκριτικά με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Η μυο-ινοσιτόλη είναι ένα κυκλικό σάκχαρο, τμήμα του συμπλέγματος της βιταμίνης B2. Ο όρχις αποτελεί ένα από τα λιγοστά τμήματα του ανθρωπίνου σώματος το οποίο συνθέτει ml denovo από την φωσφορική γλυκόζη (glucose-6-phosphate). Είναι επίσης γνωστό ότι οι συγκεντρώσεις της ml εντός των σπερματικών σωληναρίων είναι υψηλότερες

από εκείνες στον ορό του αίματος. Τα ένζυμα τα οποία συμμετέχουν στην σύνθεση της εκφράζονται στα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και τα κύτταρα Sertoli και ο μεταφορέας της ml εντοπίζεται στα κύτταρα Sertoli [365-370].

Η μείωση της σπερματογένεσης που παρατηρείται σε όρχεις υπογόνιμων ασθενών με κλινική κισσοκήλη εξηγεί την ελάττωση των επιπέδων της μυοϊνοσιτόλης στην παρούσα μελέτη.

Μείωση των επιπέδων της ml έχει παρατηρηθεί στον φυσιολογικό όρχι με την ηλικία [364]. Με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται απώλεια και ιστολογικές μεταβολές των κυττάρων Sertoli στον όρχι, που περιλαμβάνουν πολυπυρήνωση ή αποδιαφοροποιημένα κύτταρα Sertoli [365, 367]. Σε νεαρούς ενήλικες άνδρες, κάθε όρχις περιέχει περίπου 500 εκατομμύρια κύτταρα Sertoli, τα οποία μπορεί να μειωθούν περίπου στο μισό μετά την ηλικία των 50 ετών [365]. Παρατηρείται επίσης με την πάροδο της ηλικίας, μείωση του αριθμού των γεννητικών κυττάρων στα σπερματικά σωληνάκια, με αναστολή της ωρίμανσης αυτών [366, 367]. Τα ανωτέρω ερμηνεύουν την πτώση των επιπέδων της ml με την ηλικία στον φυσιολογικό πληθυσμό [364].

Οι λειτουργίες του μεταβολίτη αυτού είναι σύνθετες και πολυπαραγοντικές και περιλαμβάνουν την ρύθμιση της ωσμωτικότητας και του όγκου του πλάσματος στο σπερματικό υγρό, την έκφραση πρωτεϊνών για την εμβρυογενετική ανάπτυξη και την χημειοταξία του σπέρματος, καθώς και την ρύθμιση της κινητικότητας, της ωρίμανσης (capacitation) και της αντίδρασης του ακροσώματος των σπερματοζωαρίων. Η μυοϊνοσιτόλη είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην διατήρηση της ισορροπίας του ορμονικού περιβάλλοντος των βιοδεικτών των όρχεων, επιπλέον δε δρα και σαν αντιοξειδωτική ουσία [368-370]. Στη παρούσα διατριβή έχει αναφερθεί ο πρωταρχικός ρόλος των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου (ROS) και του επακόλουθου οξειδωτικού stress (OS) στην παθοφυσιολογία της υπογονιμότητας η οποία συνδέεται με την κισσοκήλη. Οι φυσιολογικοί όρχεις περιέχουν διάφορες αντιοξειδωτικές ουσίες, μεταξύ αυτών και την ml, οι οποίες προφυλάσσουν τα γεννητικά κύτταρα από το οξειδωτικό stress. Στους όρχεις με κισσοκήλη αναφέρονται αυξημένα επίπεδα ROS και οξειδωτικό stress, με μείωση των επιπέδων των ουσιών με αντιοξειδωτική δράση [1, 5, 17].

Στη παρούσα μελέτη βρέθηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις του συμπλέγματος Glx στον όρχι υπογόνιμων ανδρών με κλινική κίρσοκήλη συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό, οι οποίες ήταν αποτέλεσμα των μειωμένων επιπέδων του γλουταμικού οξέος (Glu). Αν και διάφοροι τύποι υποδοχέων και μεταφορέων του γλουταμικού οξέος εκφράζονται στον ανθρώπινο όρχι, ο ακριβής ρόλος αυτού του μεταβολίτη στην σπερματογένεση είναι ακόμη άγνωστος [389-392].

Στον ανθρώπινο όρχι, τα κύτταρα Sertoli παρέχουν στα γεννητικά κύτταρα αυξητικούς παράγοντες και θρεπτικά συστατικά, κύρια μέσω του μεταβολισμού της γλυκόζης και της παραγωγής μεγάλων ποσοτήτων γαλακτικού οξέως, το οποίο αντιπροσωπεύει την κύρια ενεργειακή δεξαμενή των γεννητικών κυττάρων. Με σκοπό την διατήρηση της μεταβολικής δραστηριότητας σε υψηλό ρυθμό, τα κύτταρα Sertoli χρησιμοποιούν αμινοξέα, όπως η γλουταμίνη (Gln). Το γλουταμικό οξύ (Glu) είναι το άμεσο προϊόν του μεταβολισμού της γλουταμίνης, η οποία λαμβάνει χώρα στα κύτταρα Sertoli [389-392]. Η διακοπή του μεταβολικού αυτού κύκλου που παρατηρείται σε όρχεις με διαταραχές της σπερματογένεσης μπορεί να ερμηνεύσει την ελάττωση των επιπέδων του γλουταμικού οξέος σε περιπτώσεις κλινικής κίρσοκήλης. Άλλη πιθανή εξήγηση για τα μειωμένα επίπεδα του Glu σε όρχεις με κίρσοκήλη, όπου και ελέγχονται υψηλά επίπεδα οξειδωτικού stress, σχετίζεται την παρουσία αντιοξειδωτικών συστημάτων με κύριο παράγοντα το γλουταμικό οξύ [389-392].

Τέλος, στην δική μας μελέτη παρατηρήθηκε ελάττωση των λιπιδίων σε υπογόνιμους όρχις με κλινική κίρσοκήλη, συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Τα λιπίδια έχουν σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της σπερματογένεσης, ο δε όρχις αντιπροσωπεύει ένα όργανο ενεργού μεταβολισμού των λιπιδίων [362, 393-396]. Η χοληστερόλη αποτελεί ένα από τα κύρια λιπίδια στον ανθρώπινο όρχι και την βασική πρόδρομο ουσία για τη σύνθεση της τεστοστερόνης. Έχει παρατηρηθεί μια σταδιακή ελάττωση των λιπιδίων με την πάροδο της ηλικίας σε όρχεις ενηλίκων και αυτό συσχετίστηκε με την πτώση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό του αίματος [364].

Τα ευρήματα της μελέτης μας δεν είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα δημοσιεύσεων, οι οποίες περιγράφουν την σύνθεση λιπιδίων σε όρχεις με κίρσοκήλη, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε βιοψία [395-396]. Με

βάση τις αναφορές αυτές, τα λιπίδια απαρτίζουν το 1.9% του ολικού βάρους του όρχι σε άνδρες με κισσοκήλη και εμφανίζουν αύξηση σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Οι συγγραφείς απέδωσαν την αύξηση αυτή στα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και γλυκεριδίων, η οποία θα μπορούσε να συσχετισθεί με την μη χρησιμοποίηση των εστέρων χοληστερόλης για την σύνθεση ανδρογόνων σε όρχεις με κισσοκήλη [395-396].

Τα μειωμένα επίπεδα λιπιδίων στον όρχι υπογόνιμων άνδρων με κλινική κισσοκήλη που βρέθηκαν στο δικό μας εργαστήριο, μπορεί να υποδηλώνουν μια σημαντική ελάττωση στις συγκεντρώσεις των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs). Ευρήματα από την μελέτη του σπερματικού υγρού αναφέρουν μειωμένα επίπεδα PUFAs σε άνδρες με κισσοκήλη. Μείωση των συγκεντρώσεων των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων έχει επίσης παρατηρηθεί στα σπερματοζωάρια υπογόνιμων ανδρών με κισσοκήλη [393-394]. Τα υψηλά επίπεδα του οξειδωτικού stress σε όρχεις με κισσοκήλη πιθανά αντιπροσωπεύουν τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα που ερμηνεύει την μείωση των λιπιδίων.

9. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι σε αυτή την διατριβή υπήρχαν περιορισμοί, όπως το μικρό δείγμα των υπογόνιμων ανδρών με κισσοκήλη και η μη σύγκριση αυτών με άνδρες γόνιμους με κισσοκήλη ή με γόνιμους άνδρες χωρίς κισσοκήλη. Στους περιορισμούς της μελέτης ήταν η μη λεπτομερής λήψη ιατρικού ιστορικού, ιδιαίτερα όσον αφορά παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την γονιμότητα, όπως η λήψη αλκοόλ, το κάπνισμα, η χρήση φαρμακευτικών ουσιών, η φυσική κατάσταση και το επάγγελμα των συμμετεχόντων. Σοβαρό περιορισμό της μελέτης αποτελεί επίσης η απουσία συσχέτισης των απεικονιστικών ευρημάτων με τα αποτελέσματα της ανάλυσης σπέρματος και του εργαστηριακού-ορμονολογικού ελέγχου, λόγω μη ύπαρξης επαρκών δεδομένων σε ένα μεγάλο αριθμό από τους υπογόνιμους άνδρες καθώς και από τον φυσιολογικό πληθυσμό.

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα τα οποία προκύπτουν από την παρούσα διατριβή υποδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο της μαγνητικής τομογραφίας στην κλινική διαχείριση των υπογόνιμων ανδρών με κλινική κирσοκήλη. Διάφοροι βιοδείκτες του όρχι, όπως αυτοί προκύπτουν με την χρήση των ακολουθιών του τανυστή διάχυσης και της μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίων φαίνονται να διαφέρουν σε άνδρες με κирσοκήλη, συγκριτικά με τον φυσιολογικό πληθυσμό.

Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία η χαμηλή ανισοτροπία του όρχι σε υπογόνιμους άνδρες με κλινική κирσοκήλη. Ο συντελεστής κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αποδείχθηκε εξαιρετικά ευαίσθητος στην ανάδειξη πρώιμων σημείων διαταραχών της σπερματογένεσης σε όρχεις με κирσοκήλη. Ο καθορισμός cut off ορίου για τον FA (0.08) έδειξε υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία για την διάγνωση της κλινικής κирσοκήλης, αναδεικνύοντας την τεχνική DTI σαν ένα μη επεμβατικό εργαλείο, βοηθητικό στην επιλογή ασθενών, οι οποίοι μπορούν να ωφεληθούν από την αποκατάσταση της κирσοκήλης.

Το βιοχημικό περιβάλλον του όρχι υπογόνιμων ανδρών με κλινική κирσοκήλη μελετήθηκε για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία. Η μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων ανέδειξε διαφορές στο μεταβολικό προφίλ του όρχι μεταξύ ανδρών με κирσοκήλη και φυσιολογικού πληθυσμού. Ο όρχις με κλινική κирσοκήλη χαρακτηρίζεται από χαμηλές συγκεντρώσεις χολίνης, μυοϊνοσιτόλης, γλουταμικού οξέος και λιπιδίων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η χολίνη μπορεί να αποτελέσει ένα μη επεμβατικό αποτύπωμα της διαδικασίας της ανθρώπινης σπερματογένεσης, δεδομένου ότι αποδείχθηκε ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας για τη διάγνωση της κλινικής κирσοκήλης.

Στο μέλλον, προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό εξεταζομένων, λεπτομερή καταγραφή του ιατρικού ιστορικού των συμμετεχόντων και του εργαστηριακού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένου της ανάλυσης σπέρματος, καθώς και συσχέτισης των δεδομένων της μαγνητικής τομογραφίας με τα υπερηχογραφικά ευρήματα είναι απαραίτητες προκειμένου να καθορισθεί με

ακρίβεια ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας στην διερεύνηση των υπογόνιμων ανδρών με κλινική κίρσοκήλη.

Z. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κίρσοκήλη ορίζεται κλινικά ως η ανώμαλη διάταση των σπερματικών φλεβών, η οποία συνοδεύεται από συνεχή ή διαλείπουσα παλινδρόμηση του φλεβικού αίματος. Αποτελεί τη συχνότερη ανδρολογική διαταραχή στους ενήλικες άνδρες και την κυριότερη θεραπεύσιμη αιτία ανδρικής υπογονιμότητας. Κλινική κίρσοκήλη παρατηρείται περίπου στο 15% των ενήλικων ανδρών, στο 35% των υπογόνιμων ανδρών και στο 81% των ανδρών με δευτερογενή υπογονιμότητα.

Η κίρσοκήλη εμφανίζεται συχνότερα και είναι μεγαλύτερου βαθμού στην αριστερή πλευρά, γεγονός που σχετίζεται με την ανατομία των σπερματικών φλεβών. Συγκεκριμένα, η αριστερή έσω σπερματική φλέβα εκβάλλει κάθετα στη σύστοιχη νεφρική φλέβα, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη φλεβική πίεση. Ωστόσο, μέχρι και το 86% των υπογόνιμων ανδρών με κλινική αριστερή κίρσοκήλη παρουσιάζουν αμφοτερόπλευρη νόσο.

Η φυσική εξέταση αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της κλινικής κίρσοκλής. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος (ultrasonography, US) του οσχέου συνιστάται όταν η φυσική εξέταση είναι μη διαγνωστική και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση υποτροπής ή εμμένουσας κίρσοκλής μετά από θεραπεία.

Αν και η κίρσοκήλη σχετίζεται συχνά με την ανδρική υπογονιμότητα, μόνο το 20–25% των ανδρών με κίρσοκήλη εμφανίζουν διαταραχές της σπερματογένεσης και υπογονιμότητα. Η παθοφυσιολογία της κίρσοκλής όσον αφορά την υπογονιμότητα παραμένει ασαφής. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί, όπως η αύξηση της ενδοορχικής θερμοκρασίας, η διαταραχή του άξονα υποθαλάμου–υπόφυσης–γονάδων, η παλινδρόμηση επινεφριδικών ή νεφρικών μεταβολιτών, η υποξία των όρχεων, η συσσώρευση καδμίου, η αύξηση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species -ROS) και η μείωση των αντιοξειδωτικών ουσιών. Από όλους αυτούς, το οξειδωτικό στρες (oxidative stress, OS) φαίνεται να έχει κεντρικό ρόλο, επηρεάζοντας την ποιότητα, την ακεραιότητα και την λειτουργία του σπέρματος. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να οδηγήσει σε κατακερματισμό του DNA των σπερματοζωαρίων και σε κακή ποιότητα του γενετικού υλικού,

γεγονός που σχετίζεται με υπογονιμότητα, μειωμένη ανάπτυξη εμβρύων και αυξημένο κίνδυνο αποβολής.

Η κισσοκήλη εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας στην Ουρολογία και την Ανδρολογία, ιδιαίτερα ως προς τη συσχέτισή της με την υπογονιμότητα, τα κριτήρια για θεραπεία και την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής παρέμβασης. Τα ανωτέρω διλήμματα καθιστούν σημαντική την ανάδειξη μη επεμβατικών βιοδεικτών, οι οποίοι θα επιτρέπουν την πρώιμη ανίχνευση των διαταραχών της σπερματογένεσης στους όρχεις υπογόνιμων ανδρών με κλινική κισσοκήλη.

Η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) αποτελεί μια πολύτιμη, συμπληρωματική διαγνωστική μέθοδο για την διερεύνηση των παθήσεων του οσχέου. Σύγχρονες τεχνικές MRI, όπως η τεχνική διάχυσης, η τεχνική τανυστή διάχυσης (diffusion tensor imaging, DTI) και η μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων (proton MR spectroscopy, ^1H -MRS) παρέχουν χρήσιμα ευρήματα στην αξιολόγηση της παθολογίας του οσχέου και ιδιαίτερα στον χαρακτηρισμό της φύσης των ενδοορχικών αλλοιώσεων και την εκτίμηση της ανδρικής υπογονιμότητας. Ο εντοπισμός πρώιμων μη επεμβατικών δεικτών διαταραχής της σπερματογένεσης μέσω των MRI ευρημάτων σε άνδρες με κισσοκήλη, θα μπορούσε να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς να διακρίνουν τους άνδρες στους οποίους η κισσοκήλη αποτελεί το αίτιο της υπογονιμότητας και συνεπώς θα ωφεληθούν από την θεραπευτική αποκατάσταση αυτής.

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη των μεταβολών του όρχι υπογόνιμων ανδρών με κλινική κισσοκήλη με την μαγνητική τομογραφία και συγκεκριμένα με την τεχνική του τανυστή διάχυσης (DTI) και την τεχνική της μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίων (^1H -MRS).

Η μελέτη περιλάμβανε 35 υπογόνιμους άνδρες (εύρος ηλικιών 18-49 έτη, μέση ηλικία 30 έτη) με κλινική κισσοκήλη, οι οποίοι προσήλθαν στο Ακτινολογικό εργαστήριο από την Ουρολογική κλινική. Σε όλους τους εξεταζόμενους πραγματοποιήθηκε υπερηχογραφικός έλεγχος και μαγνητική τομογραφία του οσχέου από τον ίδιο ερευνητή. Τα υπερηχογραφικά κριτήρια για την διάγνωση της κισσοκήλης στην μελέτη με την τεχνική DTI ήταν τα εξής: παλινδρόμηση του αίματος εντός των σπερματικών φλεβών κατά την ηρεμία και/ή την δοκιμασία Valsalva και μέγιστη διάμετρος σπερματικών φλεβών ίση

ή μεγαλύτερη από 2 mm. Το cut off όριο για τον χαρακτηρισμό των διατεταμένων σπερματικών φλεβών ήταν τα 3 mm στην δεύτερη μελέτη, με την τεχνική 1H-MRS, με βάση τις οδηγίες οι οποίες δημοσιεύτηκαν στο μεσοδιάστημα από την υποομάδα Απεικόνισης του Οσχέου της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Απεικόνισης του Ουρογεννητικού Συστήματος. Την ίδια χρονική περίοδο, 50 άνδρες με ιστορικό πατρότητας και φυσιολογικά ευρήματα στον έλεγχο με MRI του οσχέου αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Η πρώτη προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο μας αφορούσε τις ακολουθίες του τανυστή διάχυσης και είχε σαν σκοπό την μέτρηση του συντελεστή διάχυσης (apparent diffusion coefficient, ADC) και του συντελεστή κλασματικής ανισοτροπίας (fractional anisotropy, FA) στους όρχεις υπογόνιμων ανδρών με κλινική κισσοκήλη. Οι μετρήσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν από δύο παρατηρητές ανεξάρτητα και αξιολογήθηκε επιπλέον η συμφωνία μεταξύ αυτών.

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 16 υπογόνιμοι άνδρες με κλινική κισσοκήλη (εύρος ηλικιών: 23-48 έτη, μέση ηλικία: 36 έτη). Οι πέντε εξ αυτών είχαν αριστερή κισσοκήλη και οι υπόλοιποι 11 είχαν αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη. Οι ασθενείς συγκρίθηκαν με 14 άνδρες της ομάδας ελέγχου (εύρος ηλικιών: 22-50 έτη, μέση ηλικία: 36 έτη).

Η διασυμφωνία μεταξύ των παρατηρητών ήταν πολύ ισχυρή έως πολύ καλή για τον υπολογισμό των τιμών του ADC και του FA, αντίστοιχα, χαρακτηρίζοντας την τεχνική DTI σαν αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη. Η μελέτη ανέδειξε τον συντελεστή FA ως ευαίσθητο στην εκτίμηση των διαταραχών της σπερματογένεσης σε όρχεις υπογόνιμων ανδρών με κλινική κισσοκήλη. Συγκεκριμένα, ο συντελεστής κλασματικής ανισοτροπίας (0.07) ήταν μειωμένος στους όρχεις με κισσοκήλη σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς όρχεις (0.11). Καθορίστηκε επίσης σαν cut off όριο για τον συντελεστή FA το 0.08, το οποίο είχε υψηλή ευαισθησία (88%), ειδικότητα (93,5%), θετική προγνωστική αξία (91,6%) και αρνητική προγνωστική αξία (90,6%) για τη διάγνωση της κλινικής κισσοκήλης.

Οι ιστοπαθολογικές μεταβολές οι οποίες ερμηνεύουν την μείωση της ανισοτροπίας στον όρχι με κισσοκήλη, όπως αυτή εκτιμάται με την ελάττωση των τιμών του συντελεστή FA είναι πολλές, μεταξύ αυτών η μείωση του αριθμού των γεννητικών κυττάρων, η διεύρυνση του αυλού των σπερματικών

σωληναρίων και η παρουσία συγκριμάτων από άωρα γεννητικά κύτταρα εντός αυτών, καθώς και η αύξηση του ινώδους συνδετικού ιστού στον διάμεσο χώρο.

Η δεύτερη προοπτική μελέτη αφορούσε την τεχνική της μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίων και είχε σαν σκοπό την διερεύνηση του βιοχημικού περιβάλλοντος του όρχι σε υπογόνιμους άνδρες με κλινική κισσοκήλη.

Στην μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν 13 υπογόνιμοι άνδρες με κλινική κισσοκήλη (εύρος ηλικιών: 23-44 έτη, μέση ηλικία: 32 έτη). Οι εννέα ασθενείς είχαν αριστερή κισσοκήλη και οι τέσσερις είχαν αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη. Οι ασθενείς συγκρίθηκαν με 11 άνδρες της ομάδας ελέγχου, με ηλικία όμοια με εκείνη των ατόμων με κισσοκήλη.

Οι μεταβολίτες οι οποίοι ποσοτικοποιήθηκαν ήταν οι εξής: ολική χολίνη (tChol), ολική κρεατίνη (tCr), γλυκόζη (Glc), μυοϊνοσιτόλη (ml), συλο-ινοσιτόλη (Scyllo), γαλακτικό οξύ (Lac), ταυρίνη (Tau), σύμπλεγμα Glx (γλουταμικό οξύ, Glu και γλουταμίνη, Gln) και ολικά λιπίδια-μακρομόρια με τιμές χημικής μετατόπισης στα 0.9 ppm (TLM 0.9), 1.3 ppm (TLM 1.3) και 2.0 ppm (TLM 2.0). Οι μεταβολίτες μετρήθηκαν και εκφράστηκαν ως σχέση με την κρεατίνη.

Παρατηρήθηκαν μεταβολές στο βιοχημικό προφίλ των όρχεων στους υπογόνιμους άνδρες με κλινική κισσοκήλη συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Βρέθηκε μείωση των συγκεντρώσεων της χολίνης, της μυοϊνοσιτόλης, του συμπλέγματος Glx (όπου οι διαφορές αποδίδονται στο γλουταμικό οξύ και όχι στην γλουταμίνη) και των λιπιδίων στους όρχεις με κισσοκήλη, αναδεικνύοντας τους ανωτέρω μεταβολίτες σαν βιοδείκτες των διαταραχών της σπερματογένεσης που παρατηρούνται στον όρχι υπογόνιμων ανδρών με κλινική κισσοκήλη. Η μελέτη ανέδειξε την χολίνη ως τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα για τη διάγνωση της κλινικής κισσοκήλης.

Υπήρχαν περιορισμοί στις ανωτέρω μελέτες, όπως ο μικρός αριθμός των υπογόνιμων ανδρών με κλινική κισσοκήλη και η απουσία συσχέτισης των ευρημάτων της μαγνητικής τομογραφίας με τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένου της ανάλυσης σπέρματος και με τα υπερηχογραφικά ευρήματα.

Με βάση τα πρόδρομα ευρήματα αυτής της διπλωματικής μελέτης, οι τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας, συμπεριλαμβανομένης της απεικόνισης

του τανυστή διάχυσης και της μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίων θα μπορούσαν να έχουν πολύτιμο ρόλο στην διερεύνηση των υπογόνιμων ανδρών με κλινική κирσοκήλη. Η ικανότητα ανίχνευσης μη επεμβατικά πρώιμων σημείων διαταραχής της σπερματογένεσης σε όρχεις με κирσοκήλη, μέσω της μειωμένης ανισοτροπίας ή των ελαττωμένων συγκεντρώσεων της χολίνης, μυοινοσιτόλης, γλουταμινικού οξέος και λιπιδίων, αναδεικνύει τη μαγνητική τομογραφία ως ένα υποσχόμενο ερευνητικό εργαλείο για τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας και την υποστήριξη εξατομικευμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων για την υπογονιμότητα που σχετίζεται με την κирσοκήλη.

Μελλοντικές προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, λεπτομερές ιστορικό των συμμετεχόντων και συσχέτιση με τα αποτελέσματα του σπερμοδιαγράμματος και του υπερηχογραφικού ελέγχου είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση της ρόλου της μαγνητικής τομογραφίας ως μη επεμβατικής μεθόδου αξιολόγησης των επιβλαβών επιδράσεων της κирσοκήλης στη σπερματογένεση.

H. SUMMARY

Varicocele is clinically defined as an abnormal dilation of the spermatic veins, accompanied by continuous or intermittent reflux of venous blood. It is the most common andrological condition in adult men and represents the leading correctable cause of male infertility. Clinical varicoceles are observed in approximately 15% of adult males, up to 35% of infertile men, and in as many as 81% of men with secondary infertility. Varicoceles are more frequently found on the left side and tend to be larger there, primarily due to anatomical factors. Specifically, the left internal spermatic vein drains into the left renal vein at a right angle, which contributes to increased venous pressure. Despite this asymmetry, bilateral varicoceles are seen in up to 86% of infertile men who present with a clinical varicocele on the left side.

The gold standard for diagnosing clinical varicocele is physical examination. However, scrotal ultrasonography (US) is recommended when clinical findings are inconclusive. US is also useful for detecting recurrence or persistence of varicocele following treatment.

Although varicocele is commonly associated with male infertility, only 20–25% of affected men actually experience impaired spermatogenesis and fertility. The mechanisms underlying varicocele-related infertility remain incompletely understood. Several hypotheses have been proposed, including elevated intratesticular temperature, disruption of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis, retrograde flow of adrenal or renal metabolites, testicular hypoxia, cadmium accumulation, increased reactive oxygen species (ROS), and reduced antioxidant levels. Among these, oxidative stress (OS) is currently considered a central factor. OS negatively impacts sperm quality, integrity, and function, potentially leading to sperm DNA fragmentation and poor DNA integrity—both of which are associated with infertility, impaired embryo development, and increased miscarriage rates.

Varicocele continues to be a topic of debate in Urology and Andrology, especially regarding its direct role in infertility and the criteria for treatment. The effectiveness of varicocele repair in improving fertility outcomes remains uncertain, highlighting the need for better tools to guide treatment decisions.

In this context, the identification of noninvasive biomarkers to assess testicular function in infertile men with clinical varicocele would be highly valuable.

Scrotal magnetic resonance imaging (MRI) has emerged as a promising, efficient, and cost-effective supplemental tool for evaluating scrotal diseases. Advanced MRI techniques—such as diffusion-weighted imaging, diffusion tensor imaging (DTI), and proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS)—have shown potential in assessing testicular pathology. These techniques are particularly useful in characterizing intratesticular lesions and evaluating male infertility. Detecting early, noninvasive MRI-based biomarkers of impaired spermatogenesis in men with varicocele could help clinicians identify which patients are most likely to benefit from intervention.

The aim of this thesis was to investigate the changes in the testes of infertile men with clinical varicocele using MRI, specifically with diffusion tensor imaging and proton magnetic resonance spectroscopy.

The study included 35 infertile men (age range: 18–49 years, mean age: 30 years) with clinical varicocele who were referred to the Radiology Department from the Urology Clinic. All subjects underwent ultrasound and MRI of the scrotum, both performed by the same researcher. The ultrasound criteria for the diagnosis of varicocele in the DTI study were the following: retrograde blood flow in the spermatic veins at rest and/or during the Valsalva maneuver, and a maximum spermatic vein diameter equal to or greater than 2 mm. In the second study, using 1H-MRS, the cut-off limit for characterizing dilated spermatic veins was equal to or greater than 3 mm, based on the updated guidelines published by the Scrotal Imaging Subcommittee of the European Society of Urogenital Radiology. During the same period, 50 healthy men with a history of paternity and normal findings on scrotal MRI were used as the control group.

The first prospective study conducted in our department focused on diffusion tensor imaging sequences and aimed to measure the apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy in the testes of infertile men with clinical varicocele. These measurements were carried out independently by two observers, and interobserver agreement was also assessed.

The study included 16 infertile men with clinical varicocele (age range: 23–48 years, mean age: 36 years). Of these, five had left-sided varicocele, and the remaining 11 had bilateral varicocele. These patients were compared to 14 men in the control group (age range: 22–50 years, mean age: 36 years).

Interobserver agreement was very strong to very good for the measurement of ADC and FA values, respectively, characterizing the DTI technique as reliable and reproducible. The study highlighted the FA coefficient as a sensitive marker in assessing spermatogenesis defects in the testes of infertile men with clinical varicocele. Specifically, the FA (0.07) was lower in testes with varicocele compared to normal testes (0.11). A cut-off value of 0.08 was established for the FA coefficient, which demonstrated high sensitivity (88%), specificity (93.5%), positive predictive value (91.6%), and negative predictive value (90.6%) for diagnosing clinical varicocele.

The histopathological changes that explain the reduction in anisotropy in testes with varicocele are variable, including a predominant decrease in the number of germ cells, hypoplasia and thinning of the germinal epithelium resulting in spermatid tubule enlargement, presence of cellular debris, consisting of degenerated and apoptotic germ cells within the spermatid tubules, and increased deposition of interstitial fibrous tissue.

The second prospective study focused on the technique of proton magnetic resonance spectroscopy and aimed to investigate the biochemical environment of the testis in infertile men with clinical varicocele.

This study included 13 infertile men with clinical varicocele (age range: 23–44 years, mean age: 32 years). Nine patients had left-sided varicocele, and four had bilateral varicocele. The patients were compared with 11 age-matched men from the control group.

The metabolites that were quantified were the following: total choline (tChol), total creatine (tCr), glucose (Glc), myo-inositol (mI), scyllo-inositol (Scyllo), lactate (Lac), taurine (Tau), Glx complex (including glutamate, Glu, and glutamine, Gln), and total lipids/macromolecules resonating at 0.9 ppm (TLM 0.9), 1.3 ppm (TLM 1.3), and 2.0 ppm (TLM 2.0). The metabolites were measured and expressed as a ratio to creatine.

Changes were observed in the biochemical profile of the testes in infertile men with clinical varicocele compared to healthy controls. A decrease in the

concentrations of choline, myo-inositol, Glx complex (with differences attributed to Glu and not Gln), and lipids was found in the testes with varicocele, highlighting these metabolites as potential biomarkers of the spermatogenesis disorders observed in the testes of infertile men with clinical varicocele. The study identified choline as the most significant prognostic factor for the diagnosis of clinical varicocele.

The above studies are subject to some limitations, including the small number of infertile men with clinical varicocele and the absence of correlation between the MRI findings and laboratory results, including semen analysis and/or US findings.

Based on the preliminary findings of this thesis, MRI techniques, including diffusion tensor imaging and proton magnetic resonance spectroscopy may play a role in the evaluation of infertile men with clinical varicocele. The ability to noninvasively detect early signs of impaired spermatogenesis in testes affected by varicocele, such as decreased anisotropy or reduced concentrations of choline, myo-inositol, glutamate, and lipids, highlights MRI as a promising research tool to improve diagnostic accuracy and support individualized treatment strategies for varicocele-associated infertility. Future prospective studies involving larger patient cohorts, comprehensive clinical histories, semen analysis results, and ultrasound measurements are needed to validate the potential role of MRI as a noninvasive method for quantitatively assessing the detrimental effects of varicocele on spermatogenesis.

Θ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tsili AC, Xiropotamou ON, Sylakos A, et al (2017) Potential role of imaging in assessing harmful effects on spermatogenesis in adult testes with varicocele. *World J Radiology* 9:34-35
2. Simpson WL Jr, Rausch DR (2009) Imaging of male infertility: pictorial review. *AJR Am J Roentgenol* 192: 98-107
3. Ammar T, Sidhu PS, Wilkins CJ (2012) Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management. *Br J Radiol* 85: 59-68
4. Donkol RH (2010) Imaging in male-factor obstructive infertility. *World J Radiol* 2:192-199
5. Sofikitis N, Stavrou S, Skouros S, et al (2014) Mysteries facts and fiction in varicocele pathophysiology and treatment. *European Urology Supplements* 13:89-99
6. Valentino M, Bertolotto M, Derchi L, et al (2014) Children and adults varicocele: diagnostic issues and therapeutical strategies. *J Ultrasound*. 17:185-193
7. Chiba K, Ramasamy R, Lamb DJ, et al (2016) The varicocele: diagnostic dilemmas, therapeutic challenges and future perspectives. *Asian J Androl*. 18:276-281
8. Esteves SC, Agarwal A (2016) Afterword to varicocele and male infertility: current concepts and future perspectives. *Asian Journal of Andrology* 18: 329-322
9. Shridharani A, Owen RC, Elkeleny OO, et al (2016) The significance of clinical practice guidelines on adult varicocele detection and management. *Asian J Androl* 18:269-275
10. Tisseo BC, Esteves SC2, Cocuzza MS (2016) Summary evidence on the effects of varicocele treatment to improve natural fertility in subfertile men. *Asian Journal of Andrology* 18: 230-245
11. Will MA, Swain J, Fode M, et al (2011) The Great Debate. Varicocele Treatment and Impact of Fertility. *Fertil Steril*:95: 841-852
12. Μπιντούδη Α, Τσιτουρίδης : Κίρσοκλήλη (2011) Απεικονιστική Διερεύνηση Του Οσχέου Προβλήματα Διάγνωσης. Επιστημονική Συγγραφή Ιατρών

- Ακτινολογικού Εργαστηρίου Νοσοκομείου Παπαγεωργίου. σελ 377-358.
Επιμέλεια: Ιωάννης Α Τσιπουρίδης, Θεσσαλονίκη
- 13.Hamada A, Esteves SC, Argawal A (2016) Varicocele and male infertility. Current concepts, Controversies and Consensus. Springer Briefs in Reproductive Biology. Springer Cham Heidelberg, New York, London
 - 14.Misra M, Srivastava S (2025) Clinical and Doppler Ultrasonographic Correlation of Varicocele in Male Infertility. Cureus 17:e95873
 - 15.Gulleroglou K, Gulleroglou B, Baskin E (2014) Nutcracker syndrome. World J Neprol. 3:277-281
 - 16.Noske HD, Weidner W (1999) Varicocele –a historical perspective. World J Urol 17:151-157
 - 17.Masson P, Branigan RE (2014) The varicocele. Urol Clin N Am 41:129-144
 - 18.Baigori BF, Dixon RG (2016) Varicocele: A Review. Semin. Intervent Radiol 33:170-176
 - 19.Palomo A.(1949) Radical cure of varicocele by a new technique, preliminary report. J Urol 61:604-607
 - 20.Tulloch WS (1955) Varicocele in subfertility: results of treatment. BMJ 2:356-358
 - 21.Halpern J, Mittal S, Pereira K, et al (2016) Percutaneous embolization of varicocele: technique, indications, relative contraindications. Asian J Androl 18:234-238
 - 22.Alsaikran B, Alrabeeah K, Delouya G, et al (2016) Epidemiology of varicocele. Asian Journal of Andrology 18: 179-181
 - 23.Nielsen ME, Zderic S, Freedland SJ, et al (2006) Insighton pathogenesis of varicoceles: relationship of varicocele and boby mass idex. Urology 68:392-396
 - 24.Gokce A, Davarci M, Yalcinkaya FR, et al (2010) Hereditary behavior of varicocele. J Androl 31:288-290
 - 25.Raman JD, Walmsley K, Goldstein M (2005) Inheritance of varicoceles. Urology 65:1186-1189
 - 26.Grays Anatomy (1977) Descriptive and Surgical. MCMLXXVII, Crown Publishers, Inc. The male organs of generation. pages 1009-1023
 - 27.Moore Keith L (2004) Κλινική ανατομία. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης

- 28.Μελέκος Μιχαήλ (2000) Σύγχρονη ουρολογία. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης
- 29.Tenorio Lira Neto F, Vu Bach P, B Najari B, et al (2016) Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 59:10-26
- 30.De Kretser DM , Loveland KL, Meinhardt A, et al (1998) Spermatogenesis. *Hum Reprod*. 1:1-8
- 31.Sofikitis N, Giotitsas N, Tsounapi P, et al (2008) Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. *Journal of Steroid biochemistry and Molecular biology*. 109: 323–330
- 32.Desporoulos, Sibernagl (1990) εγχειρίδιο Φυσιολογίας. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης
- 33.Cheng Yan C, Mrunk D. Dolores (2012) The blood testis barrier and its complications for male contraception. *Pharmacol. Rev*. 64:16-64
- 34.Lui WY, Mrunk D, Lee WM, et al (2003) Sertoli cell tight junction dynamics: their regulation during spermatogenesis. *Biol Reprod*. 68: 1087-1097
- 35.Washahi MM (1991) Anatomy of the venous drainage of the human testis: testicular vein cast, microdissection and radiological demonstration. *Eur Urol* 20:154-160
- 36.Washahi MM (1991) Detailed anatomy of the internal spermatic vein and the ovarian vein. Human cadaver study and operative spermatic venography: clinical aspects. *The Journal of Urology* 145:780-784
- 37.Sofikitis N, Dritsas K, Miyagawa I, et al (1993) Anatomical characteristics of the left testicular venous system in man. *Arch Androl* 30:79-85
- 38.Shafik A, Moftah A, Olfat S, et al (1990) Testicular veins: anatomy and role in varicocelogenesis and other pathologic conditions. *Urology* 135:175-182
- 39.Mehta AI, Dogra VS (1998) Intratesticular varicocele. *J Clin Ultrasound* 26:49-51
- 40.Turner T, Lopez T (1989) Effects of experimental varicocele requires neither adrenal contribution nor venous reflux. *J Urol* 142:1372-1375
- 41.Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N, et al (1966) Phlebography in varicoceles scroti. *Acta Radio Diagn* 4:517-528
- 42.Raman JD, Walmsley K, Goldstein M (2005) Inheritance of varicoceles. *Urology* 65: 1186-1189

43. Favorito L, Costa WS, Sampaio FJB (2007) Applied Anatomic study of testicular Veins in Adult Cadavers and in Human Fetuses. *International Braz J Urol* 33:176-180
44. Coolsaet BL (1980) The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management. *J Urol* 124:833-839
45. Valentino M, Berlotto M, Derchi L, et al (2014) Children and adults varicocele: diagnostic issues and therapeutical strategies. *J Ultrasound* 17:185-193
46. Chehval MJ, Purcell MH (1992) Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril* 57:174-177
47. Miyaoka R, Esteves SC (2012) A critical appraisal on the role of varicocele in male infertility. *Adv Urol* 2012:597495
48. Sigmud G, Gall H, Bahren W (1987) Stop type and shunt type varicoceles: venographic findings. *Radiology* 163: 105-110
49. Gat Y, Gornish M, Chakranorty J, et al (2010) Azoospermia and maturation arrest: malfunction of valves in erect poster of human leads to hypoxia in sperm production site. *Andrologia* 42:389-394
50. Unlu M, Orguc S, Serter S, et al (2007) Anatomic and hemodynamic evaluation of renal venous flow in varicocele formation using color Doppler sonography with emphasis on renal vein entrapment syndrome. *Scan J Urol Nephrol* 41:42-46
51. Kim SH, Cho SW, Kim HD, et al (1996) Nutcracker syndrome: diagnosis with Doppler US. *Radiology* 198: 93-97
52. Takebayashi S, Ueki T, Ikeda N, et al (1999) Diagnosis of the nutcracker syndrome with color Doppler sonography, correlation with flow patterns on retrograde left renal venography. *AJR Amer J Roentnol* 172:39-43
53. Park SJ, Lim JW, Cho BS, et al (2002) Nutcracker syndrome in children with orthostatc proteinouria: diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 21:39-45
54. Rais A, Zarka S, Deranze E, et al (2013) Varicocele among 1.300.000 Israeli adolescent males: time trends and association with body mass index. *Andrology* 1:663-669

55. Akbay E, Cayan S, Doruk E, et al (2000) The prevalence of varicocele – related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU* 86:490-493
56. Graif M, Hauser R, Hirshebein A, et al (2000) Varicocele and the testicular-renal venous route: hemodynamic Doppler sonographic investigation. *J Ultrasound Med* 19:627-631
57. Gat Y, Gornish M, Navon U, et al (2006) Right varicocele and hypoxia, crucial factors in male infertility: fluid mechanics analysis of the impaired testicular drainage system. *Reprod Biomed Online* 13:510-515
58. Gat Y, Zuckerman Z, Chakraborty J, et al (2005) Varicocele, hypoxia, and male infertility: Fluid mechanics analysis of the impaired testicular drainage system. *Hum Reprod* 20:2614-2619
59. Schlesinger Mh, Wilets IF, Nagler HM (1994) Treatment outcome after varicoelectomy. A critical analysis. *Urol Clin North Am* 21: 517-529
60. Fretz PC, Sanalow II (2002) Varicocele: current concepts in pathophysiology diagnosis and treatment. *Urol Clin N Am* 29:921-937
61. Iosa G, Lazzarini D (2013) Hemodynamic classification of varicoceles in men: our experience. *Journal of Ultrasound* 16:57-63
62. Cho CL, Esteves SC, Agarwal A (2019) Indications and outcomes of varicocele repair. *Panminerva Med* 61:152-163
63. Shridharani A, Owen RO, Elkelany OO, et al (2016) The significance of clinical practice guidelines on adult varicocele detection and management. *Asian Journal of Andrology* 18: 269-275
64. Shiraishi K, Matsuyama H, Takihara H (2012) Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology. *International journal of Urology* 19:538-550
65. Hassanin A M, Ahmed H H, Kaddah A N (2018) A global view of the pathophysiology of varicocele. *Andrology* 6:654-661
66. Su J S, Farber NJ, Vij SC (2020) Pathophysiology and treatment options of varicocele: An overview. *Andrologia* 53: e13576
67. Lipshultz LI, Corriere JN Jr (1977) Progressive, testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol* 117:175-176

68. Saleh R, Mahfouz RZ, Agarwal A, et al (2010) Histopathologic patterns of testicular biopsies in infertile azoospermic men with varicocele. *Fertil Steril* 94:2482-2485
69. Gorelick JI, Goldstein M (1993) Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 59:613-616
70. Syrola JA, Pryor JL (1994) Varicocele. *Curr Ther Endocrinol Metab.* 5:309-314
71. Hamada A, Esteves SC, Agarwal A (2013) Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 2. *Nat Rev Urol* 10:26-37
72. Griveau JF, Le Lannou D (1997) Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. *Int J Androl* 20:61-69
73. Ritchie C, Ko YE (2020) Oxidative stress in the pathophysiology of male infertility. *Andrologia.* 23:e13581
74. Esteves SC, Zini A, Coward RM, et al (2020) Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia* 53:e13874
75. Ghabili K, Shoja MM, Agutter PS, et al (2009) Hypothesis: intracellular acidification contributes to infertility in varicocele. *Fert Steril* 92:399-401
76. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SS (2006) Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 12: 630-633
77. Mitropoulos D, Deliconstantinos G, Zervas A, et al (1996) Nitric oxide synthase and xanthine oxidase activities in the spermatic vein of patients with varicocele: a potential role for nitric oxide and peroxynitrite in sperm dysfunction. *J Urol* 156:1952-1958
78. Shiraishi K, Naito K (2006) Generation of 4-Hydroxy-2-nonenal modified protein in testes predicts improvement in spermatogenesis after varicocelectomy. *Fertil Steril* 86:233-235
79. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, et al (2003) Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 80:1431-1436
80. Selvam M K P, Rafael A F, Agarwal A, et al (2020) Etiologies of sperm DNA damage and its impact on male infertility. *Andrologia* 53:e13706

81. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, et al (2005) Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod* 20:1018-1021
82. Blumer CG, Restelli AE, Giudice PT, et al (2012) Effects of varicocele on sperm function and semen oxidative stress. *BJU Int* 109:259-265
83. Roque M, Esteves SC (2018) Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol* 50:583-603
84. Dahl EV, Herric JF (1959) A vascular mechanism for maintaining testicular temperatures by counter-current exchange. *Surg Gynecol Obstet* 108:697-705
85. Goldstein M, Eid JF (1989) Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol* 142:743-745
86. Shiraishi K, Takihara H, Naito K (2009) Testicular volume, scrotal temperature and oxidative stress in fertile men with left varicocele. *Fertil Steril* 91:1388-1391
87. Mariotti A, Di Carlo L, Orlando G, et al (2011) Scrotal thermoregulatory model and assessment of the impairment of scrotal temperature control in varicocele. *Ann Biomed Eng* 39:664-673
88. Yesilli, C, Mungan G, Seckiner I, et al (2005) Effect of varicocelectomy on sperm creatine kinase. HspA2 chaperone protein (creatine kinase –M type), LDH, LDH-X, and lipid peroxidation product levels in infertile men with varicocele. *Urology* 66:610-615
89. Ferlin A, Speltra E, Patassini C, et al (2004) Heat shock protein and heatshock factor expression in sperm: relation to oligozoospermia and varicocele. *J Urol* 183:1248-1252
90. Guo J, Jia Y, Tao SX, et al (2009) Expression of nitric oxide synthase during germ cell apoptosis in testis of cynomolgus monkey after testosterone and heat treatment. *J Androl* 30:190-199
91. Hadziselimovic F, Herzog B (2001) The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet* 358:1156-1157
92. Sofikitis N, Miyagawa I (1993) Left adrenalectomy in varicocele-related physiologic alterations. *Int J Fertil Menopausal Stud* 38:250-255

93. Marmar JL (2001) The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. *Human Reprod Update* 7:461-472
94. Adamopoulos DA, Kontogeorgos L, Abrahamian-Michalakis A, et al (1987) Raised sodium, potassium, and urea concentrations in spermatic venous blood: an additional causative factor in the testicular dysfunction of varicocele? *Fertil Steril* 48:331-333
95. World Health Organization (1992) The influence of varicocele on parameters of fertility in large groups of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 57:1289-1292
96. Saleh RA, Agarwal A, Nada E, et al (2003) Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertility and Sterility* 79: 1597-1605
97. Chen CH, Lee SS, Chen DC, et al (2004) Apoptosis and kinematics of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele. *J Androl* 25:348-353
98. Enciso M, Muriel L, Fernandez JL, et al (2006) Infertile men with varicocele show a high relative proportions of sperm cells with intense nuclear damage level, evidenced by the sperm chromatin dispersion test. *J Androl* 27:106-111
99. Sofikitis N, Miyagawa I (1992) Effects of surgical repair of experimental left varicocele on testicular temperature, spermatogenesis, sperm maturation, endocrine function, and fertility in rabbits. *Arch Androl* 29: 163-175
100. Ortizuk H, Tander B, Aydin A, et al (2001) The effects of chemical sympathectomy on testicular injury in varicocele. *BJU Int* 87:232-234
101. Agarwal A, Sharma R, Samanta L, et al (2016) Proteomic signatures of infertile men with clinical varicocele and their validation studies reveal mitochondrial dysfunction leading to infertility *Asian J Androl* 18: 282–291
102. Camargo M, Intasqui P, Bertolla RP (2018) Understanding the seminal plasma proteome and its role in male fertility. *Basic Clin Andrology* 28:6
103. Agarwal A, Selvam MKP, Baskaran S (2020) Proteomic Analyses of Human Sperm Cells: Understanding the Role of Proteins and Molecular Pathways Affecting Male Reproductive Health. *Int J Mol Sci* 21: 1621

104. Hendin BN, Kolettis PN, Sharma RK, et al (1999) Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *J Urol* 161:1831-1834
105. Dawes I (2006) Cellular responses to reactive oxygen species. In Singh KK, editor. *Oxidative stress disease and cancer*, London: Imperial College Press. pp 281-308
106. Trum JW, Gubler FM, Laan R, et al (1996) The value of palpation, varicoscreen contact thermography and color Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod* 11:1232-1235
107. Canales BK, Zapzalka DM, Ercole CJ, et al (2005) Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population. *Urology* 66:627-631
108. Paduch D, Skoog S (2001) Current management of Adolescent Varicocele. *Rev Urol* 3:120-133
109. Kang C, Punjani N, Lee RK, et al (2022) Effect of varicoceles on spermatogenesis (review). *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 121:114–124
110. Beddy P, Geoghegan T, Browne RF, et al (2005) Testicular varicoceles. *Clinical Radiology* 60:1248-1255
111. Mieusset R, Bujan L (1995) Testicular heating and its possible contribution to male infertility: a review. *Int J Androl* 18:169-184
112. Tanji N, Fugiwara T, Kaji H, et al (1999) Histologic evaluation of spermatic veins in patients with varicocele. *Int J Urol* 6:355-360
113. Santamaria L, Martin R, Nistal M, et al (1992) The peritubular myoid cells in the testes from men with varicocele: an ultrastructural, immunohistochemical and quantitative study. *Histopathology* 21:423-433
114. Sweeney TE, Rozum JS, Gore RW (1995) Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation. *Am J Physiol* 269:37-45
115. Lee J, Richburg JH, Younkin SC, et al (1997) The fas system is a key regulator of germ cell apoptosis in the testis. *Endocrinology* 138:2081-2088
116. Ando A, Giacchetto C, Beraldi E (1984) The influence of age on Leydig cell function in varicocele patients. *Int J Androl* 7:104-118

117. Ando A, Giacchetto C, Beraldi E (1982) Testosterone and dihydrotestosterone seminal plasma levels in varicocele patients. *Acta Eur Fertil* 13:113-117
118. Ando A, Giacchetto C, Colpi G (1984) Physiopathology aspects of Leydig cell function in varicocele patients. *J Androl* 5:163-170
119. Mather JP, Moore A, Li RH (1997) Activins, inhibins and follistatins: further thoughts on a growing family of regulators. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 215:209-222
120. Nakazumi H, Sasano H, Maehara I, et al (1996) Transforming growth factor –alpha, epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in human testis obtained from biopsy and castration; immunohistochemical study. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 178:381-388
121. Ergun S, Kilic N, Fielder W, et al (1997) Vascular endothelial growth factor and its receptor in normal human testicular tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology* 131:9-20
122. Hatziselimovic F, Herzog B, Liebungut B, et al (1989) Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele. *J Urol* 142:583-585
123. Agarwal S (1991) Vascular morphology in testes of infertile males with varicocele. *Indian J Med Res* 94:228-231
124. Tanji N, Tanji K, Hiruma S, et al (2000) Histochemical study of human cremaster in varicocele patients. *Arch Androl* 45:197-202
125. Diamond DA, Zurakowski D, Bauer SB, et al (2007) Relationship of varicocele Grade and Testicular Hypotrophy to semen Parameters in Adolescents. *J Urology* 178:1584-1588
126. Lomboy JR, Coward RM (2016) The Varicocele: Clinical Presentation, Evaluation and Surgical Management. August 2016. *Seminars in Interventional Radiology* 33:163-169
127. Trum JW, Gubler FM, Laan R, et al (1996) The value of palpation, varicoscreen contrast thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Human Reproduction* 11:132-135

128. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, et al (2004) Physical examination may miss the diagnosis of bilateral varicocele: a comparative study of 4 diagnostic modalities. *J Urol* 172: 1414-1417
129. Lee J, Binsaleh S, Lo K, et al (2008) Varicoceles- The Diagnostic Dilemma. *J Androl* 29:143-146
130. Petros JA, Andriole GL, Middleton WD, et al (1991) Correlation of testicular colour Doppler ultrasonography, physical examination and venography in the detection of left varicoceles in men with infertility. *J Urol* 145:785-788
131. Chawla A, Kulkarni G, Kamal K, et al (2007) Microsurgical varicocelectomy for the treatment for the recurrent or persistent varicoceles associated with orchalgia. *Urology* 66:1072-1074
132. Peterson AC, Lance RS, Ruiz HE (1998) Outcomes of varicocele ligation done for pain. *J Urol* 159:1565-1567
133. Dubin L, Amelar RD (1970) Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 21: 606-609
134. Stahl P, Schlegel PN (2011) Standardization and documentation of varicocele evaluation. *Curr Opin Urol* 21:500-505
135. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, et al (2011) Varicocele and male factor infertility treatment: A new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *European Association of Urology* 60: 796-808
136. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society for Male Reproduction and Urology.(2014) Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 102:1556-1560
137. American Urological Association Education and Research, Inc (2001) Report on Varicocele and Infertility: An AUA Best Practice Policy and ASRM Practice Committee Report. Linthicum, MD: American Urological Association, Inc Birmingham, AL: American Society for Reproductive Medicine
138. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al (2012) European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update. *European Urology* 62:324-332

139. Cho CL, Esteves SC, Agarwal A (2019) Indications and outcomes of varicocele repair. *Panminerva Medica* 61:152-163
140. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, et al (2006) Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane Review-a contrary opinion. *Eur Urol* 49:258-263
141. McClure Rd, Khoo D, Jarvi KK, et al (1991) Subclinical varicocele: the effectiveness of varicocelectomy. *J Urol* 145:789-791
142. Evers JLH, Collins JA (2003) Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 361:1849-1852
143. Cantoro U, Polito M, Muzzonigro G (2015) Reassessing the role of subclinical varicocele in infertile men with impairment semen quality: a prospective study. *Urology* 85:826-830
144. Seo JT, Kim KT, Moon MH, et al (2010) The significance of microsurgical varicocelectomy in the treatment of subclinical varicocele. *Fertil Steril* 93:1907-1910
145. Ivanissevich O (1960) Left varicocele due to reflux; experience with 4.470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg* 34:742-755
146. Wang J, Xia SJ, Liu ZH, et al (2015) Inguinal and subinguinal microvaricolectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis. *Asian J Androl* 17:74-80
147. Tarhan S, Ucer O, Sahin OS, et al (2011) Long-Term Effect of Microsurgical Inguinal Varicocelectomy on Testicular Blood Flow. *J Androl* 32:33-39
148. Chiba K, Fujisawa M (2016) Clinical Outcomes of Varicocele Repair in Infertile Men: A Review. *World J Mens Health*. 34:101-109
149. Chiles KA, Schlegel PN (2016) Cost-effectiveness of varicocele surgery in the era of assisted reproductive technology. *Asian J Andrology* 18: 259-261
150. Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, et al (2016) Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 18: 246-253
151. Pathak P, Chandrashekar A, Hakky TS, et al (2016) Varicocele management in the era of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Asian J Androl* 18:343-348

152. Schlegel PN, Goldstein M (2011) Alternative indications for varicocele repair: non-obstructive azoospermia, pain, androgen deficiency and progressive testicular dysfunction. *Fertil Steril* 96:1288-1293
153. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A (2009) Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 30:33-40
154. Ding H, Tian J, Du W, et al (2012) Open microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU int* 110:1536-1542
155. Birowo P, Widyahening W, Widi IS, et al (2020) The benefits of varicocele repair for achieving pregnancy in male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon* 6:e05439
156. Reyes BL, Trerotola SO, Venbrux AC, et al (1994) Percutaneous embolization of adolescent varicocele: results and long term follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 5:131-134
157. Storm DW, Hogan MJ, Jayanthi Vr (2010) Initial experience with percutaneous selective embolization: a truly minimally invasive treatment of the adolescent varicocele with no risk of hydrocele development. *J Paediatr Urol* 6:567-571
158. Urbano J, Cabrera M, Alonso-Burgos A (2014) Sclerosis and varicocele embolization with N-butyl cyanoacrylate: experience in 41 patients. *Acta Radiol* 55:179-185
159. Gardini R, Konda D, Reale CA, et al (2008) Male varicocele transcatheter foam sclerotherapy with sodium tetracycline sulfate-outcome in 244 patients. *Radiology* 246:612-618
160. Nabi G, Asterlings S, Greene RD, et al (2004) Percutaneous embolization of varicoceles: outcomes and correlation of semen improvement with pregnancy. *Urology* 63:359-363
161. Shlansky – Goldberg RD, VanArsdalen KN, Rutter CM, et al (1997) Percutaneous varicocele embolization versus surgical ligation for the treatment of infertility: changes in seminal parameters and pregnancy outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 8:759-767

162. Kim J, Shin JH, Yoon HK, et al (2012) Persistent or recurrent varicocele after failed varicoselectomy: outcome in patients treated using percutaneous transcatheter embolization. *Clin Radiol* 67: 359-365
163. Jarow JP, Comurn M, Sigman M (1996) Incidence of varicocele in men with primary and secondary infertility. *Urology* 47:73-76
164. Bertolotto M, Trombetta C (eds) (2012) *Scrotal pathology, Medical Radiology, DiagnostingImaging* .SpringerVerlang, Berlin
165. Freeman S, Bertolotto M, Richenberg J, et al (2020) Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group(ESUR-SPIWG) for detection, classification, and grading. *Eur Radiol* 30:11-25
166. Bertolotto M, Freeman S, Richenberg J, et al (2020) Ultrasound evaluation of varicoceles: systematic literature review and rationale of the ESUR-SPIWG Guidelines and Recommendations. *J Ultrasound* 23:487-507
167. Dogra V.S, Bhatt S (2004) Acute Painful Scrotum. *Radiol. Clin. North. Am.* 42: 349-363
168. Bhatt S, Dogra V.S (2008) Role of US in Testicular and Scrotal Trauma. *Radio Graphics* 28: 1617-1629
169. Lotti F, Bertolotto M, Maggi M (2021) Historical trends for the standards in scrotal ultrasonography: What was, what is and what will be normal. *Andrology* 9:1331-1355
170. Wu S, Zuo D, Cai D, et al (2020) Curated findings and implications in duplex ultrasound interrogation of the scrotum or varicoceles. *Scientific Reports* 10:22028
171. Tsili AC, Bougia CK, Pappa O, et al (2021) Ultrasonography of the scrotum: Revisiting a classic technique. *Eur. J Radiol* 145:110000
172. Tsili AC, Ntorkou A, Giannakis D, et al (2017) Normal testes asymmetry evaluated by apparent diffusion coefficient and magnetization transfer ratio. *Acta Radiol* 58:883-889
173. Trum JW, Gumpfer FM, Laan R, et al (1996) The values of palpation, varicocele screen contrast thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod* 11:1232-1235

174. AIUM PractiseGuidline for the Performance of Scrotal Ultrasound Examinations (2015) J Ultrasound Med. 34: 1-5
175. Stewart VR, Sidhu PS (2007) The testis: the unusual, the rare and the bizarre Clin Radiol:289-302
176. Sellars MK, Sidhu PS (2002) Ultrasound appearances of the testicular appendages: pictorial review. Eur Radiol 13:127-135
177. Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M, et al (2003) Sonography of the Scrotum. Radiology 227:18-36
178. Rebik K, Wagner JM, Middleton W (2019) Scrotal Ultrasound. Radiol. Clin. North. Am. 57:635-648
179. Appelbaum L, Gaitini D, Dogra VS (2013) Scrotal Ultrasound in Adults. Semin. Ultrasound .CT. MRI 34:257-273
180. Dogra VS, Rubens DH, Gottlieb RH, et al (2004) Torsion and Beyond. J Ultrasound 23:1077-1085
181. Richenberg J, Belfield J, Ramchandani P, et al (2015) Testicular Microlithiasis Imaging and Follow-up: Guidelines of the ESUR Scrotal Imaging Subcommittee. Eur. Radiol. 25: 323-330
182. Rocher L, Ramchandani P, Belfield J, et al (2016) Incidentally Detected Non-Palpable Testicular Tumours in Adults at Scrotal Ultrasound: Impact of Radiological Findings on Management Radiologic Review and Recommendations of the ESUR Scrotal Imaging Subcommittee. Eur. Radiol. 26: 2268-2278
183. Ramanathan S, Bertolotto M, Freeman S, et al (2021) Imaging in Scrotal Trauma: A European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) Position Statement. Eur. Radiol. 31: 4918-4928
184. Sidhu P.S, Cantisani V, Dietrich C.F, et al (2017) The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version).Ultraschall. Med 39: 2-44
185. Tenuta M, Sesti F, Bonaventura I, et al (2021) Use of contrast enhanced ultrasound in testicular diseases: a comprehensive review. Andrology 9:1369-1382

186. Bertolotto M, Muça M, Currò F, et al (2018) Multiparametric US for scrotal diseases. *Abdom. Radiol.* 43: 899-917
187. Cantisani V, Bertolotto M, Weskott H.P, et al (2015) Growing Indications for CEUS: The Kidney, Testis, Lymph Nodes, Thyroid, Prostate, and Small Bowel. *Eur. J. Radiol.* 84: 1675-1684
188. Cantisani V, Di Leo N, Bertolotto M, et al (2021) Role of multiparametric ultrasound in testicular focal lesions and diffuse pathology evaluation, with particular regard to elastography: Review of literature. *Andrology* 5:1356-1368
189. Săftoiu A, Gilja O.H, Sidhu P.S, et al (2019) The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of elastography in non-hepatic applications: update 2018. *Ultraschall. Med.* 40: 425–453
190. Lee J, Binsaleh S, Lo K, et al (2008) Varicoceles –The diagnostic Dilemma. *J Androl* 29:143-146
191. Pilatz A, Altinkilitc B, Kohler E, et al (2011) Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele? *World J Urol.* 29: 645-650
192. Liguori G, Trombetta C, Garaffa G, et al (2004) Color Doppler Ultrasound Investigation of Varicocele. *World J Urol:* 22:378-381
193. Cornud F, Amar E, Hamida K, et al (2000) Imaging in male hypofertility and impotence. *BJU Int* 86:153-163
194. Goede J, Hack WW, Sijstermans K, et al (2011) Normative values for testicular volume measured by ultra- sonography in a normal population from infancy to adolescence. *Horm Res Paediatr* 76:56–64
195. Lambert B (1951) The frequency of mumps and of mumps orchitis and the consequences for sexuality and fertility. *Acta Genet Stat Med* 2:1–166
196. Mbaeri TU, Orakwe JC, Nwofor AME, et al (2013) Ultrasound measurements of testicular volume: comparing the three common formulas with the true testicular volume determined by water displacement. *Afri J Urol* 19:69–73
197. Sakamoto H, Saito K, Oohta M, et al (2007) Testicular volume measurement: comparison of ultra-sonography, orchidometry, and water displacement. *Urology* 69:152–157

198. Tijani KH, Oyende BO, Awosanya GO, et al (2014) Assessment of testicular volume: a comparison of fertile and sub-fertile West African men. *Afr J Urol* 20:136–140
199. Sakamoto H, Yajima T, Nagata M, et al (2008) Relationship between testicular size by ultrasonography and testicular function: measurement of testicular length, width and depth in patients with infertility. *Int J Urol* 15:529–533
200. Condorelli R, Calogero AE, La Vignera S (2013) Relationship between testicular volume and conventional or nonconventional sperm parameters. *Int J Endocrinol* 2013: 145792
201. Lenz S, Thomsen JK, Giwercman A, et al (1994) Ultrasonic texture and volume of testicles in infertile men. *Hum Reprod* 9:878–881
202. Olivetti L, Grazioli L (2009) Treatment of varicocele Imaging of Urogenital Disease 26:475-480
203. Unsal A, Turgut AT, Taşkin F, et al (2007) Resistance and pulsatility index increase in capsular branches of testicular artery: indicator of impaired testicular microcirculation in varicocele? *J Clin Ultrasound*:191-195
204. Biagiotti G, Cavallini G, Modenini F, et al (2002) Spermatogenesis and spectral echo-colour Doppler traces from the main testicular artery. *BJU Int* 90: 903-908
205. Semiz I, Tokgöz O, Tokgoz H, et al (2014) The investigation of correlation between semen analysis parameters and intraparenchymal testicular spectral Doppler indices in patients with clinical varicocele. *Ultrasound Q* 30: 33-40
206. Schurich_M, Aigner F, Frauscher F, et al (2009) The role of ultrasound in assessment of male fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 144:192-198
207. Ross JA, Watson NE, Jarow JP (1994) The effect of varicoceles on testicular blood flow in man. *Urology* 44: 535-539
208. Grasso Leanza F, Pepe P, Panella P, et al (1997) Volocimetric evaluation of spermatic vessels with echo color doppler in patients with idiopathic varicocele. *Minerva Urol Nefrol*:179-182

209. Akcar N, Turgut M, Adapinar B, et al (2004) Intratesticular arterial resistance and testicular volume in infertile men with subclinical varicocele. Wiley Periodicals Inc. J Clin Ultrasound 32:389–393
210. Zhang M, Du L, Liu Z, et al (2014) The effects of varicocelectomy on testicular arterial blood flow: laparoscopic surgery versus microsurgery. Urol J 11: 1900-1906
211. Hirsh AV, Cameron KM, Tyler JP, et al (1980) The Doppler assessment of varicoceles and internal spermatic vein reflux in infertile men. Br J Urol 52:50–56
212. Oyen RH (2002) Scrotal ultrasound. Eur Radiol 12:19–34
213. Iosa G, Lazarini D (2013) Hemodynamic classification of varicoceles in men: our experience. J Ultrasound 16:57-63
214. Cornud F, Belin X, Amar E, et al (1999) Varicocele: strategies in diagnosis and treatment. Eur Radiol 9:536-545
215. Hoekstra T, Witt MA (1995) The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow. J Urol 153:82–84
216. Chiou RK, Anderson JC, Wobig RK, et al (1997) Color Doppler Ultrasound criteria to diagnose varicocele: correlation of a new scoring system with physical examination. Urology 50:953-956
217. Saterschi LM, Paoli R, Bianchini M, et al (1993) Lo studio del varicocele con eco-color-Doppler. Giornale Italiano di Ultrasonologia 4: 43-49
218. Pauroso S, Di Leo N, Fulle I, et al (2011) Varicocele: Ultrasonographic assessment in daily clinical practice. J Ultrasound 14:199-204
219. Sun N, Cheung TT, Khong PL, et al (2001) Varicocele: Laparoscopic clipping and color Doppler follow-up. J Pediatr Surg 36: 1704-1707
220. Student V, Zátura F, Scheinar J, et al (1998) Testicle hemodynamics in patients after laparoscopic varicocelectomy evaluated using color Doppler sonography. Eur Urol 33: 91-93
221. Tarhan S, Gümüş B, Gündüz I, et al (2003) Effect of varicocele on testicular artery blood flow in men--color Doppler investigation. Scand J Urol Nephrol 37: 38-42

222. Tanriverdi O, Miroglu C, Horasanli K, et al (2006) Testicular blood flow measurements and mean resistive index values after microsurgical and high ligation varicocelectomy. *Urology* 67: 1262-1265
223. Balci A, Karazincir S, Gorur S, et al (2008) Long-term effect of varicocele repair on intratesticular arterial resistance index. *J Clin Ultrasound* 36:148-152
224. Tarhan S, Ucer O, Sahin MO, et al (2011) Long-term effect of microsurgical inguinal varicocelectomy on testicular blood flow. *J Androl* 32: 33-39
225. Dalili AR, Madani AH, Joni SS (2021) The Comparison of Resistance Index of Testicular Artery Using Color Doppler Ultrasound in Infertile Men Undergoing Varicocelectomy. *J. Reprod Infertil* 22:110-115
226. Cantisani V, Di Leo N, Bertolotto M, et al (2021) Role of multiparametric ultrasound in testicular focal lesions and diffuse pathology evaluation, with particular regard to elastography: Review of literature. *Andrology* 9:1356-1368
227. Zwiebel WJ (2003) Υπερηχογραφική απεικόνιση αγγείων, 4^η έκδοση, Ιατρικές εκδόσεις Κωνσταντάρας
228. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D (2011) *Diagnostic Ultrasound*, 4th edn, Elsevier
229. Caretta N, Palego P, Schipilliti M, et al (2010) Testicular contrast harmonic imaging in evaluation intratesticular perfusion alterations in patients with varicocele. *J Urol* 183:263-269
230. Zou P, Fan G, Li Z, et al (2025) A new approach for hemodynamics of varicoceles: blood flow patterns based on contrast-enhanced ultrasound. *Basic Clin Androl* 35:4
231. Huang DY, Sidhu PS (2012) Focal testicular lesions: color Doppler ultrasound and tissue elastography as an adjuvant to the diagnosis. *Br J Radiol* 85:41-45
232. Goddi A, Sacchi A, Magistreti G, et al (2012) Real-time elastography for testicular lesions assessment. *Eur Radiol* 22 :721-730
233. Oyekunle Bello J, Bhatti HK, Gherabi N, et (2021) The usefulness of elastography in the evaluation and management of adult men with varicocele: A systematic review. *Arab. Journal of Urology* 19:255-263

234. Bitkin A, Ozbalci AB, Aydin M, et al (2019) Effects of varicocele on testicles: Value of strain elastography: A controlled study. *Andrologia* 51:e13161
235. Fuschi A, Capone L, Abuorouq S, et al (2020) Shear wave elastography in varicocele patients: Prospective study to investigate correlation with semen parameters and histological findings. *Int J Clin Pract*:e13699
236. Dede O, Teke M, Daggulli M, et al (2016) Elastography to assess the effect of varicocele on testes: a prospective controlled stud. *Andrologia*: 48:257-261
237. Turna O, Aybar MD (2020) Testicular stiffness in varicocele: evaluation with sear wave elastography. *Ultrasonography* 39: 350-355
238. Erdogan H, Durmaz MS, Arslan S, et al (2020) Shear Wave Elastography Evaluation of Testes in Patients With Varicocele. *Ultrasound Q* 36:64-68
239. Tsili AC, Bertolotto M, Turgut AT, et al (2018) MRI of the scrotum: Recommendations of the ESUR Scrotal and Penile Imaging Working Group. *Eur Radiol* 28:31-43
240. Tsili AC, Argyropoulou MI, Dolciani M, et al (2021) When to ask for an MRI of the scrotum. *Andrology* 9:1395-1409
241. Tsili AC, Giannakis D, Sylakos A, et al (2014) MR imaging of scrotum. *Magn Reson Imaging. Clin N Am* 22: 217-238
242. AlGhamdi M, AlYami M, Faqeeh S, et al (2021) Beyond germ cell tumors, unusual testicular and extra-testicular masses and mass-like lesions: MRI and US pictorial review. *Clin Imaging* 74:106-122
243. Sharbidre KG, Lockhart ME (2020) Imaging of scrotal masses. *Abdom Radiol (NY)* 45:2087-2108
244. Patel HD, Ramos M, Gupta M, et al (2020) Magnetic resonance imaging to differentiate the histology of testicular masses: a systematic review of studies with pathologic confirmation. *Urology* 135:4-10
245. Mittal PK, Abdalla AS, Chatterjee A, et al (2018) Spectrum of Extratesticular and Testicular Pathologic Conditions at Scrotal MR Imaging. *Radiographics* 38:806-830
246. Parenti GC, Feletti F, Carnevale A, et al (2018) Imaging of the scrotum: beyond sonography. *Insights Imaging* 9:137-148

247. Mathur M, Mills I, Spektor M (2017) Magnetic resonance imaging of the scrotum: pictorial review with ultrasound correlation. *Abdom Radiol (NY)* 42:1929-1955
248. Andipa E, Liberopoulos K, Asvestis C (2004) magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of penile and testicular masses. *World J Urol* 22:382-391
249. Watanabe Y (2002) Scrotal imaging. *Cur Opin Urol* 12:149-153
250. Cramer BM, Schegel EA, Thueroff JW (1991) MR imaging in the differential diagnosis of scrotal and testicular disease. *Radiographics* 11:9-21
251. Mohrs OK, Thoms H, Egner T, et al (2012) MRI of patients with suspected scrotal or testicular lesions: diagnostic value in daily practice. *AJR Am J Roentgenol* 199:609-615
252. Serra AD, Hricak H, Coakley FV, et al (1998) Inclusive clinical and ultrasound evaluation of the scrotum: impact of magnetic resonance imaging on patient management and cost. *Urology* 51:1018-1021
253. Kim W, Rosen MA, Langer JE, et al (2007) US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics* 27:1239-1253
254. Baker LL, Hajek PC, Burkhard TK (1987) MR imaging of the scrotum: pathologic conditions. *Radiology* 163:93-98
255. Sonmez G, Sivrioglu AK, Verioglu M, et al (2012) Optimized imaging techniques for testicular masses: fast and with high accuracy. *Wien Klin Wochenschr* 124:704-708
256. Makela E, Lahdes-Vasama T, Ryymin R, et al (2011) Magnetic resonance imaging of acute scrotum. *Scand J Surg* 100:721-740
257. Manganaro L, Vinci V, Pozza C, et al (2015) A prospective study on contrast-enhanced magnetic resonance imaging of testicular lesions: distinctive features of Leydig cell tumors. *Eur Radiol* 25:3586-3595
258. Kim SH, Park S, Choi SH, et al (2009) The efficacy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of testicular rupture: a prospective preliminary study. *J Trauma* 66:239-242
259. Stikkelbroeck NM, Suliman HM, Otten BJ, et al (2003) Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. *Eur Radiol* 13:1597-1603

260. Fernandez –Perez GC, Tardaguila FM, Velasco M, et al (2005) Radiologic findings of segmental testicular infarction. *AJR Am J Roentgenol* 184:1587-1593
261. Algebally AM, Tantawy HI, Yousef RR, et al (2015) Advantage of Adding Diffusion Weighted Imaging to Routine MRI Examination in the Diagnosis of Scrotal Lesions. *Pol J Radiol* 80:442-44
262. Karakas E, Karakas O, Cullu N, et al (2014) Diffusion-Weighted MRI of the testes in patients with varicocele: a preliminary study. *AJR Amer J Roentgenol* 202:324-328
263. Woodward PJ, Sohaey R, O'Donoghue MJ, et al (2002) From the archives of the AFIP: tumors and tumorlike lesions of the testis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 22:189-216
264. Watanabe Y (2012) Instrumentation, technical requirements: MRI. In Bertolotto M, Trobetta C (ed) *Scrotal Pathology, Medical Radiology, Diagnostic Imaging*. Springer-Verlag, Berlin, pp 17-26
265. Tsili AC, Argyropoulou MI, Giannakis D, et al (2012) Diffusion-weighted MR imaging of normal and abnormal scrotum: preliminary results. *Asian J Androl* 14:649-654
266. Cassidy FH, Ishioka KM, McMahon CJ (2010) MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiographics* 30:665-683
267. Thunder S, Hricak H, Carrol PR, et al (1988) Imaging of the testis: comparison between MR imaging and US. *Radiology* 167:631-636
268. Tsili AC, Argyropoulou MI, Giannakis D, et al (2010) Magnetic resonance imaging in the characterization and local staging of testicular neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 194:682-689
269. Maki D, Watanabe Y, Nagayama M, et al (2011) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the detection of testicular torsion: feasibility study. *J Magn Reson Imaging*.34:1137–1142
270. Le Bihan D (2014) Diffusion MRI: what water tells us about the brain. *EMBO Mol Med* 6:569–573
271. Le Bihan D, Mami L (2015) Diffusion Magnetic Resonance Imaging: What Water Tells Us about Biological Tissues. *PLoS Biol.* 13: e1002203
272. Bammer R (2003) Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur. J. Radiol.* 45:169–184

273. Coh DM, Collins DJ (2007) Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 188:1622–1635
274. Saremi F, Knoll AN, Bendavid OJ, et al (2009) Characterization of genitourinary lesions with diffusion-weighted imaging. *Radiographics* 29:1295-1317
275. Qayyum A (2009) Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *RadioGraphics* 29: 1797–1810
276. De Perrot T, Sadjó Zoua C, Glessgen, et al (2022) Diffusion-Weighted MRI in the Genitourinary System. *J Clin Med* 11: 1921
277. Wang W, Sun Z, Chen Y, et al (2021) Testicular tumors: discriminative value of conventional MRI and diffusion weighted imaging. *Medicine (Baltimore)* 100: e27799
278. Roland Vils Pedersen M, Kastrup Loft M, Dam C, et al (2022) Diffusion-Weighted MRI in Patients with Testicular Tumors—Intra- and Interobserver Variability. *Curr Oncol.* 29: 837-847
279. Tsili AC, Ntorkou A, Astrakas L, et al (2017) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in characterization of testicular germ cell neoplasms: effect of ROI methods on apparent diffusion coefficient values and interobserver variability. *Eur J Radiol* 89:1-6
280. Tsili AC, Sylakos A, Ntorkou A, et al (2015) Apparent diffusion coefficient values and dynamic contrast enhancement patterns in differentiating seminomas from nonseminomatous testicular neoplasms. *Eur J Radiol* 84:1219-1226
281. Kato T, Kojima Y, Kamisawa H, et al (2011) Findings of fat suppressed T2-weighted and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testis. *BJU Int* 107:290-294
282. Kantarci M, Doganay S, Yalcin A, et al (2010) Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI, in detection of non palpable undescended testes: comparison with conventional MRI and surgical findings. *AJR, Am J Roentgenol* 195:268-273
283. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, et al (2013) Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR Am J Roentgenol* 200:24-34

284. Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, et al (2014) Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques. Korean. J. Radiol 15: 554-577
285. Choyke PL (2000) Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging of the Scrotum: Reality Check. Radiology 217:14-15
286. Watanabe Y, Dohke M, Ohkudo K, et al (2000) Scrotal disorders: evaluation of testicular enhancement patterns at dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. Radiology 217:219-227
287. Tsili AC, Argyropoulou MI, Astrakas LG, et al (2013) Dynamic contrast-enhanced subtraction MRI for characterizing intratesticular mass lesions. AJR Am J Roentgenol 200:578-585
288. Sanharawi JE, Correias JM, Glas L, et al (2016) Non-palpable incidentally found testicular tumours: Differentiation between benign, malignant and burned-out tumours using dynamic contrast-enhanced MRI. Eur J Radiol 85:2072–2082
289. Tsili AC, Bertolotto M, Rocher L, et al (2018) Sonographically indeterminate scrotal masses: how MRI helps in characterization. Diagn Interv Radiol. 24:225-236
290. Tsili AC, Sofikitis N, Pappa O, et al (2022) An Overview of the Role of Multiparametric MRI in the Investigation of Testicular Tumors. Cancers (Basel) 14:3912
291. Tsili AC, Sofikitis N, Stiliara E, et al (2019) MRI of testicular malignancies. Abdom Radiol (NY) 44:1070-1082
292. Woldrich Jm, Im RD, Hughes-Cassidy FM, et al (2013) Magnetic Resonance imaging for intratesticular and extratesticular scrotal lesions. Can J Urol.20:6855-6859
293. Tsili AC, Tsampoulas C, Giannakopoulos X, et al (2007) MRI in the histologic characterization of testicular neoplasms. AJR Am J Roentgenol 189:331-337
294. Aganovic L & Cassidy F (2012) Imaging of the scrotum. Radiol ClinNorth Am 50:1145-1165
295. Parenti GC, Feletti F, Brandini F, et al (2009) Imaging of the scrotum: role of MRI. Radiol Med 114:414-424

296. Nicola R, Menias CO, Dahiya N, et al (2017) Review of paratesticular pathology: findings on ultrasound and MRI. *Abdom Radiol (NY)* 42:585-601
297. Nicol D, Berney DM, Boormans JL, et al (2024) EAU guidelines on testicular cancer. Available at: <https://d56bochluxecloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Testicular-Cancer-2024.pdf>.
298. Rocher L, Ramchandani P, Belfield J, et al (2016) Incidentally detected non-palpable testicular tumours in adults at scrotal ultrasound: impact of radiological findings on management Radiologic review and recommendations of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol* 26:2268-2278
299. Pozza C, Pofi R, Tenuta M, et al (2019) Clinical presentation, management and follow-up of 83 patients with Leydig cell tumors of the testis: a prospective case-cohort study. *Hum Reprod* 34:1389-1403
300. Tsitouridis I, Maskalidis C, Panagiotidou D, et al (2014) Eleven patients with testicular Leydig cell tumors: Clinical, imaging, and pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 33: 1855-1864
301. Manganaro L, Saldari M, Pozza C, et al (2018) Dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging in the characterisation of small, non-palpable solid testicular tumours. *Eur Radiol* 28:554-564
302. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al (2022) Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33:362-375
303. Johnson JO, Mattrey RF, Phillipson J, et al (1990) Differentiation of seminomatous from nonseminomatous testicular tumors with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 154:539–543
304. Cho J.H, Chang J.C, Park B.H, et al (2002) Sonographic and MR imaging findings of testicular epidermoid cysts. *AJR Am. J. Roentgenol.* 178:743–748
305. Langer J.E, Ramchandani P, Siegelman E.S, et al (1999) Epidermoid cysts of the testicle: Sonographic and MR imaging features *AJR. Am J Roentgenol.* 173:1295–1299

306. Anheuser P, Kranz J, Stolle E et al (2019) Testicular epidermoid cysts: A reevaluation. *BMC Urol.*19: 52
307. Liu R, Lei Z, Chen N, et al (2018) Imaging in testicular epidermoid cysts. *Clin. Imaging* 50: 211–215
308. Taupin T, Rouvière O, Cuzin B, et al (2013) Epidermoid cyst. Answer to the e-quid “A testicular mass”. *Diagn. Interv. Imaging* 94: 667–671
309. Akbar SA, Sayyed TA, Jafri SZ, et al (2003) Multimodality imaging of paratesticular neoplasms and their rare mimics. *Radiographics* 23:1461-1476
310. Watanabe Y, Nagayama M, Okumura A, et al (2007) MR imaging of testicular torsion: features of testicular hemorrhagic necrosis and clinical outcomes. *J Magn Reson Imaging* 26: 100-108
311. Terai A, Yoshimura K, Ichioka K, et al (2006) Dynamic contrast enhanced subtraction magnetic resonance imaging in diagnostics of testicular torsion. *Urology* 67:1278–1282
312. Gotto GT, Chang SD, Nigro MK (2010) MRI in the diagnosis of incomplete testicular torsion. *Br J Radiol.*83:e105-e107
313. Ramanathan S, Bertolotto M, Freeman S, et al (2021) Imaging in scrotal trauma: a European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) position statement. *Eur Radiol.* 31:4918-4928
314. Avery LL, Scheinfeld MH (2013) Imaging of penile and scrotal emergencies. *Radiographics* 33:721-740
315. Gupta R, Alobaidi M, Jafri SZ, et al (2005) Correlation of US and MRI findings of intratesticular and paratesticular lesions: from infants to adults. *Curr Prob Diagn Radiol.* 34:35-45
316. Kanemoto K, Hayashi Y, Kojima Y, et al (2005) Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of non-palpable testis. *Int J Urol.* 12:668-672
317. Emad-Eldin S, Abo-Elnagaa N, Hanna SA, et al (2016) The diagnostic utility of combined diffusion- weighted imaging and conventional magnetic resonance imaging for detection and localization of non- palpable undescended testes. *J Med Imaging Radiat Oncol* 60:344-351

318. Huisman TAGM (2010) Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*. 10:163–171
319. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 13:534-546
320. Dong Q, Welsh RC, Chenevert TL, et al (2004) Clinical applications of diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging* 19:6-18
321. Miller JH, Mc Kinstry RC, et al (2003) Diffusion Tensor Imaging of normal brain maturation: a guide to structural development and myelination. *AJR. Amer. Journal of Radiology* 180:851-859
322. Baltzer PA, Schäfer A, Dietzel M, et al (2011) Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the breast: a pilot study. *Eur Radiol* 21:1-10
323. Gaudiano C, Clementi V, Busato F, et al (2013) Diffusion tensor imaging and tractography of the kidneys: assessment of chronic parenchymal diseases. *Eur Radiol* 23:1678-1685
324. Gürses B, Kabakci N, Kovanlikaya A, et al (2008) Diffusion tensor imaging of the normal prostate at 3 Tesla. *Eur Radiol* 18:716-721
325. Li L, Margolis DJ, Deng M, et al (2015) Correlation of gleason scores with magnetic resonance diffusion tensor imaging in peripheral zone prostate cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 42:460–446
326. Salehi MA, Mohammadi S, Gouravani M, et al (2022) Brain microstructural alterations of depression in Parkinson's disease: A systematic review of diffusion tensor imaging studies. *Hum Brain Mapp* 43:5658-5680
327. Zhang Y, Burock MA (2020) Diffusion Tensor Imaging in Parkinson's Disease and Parkinsonian Syndrome: A Systematic Review. *Front Neurol* 11:531993
328. Aaron Filler (2009) MR Neurography and Diffusion Tensor Imaging: Origins, History & Clinical Impact of the first 50,000 cases with an Assessment of Efficacy and Utility in a Prospective 5,000 Patient Study Group. *Neurosurgery* 65:29–43
329. Tropine A, Vucurevic G, Delani P, et al (2004) Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas. *J Magn Reson Imaging* 20:905-912

330. Sasiadek MJ, Szewczyk P, Bladowska J (2012) Application of diffusion tensor imaging (DTI) in pathological changes of the spinal cord. *Med Sci Moni* 18:73-79
331. Naraghi AM, Awdeh H, Wadhwa V, et al (2015) Diffusion tensor imaging of peripheral nerves. *Semin Musculoskelet Radiol* 19:191-200
332. Martín-Noguerol T, Barousse R, Wessell DE, et al (2022) A handbook for beginners in skeletal muscle diffusion tensor imaging: physical basis and technical adjustments. *Eur Radiol* 32:7623-7631
333. Lanzman RS, Wittsack HJ (2017) Diffusion tensor imaging in abdominal organs. *NMR Biomed* 30
334. Wang WJ, Pui MH, Guo Y, et al (2014) 3T magnetic resonance diffusion tensor imaging in chronic kidney disease. *Abdom Imaging* 39:770-775
335. Tosun M, Inan N, Sarisoy HT, et al (2013) Diagnostic performance of conventional diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging for the liver fibrosis and inflammation. *Eur J Radiol* 82: 203-207
336. Erturk SM, Ichikawa T, Kaya E, et al (2014) Diffusion tensor imaging of cysts, hemangiomas, and metastases of the liver. *Acta Radiol* 55:654-660
337. Saleh GA, Elmokadem AH, Razek AA, et al (2023) Utility of diffusion tensor imaging in differentiating benign from malignant hepatic focal lesions. *Eur Radiol* 33:1400-1411
338. Nissan N, Golan T, Furman-Haran E, et al (2014) Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the pancreas. *PLoS One* 9(12 e115783)
339. Goh V, Tam E, Taylor NJ, et al (2012) Diffusion tensor imaging of the anal canal at 3 tesla: feasibility and reproducibility of anisotropy measures. *J. Magn. Reson. Imaging* 35:820-826
340. Zijta FM, Lakeman MM, Froeling M, et al (2012) Evaluation of the female pelvic floor in pelvic organ prolapse using 3.0-Tesla diffusion tensor imaging and fibre tractography. *Eur Radiol* 22: 2806-2813
341. Fujimoto K, Kido A, Okada T, et al (2013) Diffusion tensor imaging (DTI) of the normal human uterus in vivo at 3 tesla: comparison of DTI parameters in the different uterine layers. *J Magn Reson Imaging* 38:1494-1500

342. Yamada I, Wakana K, Kobayashi D, et al (2019) Endometrial carcinoma: Evaluation using diffusion-tensor imaging and its correlation with histopathologic findings. *J Magn Reson Imaging* 50:250-260
343. Tsili AC, Ntorkou A, Astrakas L, et al (2017) Magnetic resonance diffusion tensor imaging of the testis: Preliminary observations. *Eur J Radiol* 95:265-270
344. Alnaghy E, Ahmed Abdel Razek AA, et al (2022) Pre- and post-therapeutic evaluation of liver and spleen in type I and type III Gaucher's disease using diffusion tensor imaging. *Abdom Radiol (NY)* 47:3485–3493
345. Vemuri P, Knopman DS, Jack-Jr CR, et al (2017) Association of Kidney Function Biomarkers with Brain MRI Findings: The BRINK Study (2017) *J Alzheimers Dis.* 55:1069–1082
346. Donnola S, Piccone C, Lu L, et al (2018) Diffusion Tensor Imaging MRI of Sick Cell Kidney Disease: Initial Results and Comparison with Iron Deposition *NMR Biomed.* 31:10.1002
347. Wei X, Hu R, Zhou X, et al (2022). Alterations of Renal Function in Patients with Diabetic Kidney Disease: A BOLD and DTI study *Comput Intell Neurosci.* Sep 30:6844102
348. Park SY, Kim CK, Park BK, et al (2014) Diffusion-tensor MRI at 3T: differentiation of central gland prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol* 202:254-262
349. Nissan N, Anaby D, Tavor I, et al (2019) The Diffusion Tensor Imaging Properties of the Normal Testicles at 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging. *Acad Radiol* 26:1010-1016
350. Tsili AC, Ntorkou A, Goussia A, et al (2018) Diffusion tensor imaging parameters in testes with nonobstructive azoospermia. *J Magn Reson Imaging* 48:1318-1325
351. Pappa O, Astrakas L, Anagnostou N, et al (2024) 3.0 T diffusion tensor imaging and fiber tractography of the testes in nonobstructive azoospermia. *Abdom Radiol (NY)* 49:4543-4555
352. Garcia- Figueiras R, Baleato –Gonzalez S, Padhani AR, et al (2015) Proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: the fingerprints of cancer? *Diagn Interv Radiol* 22:75–89

353. Weinberg BD, Kuruva M, Shim H, et al (2021) Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy in Brain Tumors: From Diagnosis to Treatment. *Radiol Clin North Am* 59:349-362
354. Manias KA, Peet A (2018) What is MR spectroscopy?. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 103:213-216
355. Zhu H, Barker PB (2011) MR spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain. *Methods Mol Biol* 711:203-226
356. Astrakas LG, Argyropoulou MI (2016) Key concepts in MR spectroscopy and practical approaches to gaining biochemical information in children. *Pediatr Radiol* 46:941-951
357. Tzika AA, Vigneron DB, Ball WS Jr, et al (1993) Localized proton MR spectroscopy of the brain in children. *J Magn Reson Imaging* 3:719-729
358. Barker PB, Bizzi A, De Stefano N, et al (2010) Clinical MR Spectroscopy. Techniques and Applications. Cambridge medicine (book).
359. Weis J, Jorulf H, Bergman A, Ortiz-Nieto F, et al (2011) MR spectroscopy of the human prostate using surface coil at 3T: Metabolite ratios, age-dependent effects, and diagnostic possibilities. *J Magn Reson Imaging.* 34:1277-1284
360. Fardanesh R, Marino MA, Avendano D, et al (2019) Proton MR spectroscopy in the breast: Technical innovations and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 50:1033-1046
361. Karampinos DC, Ruschke S, Dieckmeyer M, et al (2018) Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow. *J Magn Reson Imaging* 47:332-353
362. Firat AK, Uğraş M, Karakaş HM, et al (2008) ¹H magnetic resonance spectroscopy of the normal testis: preliminary findings. *Magn Reson Imaging* 26:215-220
363. Tsili AC, Astrakas L, Sofikitis N, et al (2022) Proton MR Spectroscopy in Assessing the Biochemical Milieu of Human Testes. *J Magn Reson Imaging* 55:404-413
364. Tsili AC, Astrakas LG, Ntorkou A, et al (2016) MR Spectra of Normal Adult Testes and Variations with Age: Preliminary Observations. *Eur Radiol.* 26:2261-2267

365. Kerr JB (1992) Functional cytology of the human testis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 6:235-250
366. Paniagua R, Nistal M, Amat P, et al (1987) Seminiferous tubule involution in elderly men. *Biol Reprod* 36:937-947
367. Turek PJ (2012) Male reproductive physiology. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds) *Campbell –Walsh urology*, ed. 10. Elsevier Inc, Philadelphia , pp 591-605
368. Chauvin TR, Griswold MD (2004) Characterization of the expression and regulation of genes necessary for myo-inositol biosynthesis and transport in the seminiferous epithelium. *Biol Reprod* 70:744-751
369. Condorelli RA, La Vignera S, Bellanca S, et al (2012) Myoinisitol; does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? *Urology* 79:1290-1295
370. Carlomagno G, Nordio M, Chiu TT, et al (2011) Contribution of myo-inositol and melatonin in human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 159:267-272
371. Keber R, Rozman D, Horvat S (2013) Sterols in spermatogenesis and sperm maturation. *J Lipid Res* 54:20-33
372. Smith LB, Walker WH (2014) The regulation of spermatogenesis by androgens. *Semin Cell Dev Biol* 30:2-13
373. Tsili AC, Astrakas LG, Sofikitis N, et al (2020) Are there differences in the biochemical profile of bilateral normal testes? A 3.0 T 1H-MR spectroscopy study. *Andrologia* 52(5):e13569
374. Aaronson DS, Iman R, Walsh TJ, et al (2010) A novel application of 1H magnetic resonance spectroscopy: non-invasive identification of spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 25:847-852
375. Ntorkou A, Tsili AC, Astrakas L, et al (2020) In vivo biochemical investigation of spermatogenic status: 1H-MR spectroscopy of testes with nonobstructive azoospermia. *Eur Radiol* 30:4284-4294
376. Çelik Ö, Hatırnaz Ş, Erşahin A, et al (2020) Testis spectroscopy may predict sperm retrieval rate in men with non-obstructive azoospermia undergoing micro-TESE: A pilot study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 21:70-78

377. Hesham Said A, Ragab A, Zohdy W, et al (2023) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy for non-invasive characterization of azoospermia: A prospective comparative single-center study. *Andrology* 11:1096-1106
378. Storey P, Gonen O, Rosenkrantz AB, et al (2018) Quantitative Proton Spectroscopy of the Testes at 3T Toward a Noninvasive Biomarker of Spermatogenesis. *Invest Radiol* 53:87-95
379. Tsili AC, Pasoglou V, Xiropotamou O, et al (2025) MRI fingerprints in testes of infertile men with clinical varicocele: A narrative review. *Andrology* 13:2054-2067
380. Xiropotamou O, Tsili AC, Astrakas L, et al (2020) Preliminary study of biochemical environment of infertile testes with clinical varicocele *Eur J Radiology* 127:108989
381. Tsili AC, Sofikitis N, Xiropotamou O, et al (2018) Diffusion tensor imaging as an adjunct tool for the diagnosis of varicocele. *Andrologia* 2018:e13210
382. Watanabe Y (2002) Scrotal imaging. *Cur Opin Urol* 12:149-153
383. Parenti GC, Albarello F, Campioni P (2016) Role of MR Spectroscopy (H1-MRS) in Men with Semen Analysis Altered. *Reprod Sex Disord* 5:3
384. El-Kamshoushi AM, Zohdy N I, Abou Khed NA, et al (2013) Ultrastructure of the seminiferous tubules in oligoasthenoteratozoospermic men associated with varicocele. *Andrologia* 45: 319–325
385. Johnsen S G, & Agger P (1978) Quantitative evaluation of testicular biopsies before and after operation for varicocele. *Fertility and Sterility* 29: 58–63
386. Yildirim I, Saglik S, Celik H (2017) Conventional and ZOOMit DWI for evaluation of testis in patients with ipsilateral varicocele. *AJR American Journal of Roentgenology* 208: 1045-1050
387. Cekic B, Kilic KK, Toslak IE, et al (2018) Correlation between semen analysis parameters and diffusion –weighted magnetic resonance imaging of the testicles: a pilot study. *J Comput Assist Tomogr* 42:423-428.

388. Emad –Eldin S, Salim A, Wahba MH, Elahwany AT, et al (2019) The use of diffusion-weighted MR imaging in the functional assessment of the testes of patients with clinical varicocele. *Andrologia* 51:e13197.
389. Hu JH, Yang H, Ma YH , et al (2004) Identification of glutamate receptors and transporters in mouse and human sperm. *J. Androl.* 25:140–146
390. Storto M, Sallese M, Salvatore L, et al (2001) Expression of metabotropic glutamate receptors in the rat and human testis. *J Endocrinol* 170: 71–78
391. Tang W, Wu J, Jin S, et al (2020) Glutamate and aspartate alleviate testicular/epididymal oxidative stress by supporting antioxidant enzymes and immune defense systems in boars. *Sci. ChinaLife Sci.* 63 : 116–124
392. Mateus I, Feijó M, Espínola LM, et al (2018) Glucose and glutamine handling in the Sertoli cells of transgenic rats overexpressing regucalcin: plasticity towards lactate production. *Sci. Rep* 8:10321
393. Zerbinati C, Caponecchia L, Rago R, et al (2016) Fatty acids profiling reveals potential candidate markers of semen quality. *Andrology* 4: 1094–1101
394. Tang LX, Yuan DJ, Wang QL, et al (2016) Association of decreased spermatozoa omega-3 fatty acid levels and increased oxidative DNA damage with varicocele in infertile men: a case control study. *Reprod. Fertil.Dev.* 28: 648–654
395. Sheriff DS (1982) The lipid composition of human testis in patients with bilateral varicocele as a cause of infertility. *Andrologia* 17: 150–153
396. Sheriff DS (1984). Further studies on testicular lipids and glycogen in human patients with unilateral varicocele. *Andrologia* 16:442-445