









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ  
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΗ ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗ:  
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ, ΩΣ ΠΡΟΣ  
ΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ *IN VIVO* ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΑΛΛΟΙΩΣΗΣ  
ΚΑΙ ΤΗΣ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ**

**ΛΑΖΑΡΟΣ ΛΑΒΑΣΙΔΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2012**



*«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»*

**N. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)**



Ημερομηνία αίτησης του κ. Λαβασίδη Λάζαρου: 21-12-2005

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 577<sup>α</sup>/4-4-2006

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Πασχόπουλος Μηνάς Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ναυρόζογλου Ιορδάνης Λέκτορας Μαιευτικής –Γυναικολογίας με ειδικές γνώσεις Γυναικολογικής Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 11-7-2006

«Δυναμική και Φασματοσκοπική Υστεροσκόπηση»

**ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ** : 729<sup>α</sup>/14-2-2012

<b>Μαλάμου-Μήτση Βασιλική</b>	Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Παρασκευαΐδης Ευάγγελος</b>	Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Στέφος Θεόδωρος</b>	Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στην Εμβρυομητρική Ιατρική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Μπάλλας Κωνσταντίνος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Οπτοηλεκτρονικής και Εφαρμογές της, του Τμήματος Ηλεκτρονικών Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών, Πολυτεχνείου Κρήτης
<b>Ντούσιας Βασίλειος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Πασχόπουλος Μηνάς</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Ναυρόζογλου Ιορδάνης</b>	Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 9-3-2012

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

**Μαργαρίτα Τζαφλίδου**

Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής



Γραμματέας της Σχολής

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ



.....**Στην Ιερή Μνήμη του Πατέρα μου**.....





## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι αποτέλεσμα συλλογικής προσπάθειας σε βάθος αρκετών χρόνων. Δε θα ήταν δυνατό να ολοκληρωθεί χωρίς την ακάματη εργασία και διαχρονική συμβολή αρκετών φίλων, συναδέλφων και δασκάλων μου, που προσέφεραν ανιδιοτελώς την εμπειρία, τις επιστημονικές τους γνώσεις, την υπομονή, τη στήριξη και το μεράκι τους, ώστε να περατωθεί η κλινική μελέτη και να οικοδομηθεί η επιστημονική της στιβαρότητα, αλλά και να επιδιώκεται η καθημερινή βελτίωση της συνολικής επιστημονικής μου πορείας.

Ευχαριστώ από καρδιάς το δάσκαλο και φίλο μου κο Μηνά Πασχόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας, για την υπομονή, την αμέριστη αγάπη και την αδιατάρακτη εμπιστοσύνη με την οποία με περιβάλλει εδώ και μια δεκαπενταετία, από τα φοιτητικά μου χρόνια. Η διατριβή αποτελεί το επιστέγασμα της αρμονικής μας συνεργασίας και δε θα είχε ολοκληρωθεί χωρίς την καθοδήγησή του, την επιμονή και την πίστη του στην αξία αυτής της προσπάθειας. Του χρωστώ ειλικρινή ευγνωμοσύνη.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον κο Κωνσταντίνο Μπάλα, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Ηλεκτρονικών Μηχανικών & Μηχανικών Υπολογιστών του Πολυτεχνείου Κρήτης και μέλος της επταμελούς επιτροπής, που εμπιστεύθηκε την πρωτοποριακή για τα διεθνή δεδομένα εφεύρεσή του και στα δικά μου χέρια. Η ατελείωτη υπομονή του και η ξεκάθαρη τοποθέτησή του πάνω σε σειρά από ζητήματα αποτέλεσαν σημαντικό κίνητρο για μένα και τροφοδότησαν τη φιλόδοξη προσπάθεια ολοκλήρωσης της παρούσας μελέτης.

Ευχαριστώ ακόμη το φίλο κο Ιορδάνη Ναυρόζογλου, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής της διατριβής, για τη συμπαράστασή του σε δύσκολες στιγμές και για την παραγωγική του σκέψη. Η συμβολή του στην ολοκλήρωση της ιατρικής μου υπόστασης ήταν πολύτιμη για μένα και η φιλία του μου είναι ακόμη πολυτιμότερη.

Ευχαριστίες απευθύνω στον κο Ευάγγελο Παρασκευαΐδη, Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας, ο οποίος μου έκανε την εξαιρετική τιμή να δεχθεί να είναι μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής της διδακτορικής μου διατριβής και μου εμφύσησε το ενδιαφέρον για τη στοχευμένη έρευνα.

Στη διάρκεια της εκπαίδευσής μου στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων υπήρξα εξαιρετικά τυχερός που απόλαυσα της εμπιστοσύνης και αισθάνθηκα την ολόπλευρη στήριξη του Διευθυντή της Κλινικής, κου Θεόδωρου Στέφου, Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας, γεγονός που με βοήθησε στη συνολική ανάπτυξη των επιστημονικών μου ενδιαφερόντων, μείζον τμήμα των οποίων αποτέλεσε η εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω την κα Σοφία Καλανταρίδου, Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας για τη στήριξή της και τις ιδέες της, αλλά και για την ευκαιρία που μου έδωσε να αναζητήσω την ουσία της επιστημονικής μου υπόστασης μέσα από τη σκληρή δουλειά, καθώς και τον κο Νικόλαο Πλαχούρα, Διευθυντή ΕΣΥ στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, για την αγάπη του και τη διαρκή του διάθεση να μου μεταλαμπαδεύσει τις κλινικές του αρετές. Ακόμη, ευχαριστώ το συνάδελφο κο Θωμά Βρεκούση για το χιούμορ του σε δύσκολες στιγμές και την εμπειριστατωμένη ακαδημαϊκή του σκέψη.

Ιδιαίτερος ευχαριστώ την κα Φανή Γκρόζου, ειδικευόμενη Μαιευτήρα-Γυναικολόγο, για την απίστευτη υπομονή και γενναιοδωρία της, αλλά και για τη συναδελφικότητά της, τον κο Γιώργο Δημακόπουλο για τη βοήθειά του στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, καθώς επίσης και τον εξάδελφό μου κο Λεωνίδα Γυμνόπουλο για τη βοήθειά του στα δύσβατα μονοπάτια των κεφαλαίων της Οπτικής και τη συγγενική του αγάπη.

Θα ήταν ασυγχώρητη παράλειψη αν δεν ευχαριστούσα από τα βάθη της καρδιάς μου το ιατρικό, μαιευτικό, νοσηλευτικό και διοικητικό προσωπικό της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για τα αξέχαστα χρόνια που πέρασα κοντά τους, την αξία της σκληρής δουλειάς που αποθεώνουν καθημερινά και την ανιδιοτέλειά τους, που την ένιωσα όσο ήμουν μαζί τους και με καθόρισε στην επαγγελματική μου ζωή.

Τελειώνοντας, θα ήθελα να υπογραμμίσω ότι στην πορεία μου μέχρι σήμερα δε θα ήταν τίποτε εφικτό αν δεν είχα την ολόθερμη υποστήριξη και δε βίωνα κάθε στιγμή την άνευ όρων αγάπη των γονιών μου, της συζύγου μου, της αδελφής μου και της υπόλοιπης οικογένειάς μου. Είμαι τυχερός που τους νιώθω τόσο κοντά μου σε κάθε μου βήμα.



....Για την Έλενα, τη Μαλένα και τη Μυρτώ,  
που διεύρυναν το φάσμα της ευτυχίας μου και αποτελούν το νόημα στη ζωή μου....



*“Ας είναι βλογημένη η άσκηση και όσα εστερήθης  
Κερδίζοντας την κυρίαρχη τέχνη  
Να σε υπακούει ένα καράβι.”*

Δημήτρης Αντωνίου, «Ινδίες»





## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ.....	25
--------------------	----

### Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### 1. Εισαγωγή

1.1 Γενικότητες περί υστεροσκόπησης .....	33
1.2 Περιορισμοί στη διαγνωστική και επεμβατική υστεροσκόπηση .....	34
1.2.1 Το μέσο διάτασης .....	35
1.2.2 Η εμπειρία και οι ικανότητες του υστεροσκόπου .....	35
1.2.3 Η ποιότητα και η ταχύτητα βελτίωσης της τεχνικής υποστήριξης.....	36
1.3 Σκοποί-Στόχοι της διατριβής.....	37
1.4 Σχολιασμός δομής της διατριβής .....	38
1.4.1 Γενικό μέρος.....	38
1.4.2 Ειδικό μέρος.....	39

#### 2. Η ιστορία της υστεροσκόπησης από την Αρχαιότητα ως την αρχή του 21<sup>ου</sup> αιώνα

2.1 Εισαγωγή.....	41
2.2 Πριν από το 18 <sup>ο</sup> αιώνα .....	41
2.2.1 Αρχαιότητα.....	41
2.2.2 Μεσαίωνας .....	43
2.3 19 <sup>ος</sup> αιώνας .....	44
2.3.1 Ο Bozzini και οι συνεχιστές του .....	44
2.3.2 Ενδοσκοπική Αποτύπωση.....	51
2.4 20 <sup>ος</sup> αιώνας .....	52
2.4.1 Υστεροσκόπηση εξ' επαφής.....	52
2.4.1.α το ξεκίνημα .....	52
2.4.1.β η συνέχεια .....	53
2.4.2 Η πρώτη απάντηση στο πρόβλημα της θερμικής βλάβης από πυράκτωση.....	54
2.4.3 Το κατάλληλο μέσο διάτασης .....	54
2.4.3.α Το διοξείδιο του άνθρακα .....	54
2.4.3.β Τα υγρά υψηλού ιξώδους.....	55
2.4.3.γ Το μπαλόνι διάτασης.....	55
2.4.3.δ Τα υγρά χαμηλού ιξώδους.....	56
2.4.4 Η ενδοσκοπική αποτύπωση και η μαγνητοσκόπηση στην ενδοσκόπηση.	
Η επανάσταση των οπτικών ινών στη μετάδοση εικόνας και φωτός.....	57

2.4.5 Η εισαγωγή του όρου “Ψυχρός Φωτισμός” .....	60
2.4.6 Η ηλεκτροχειρουργική στην υπηρεσία της υστεροσκόπησης .....	60
2.5 21ος αιώνας .....	61
<b>3. Ο εξοπλισμός του Ιατρείου Διαγνωστικής Υστεροσκόπησης</b>	
3.1 Γενικότητες .....	63
3.1.1 Διαγνωστικό υστεροσκόπιο .....	64
3.1.2 Ενδοκάμερα .....	65
3.1.3 Πηγή Ψυχρού Φωτισμού .....	65
3.1.4 Οθόνη προβολής .....	66
3.1.5 Συσκευή μαγνητοσκόπησης video/DVD .....	66
3.1.6 Συσκευή ρύθμισης πίεσης-ροής του διατατικού μέσου .....	66
3.1.7 Σετ πρώτων βοηθειών για την αντιμετώπιση αντίδρασης πνευμονογαστρικού .....	67
<b>4. Ενδείξεις, Αντενδείξεις, Επιπλοκές και Περιορισμοί της Συμβατικής Υστεροσκόπησης</b>	
4.1 Ενδείξεις Υστεροσκόπησης .....	69
4.1.1 Άτυπη Αιμορραγία Ενδομητρίου .....	70
4.1.1.α Δυσλειτουργική αιμορραγία ενδομητρίου .....	70
4.1.1.β Οργανικές διαταραχές ως αίτιο άτυπης αιμορραγίας από το εσωτερικό της μήτρας .....	71
4.1.2 Διερεύνηση υπογονιμότητας .....	78
4.1.3 Στεροποίηση .....	79
4.1.4 Αφαίρεση ξένων σωμάτων .....	79
4.1.5 Αντιμετώπιση ενδομητρικών συμφύσεων .....	80
4.1.6 Παρακολούθηση ενδομητρίου σε ασθενείς που λαμβάνουν Ταμοξιφένη .....	81
4.1.7 Μελέτη φυσιολογικού ενδομητρίου για ερευνητικούς σκοπούς .....	81
4.2 Αντενδείξεις υστεροσκόπησης .....	82
4.3 Επιπλοκές υστεροσκόπησης .....	83
4.3.1 Διάτρηση της μήτρας .....	83
4.3.2 Αιμορραγία .....	83
4.3.3 Υπερφόρτωση με υγρά .....	84
4.3.4 Πνευμονική Εμβολή .....	84
4.3.5 Υπονατρίαμια .....	84
4.3.6 Λιγότερο συχνές επιπλοκές .....	85
4.4 Περιορισμοί της συμβατικής υστεροσκόπησης .....	85

<b>5. Άλλες μέθοδοι για τη διάγνωση της παθολογίας στην ενδομητρική κοιλότητα</b>	
5.1 Βιοψία ενδομητρίου .....	87
5.2 Διακολπικό υπερηχογράφημα .....	87
5.3 Υστεροσαλπιγγογραφία .....	87
5.4 Διακολπική υπερηχοϋστερογραφία.....	87
5.5 Μαγνητική Τομογραφία.....	88
5.6 Αξονική Τομογραφία .....	88
5.7 Διαγνωστική απόξεση .....	89
5.8 Εμβρυοσκόπηση.....	89
5.9 Καινοτόμες προσπάθειες.....	90
5.9.1 Φωτοδυναμική υστεροσκόπηση.....	90
5.9.2 Το σύστημα CATIA .....	91
<b>6. Αρχές Οπτικής Ακτινοβολίας</b>	
6.1 Σχετικά με τη φύση του φωτός.....	93
6.2 Η αλληλεπίδραση του φωτός με την ύλη .....	94
6.2.1 Το φως ως κύμα .....	94
6.2.2 Πρίσμα και Φάσμα.....	95
6.2.3 Το φως ως σωματίδιο .....	97
6.2.4 Κβαντισμός στα άτομα.....	97
6.2.5 Κβαντισμός στα μόρια .....	99
6.2.6 Η αλληλεπίδραση της οπτικής ακτινοβολίας με τους βιολογικούς ιστούς .....	99
6.2.6.α Γενικά για τους ιστούς .....	99
6.2.6.β Φαινόμενα αλληλεπίδρασης.....	100
6.2.7 Οι βιολογικοί ιστοί ως τυρβοειδή μέσα.....	106
6.2.8 Τα αποτελέσματα της απορρόφησης της οπτικής ακτινοβολίας από τους βιολογικούς ιστούς.....	107
6.2.8.α Θέρμανση ιστού .....	107
6.2.8.β Φωτοχημικές αντιδράσεις .....	108
6.2.8.γ Φωτοκαταστροφικές αντιδράσεις.....	108
6.2.8.δ Ηλεκτρομηχανικές αντιδράσεις .....	108
<b>7. Δυναμική υπερφασματική απεικόνιση</b>	
7.1 Μεταμερισμός .....	109
7.2 Γενικές αρχές φασματικής απεικόνισης.....	109
7.3 Βασικά χαρακτηριστικά της φασματοσκόπησης .....	110
7.4 Φασματική απεικόνιση- η έννοια του “φασματικού κύβου” .....	113

7.5 Η δράση των βιολογικών δεικτών στα νεοπλασματικά φαινόμενα.....	114
7.6 Υπερφασματική Απεικόνιση .....	114
7.6.1 Η εφαρμογή της Δυναμικής Υπερφασματικής Απεικόνισης στον τράχηλο της μήτρας.....	115
7.7 Οπτικό Παράθυρο.....	117
7.8 Άλλες καινοτομίες στη διαγνωστική ενδοσκοπική απεικόνιση.....	118
7.8.1 Χρωμοενδοσκόπηση.....	118
7.8.2 Απεικόνιση με αυτοφθορισμό.....	119
7.8.3 Απεικόνιση Στενού Φάσματος.....	119
7.8.4 Συνεστιακή ενδομικροσκόπηση .....	120
<b>8. Η διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης-Μετααναλυτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας</b>	
8.1 Εισαγωγή .....	121
8.2 Υλικό-Μέθοδος .....	121
8.2.1 Εντοπισμός των μελετών .....	121
8.2.2 Κριτήρια επιλογής-αποκλεισμού των μελετών.....	122
8.2.3 Κριτήρια ποιοτικής αξιολόγησης των μελετών .....	122
8.2.4 Ορισμοί.....	123
8.2.5. Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων .....	124
8.3 Αποτελέσματα .....	125
8.3.1 Ενδομητρικοί πολύποδες.....	126
8.3.2 Υποβλεννογόνια ινομύματα.....	128
8.3.3 Υπερπλασία ενδομητρίου .....	129
8.3.4 Καρκίνος του ενδομητρίου .....	132
8.4 Συζήτηση .....	133
8.5 Συμπεράσματα.....	134

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>1. Τεχνικά χαρακτηριστικά του Συστήματος Υπερφασματικής Υστεροσκόπησης</b>	
1.1 Εισαγωγή .....	139
1.2 Η βασική ιδέα και οι τεχνικές προκλήσεις .....	139
1.3 Ηλεκτρονικές Ρυθμίσεις .....	142
1.4 Σχετικά με τις ρυθμίσεις των φασματικών χαρακτηριστικών .....	144

<b>2. Κλινική Μελέτη Αξιολόγησης των Πλεονεκτημάτων της Υπερφασματικής Υστεροσκόπησης με τη Χρησιμοποίηση του Νέου Συστήματος Υπερφασματικής Απεικόνισης: Ειδικά χαρακτηριστικά και πρώτα αποτελέσματα</b>	
2.1 Εισαγωγή.....	145
2.2 Υλικό-Μέθοδος.....	146
2.3 “Vaginoscopic Approach”: Η υστεροσκόπηση χωρίς επαφή - Τα γνωρίσματα της τεχνικής.....	149
2.4 Αποτελέσματα Μελέτης.....	151
2.5 Συζήτηση.....	193
2.6 Συμπεράσματα .....	196
<b>3. Τελικά Συμπεράσματα</b>	
3.1 Εισαγωγικές Παρατηρήσεις .....	197
3.2 Μελλοντικές Εφαρμογές.....	199
<b>Περίληψη στην Ελληνική Γλώσσα .....</b>	<b>201</b>
<b>Περίληψη στην Αγγλική Γλώσσα .....</b>	<b>205</b>
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>209</b>



## ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

### **Η Καινοτομία στα Σύνορα των Επιστημών: Η Αξία της Γνώσης κρύβεται στην Ανταλλαγή της**

*“Να ζεις σαν να ήταν να πεθάνεις αύριο· να μαθαίνεις σαν να ήταν να ζήσεις για πάντα”*

M. Gandhi

Η έναρξη της δεύτερης δεκαετίας του 21<sup>ου</sup> αιώνα έχει καταστήσει τις σύγχρονες κοινωνίες μάρτυρες μίας ατελείωτης σειράς κατακτήσεων στο πεδίο της Επιστήμης και της Τεχνολογίας. Τούτες οι θαυμαστές εφαρμογές της ανθρώπινης εφευρετικότητας σε όλους τους τομείς που καθορίζουν την καθημερινότητα (εκπαίδευση, υγεία, οικονομία, περιβάλλον, επικοινωνία) είναι πηγή υπερηφάνειας και δείκτης του υψηλού βιοτικού επιπέδου των κοινωνιών αυτών, έχοντας οδηγήσει σε θεαματικά αποτελέσματα. Μερικά μόνο παραδείγματα αποτελούν η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, που, σιγά-σιγά, επεκτείνεται σε όλο τον πλανήτη, η μείωση της παιδικής θνησιμότητας, η αύξηση της παγκόσμιας παραγωγής τροφίμων, καθώς και η δημιουργία δομών για την πρόληψη και την αντιμετώπιση κάθε είδους τοπικής ή γενικευμένης κρίσης.

Η τεράστια πλειοψηφία στις σύγχρονες κοινωνίες γεύεται όλες τις παραπάνω βελτιώσεις, ενώ ο πληθυσμός τους συνεχίζει να αυξάνεται. Αυτό δικαιώνει την κοινωνιολογική παρατήρηση που θέλει το ανθρώπινο είδος να είναι το μόνο πάνω στον πλανήτη που έχει αποδείξει τη δυνατότητά του να δημιουργεί προϋποθέσεις ευημερίας οι οποίες δεν επηρεάζονται από την αύξηση του αριθμού των μελών του.

Το μυστικό πίσω από αυτό το φαινόμενο κρύβεται στην ανυπέβλητη δυνατότητα που διαθέτει το ανθρώπινο είδος να συνδυάζει, να ανασυνδυάζει και να ανταλλάσσει τις ιδέες του. Η δυνατότητα αυτή είναι ένα μοναδικό χαρακτηριστικό που ευδοκίμησε στις ανθρώπινες

κοινωνίες και η αξία της για τον πολιτισμό είναι ίδια με αυτή που έχει η έννοια της γονιμοποίησης για τη Βιολογία.

Οι συμβαλλόμενες πλευρές μπορούν να αποτελούνται από άτομα ή ομάδες ατόμων με ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά όπως είναι η διάθεση για συνεργασία και η χρήση κοινής πλατφόρμας επικοινωνίας. Παρέχουν τις ιδέες τους διατηρώντας ως προνόμιο την ευγενική τους προδιάθεση να τις μεταβάλουν και να τις προσαρμόζουν, ανάλογα με την πορεία και το χαρακτήρα που θα λάβει η διαδικασία της «ανταλλαγής». Ο σκοπός είναι να προκύψει ένα αποτέλεσμα που θα έχει οικοδομηθεί από την «καλύτερη» ή, αλλιώς, την «εξελικτικά ισχυρότερη» έκφραση των συσσωρευμένων ιδιοτήτων της κάθε συνεισφοράς ξεχωριστά.

Είναι εύκολο να σκεφτεί ο καθένας πόσο σημαντική είναι η συμβολή αυτής της «ανταλλαγής» στο χώρο της Επιστήμης: είναι συναρπαστική η συνύπαρξη και συνεργασία επιστημόνων που προέρχονται από διαφορετικά πεδία και διαθέτουν διαφορετικά εφόδια, προσεγγίζοντας την επιστημονική αλήθεια από διαφορετικές μεριές, αρματωμένοι με την ιδιαιτερότητα της εξειδίκευσής τους. Η τακτική αλληλεπίδραση τους παρέχει την ευκαιρία να δοκιμάζουν τις αντοχές των ιδεών τους, να ανασυντάσσουν τις σκέψεις και την επιχειρηματολογία τους ζυμώνοντάς τη μέσα σε δημιουργική πίεση, να αναζητούν και να εφευρίσκουν δράσεις για να ικανοποιήσουν τις αποδεικτικές τους ανάγκες, να οραματίζονται το «καινούργιο» ακόμη και ως θολή ιδέα, ως συνειρμό μίας εξόχως άσχετης στιγμής.

Αυτή είναι η «νωθρή διαίσθηση» του επιστήμονα, δηλαδή μία σειρά από πιο αφηρημένες σκέψεις που μπορεί να περιγράψει πτυχές του υπό συζήτηση επιστημονικού προβλήματος και να φαντάζεται τρόπους για την επίλυσή του, έστω και χωρίς να παρουσιάζει τα χειροπιαστά εργαλεία με τα οποία θα καταλήξει σε αυτή. Η νωθρή διαίσθηση μπορεί να “γεννήσει” καινοτομία όταν τροφοδοτεί με μία συνεχόμενη ροή ιδεών τη συνύπαρξη των εκπροσώπων από διαφορετικά επιστημονικά πεδία ή σχολές. Αρκεί να εκπληρώνεται η βασική προϋπόθεση, που είναι η δυνατότητα συνάντησης των διαισθήσεων και η δυναμική συνέργεια των ημιτελών ιδεών που η κάθε πλευρά συνεισφέρει. Αν επωαστούν στο ίδιο περιβάλλον, μαζί, μπορούν να καταλήξουν σε κάτι σημαντικότερο από τα στοιχεία που τις αποτελούν. Η περιγραφή αυτή δίνει το περίγραμμα της έννοιας του “Συλλογικού Εγκέφαλου” (“Collective Brain”), σύμφωνα με την οποία η κάθε πλευρά (επιστήμονες ή επιστημονικές ομάδες) λειτουργεί ως νευρώνας σε έναν εγκέφαλο, με σύνηθες αποτέλεσμα τη γρηγορότερη ανάπτυξη, την ευκολότερη απόδειξη και την πρακτικότερη εφαρμογή της κάθε καινοτομίας.

Η καινοτομία που προκύπτει με αυτόν τον τρόπο κάνει τα σύνορα ανάμεσα στις διάφορες επιστήμες να μοιάζουν επίπλαστα. Αν δεν προϋπάρξει αυτό το ρευστό δίκτυο ανταλλαγής



ιδεών, δε γεννιέται τίποτε καινούργιο που να έχει σημασία -είτε πρόκειται για τον πυρήνα μίας διδακτορικής διατριβής είτε για τον πυρήνα μίας επανάστασης-. Οι ιδέες θα συνωστίζονται και θα διαγκωνίζονται και θα αλληλοαναιρούνται, παραμένοντας αντιφατικά κομμάτια ενός παζλ το οποίο μπορεί να δώσει περισσότερες από μία τελικές εικόνες, ανάλογα με τα κομμάτια που θα χρησιμοποιηθούν και αυτά που θα περισσέψουν.

Τίποτε δεν πάει χαμένο κατά την αδιάκοπη αναζήτηση της καινοτομίας. Η πορεία προς αυτή χαρακτηρίζεται από λάθη, παραλείψεις, παλινδρομήσεις, παντοειδείς αποτυχίες. Αυτό όμως που έχει πετύχει η σύγχρονη κοινωνία είναι να μειώσει τον αριθμό και την επίπτωση των αποτυχιών, μέσα από τη χρήση της εξειδίκευσης. Μάλιστα, επειδή σήμερα μπορούμε όλοι να εργαστούμε για όλους με βάση τις ειδικές γνώσεις του καθενός, βελτιώνεται και η ποιότητα και η ποσότητα των ανταλλαγών. Έτσι, είναι δυνατή η παραγωγή ιδεών, αγαθών, υπηρεσιών που είναι πέρα από τις ατομικές ικανότητες, στον ελάχιστο χρόνο και με το βέλτιστο αποτέλεσμα.

Στην περιπέτεια της αναζήτησης του καινούργιου, δύο ακόμη συνιστώσες φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο: η πρώτη είναι η ορμή που χαρακτηρίζει το καινούργιο και μπορεί ακόμη και να το οδηγήσει σε μία κατεύθυνση που οι δημιουργοί του δεν μπορούσαν να τη διανοηθούν. Η δεύτερη είναι η τύχη, που δεν μπορεί κανένας να αγνοήσει, μολονότι όλες οι προσπάθειες της επιστήμης στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση της επίδρασής της. Πάντως, από ότι φαίνεται, μάλλον κάπως έτσι προκύπτει η καινοτομία: η τύχη ευνοεί τα “συνδεδέμενα” μυαλά.-

Φλώρινα, Νοέμβριος 2011



## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



*“Never regard a study as a duty, but as the enviable opportunity to learn”*

Albert Einstein



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1 Γενικότητες περί υστεροσκόπησης

Η υστεροσκόπηση, δηλαδή η επισκόπηση του ενδοτραχήλου και της ενδομητρικής κοιλότητας, είναι ένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα όπου αναδεικνύεται το επιτυχημένο αποτέλεσμα που μπορεί να έχει ο εμπνευσμένος συνδυασμός της ιατρικής επιστήμης με τα επιτεύγματα της τεχνολογίας.

Ο λέξη “υστεροσκόπηση” είναι σύνθετη, με πρώτο συνθετικό το αρχαίο ουσιαστικό “υστέρα”, που σημαίνει “μήτρα”<sup>1</sup> και δεύτερο ουσιαστικό το αρχαίο ρήμα “σκοπέω”, που σημαίνει “βλέπω προς μία ορισμένη κατεύθυνση, σημαδεύω”<sup>2</sup>. Πραγματοποιείται με τη βοήθεια ενός ειδικού οργάνου, του υστεροσκοπίου.

Η ιδέα της υστεροσκόπησης δεν είναι και τόσο νέα: δοκιμάστηκε για πρώτη φορά στην ιατρική πριν από διακόσια περίπου χρόνια<sup>3</sup>, αλλά χρησιμοποιείται συστηματικά για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς εδώ και περίπου σαράντα χρόνια, χωρίς να έχει σταματήσει ποτέ να εξελίσσεται σε επίπεδο τεχνικού εξοπλισμού. Οι βελτιώσεις του εξοπλισμού παρείχαν τη δυνατότητα λήψης και αποθήκευσης υστεροσκοπικών φωτογραφιών και video, με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η διενέργεια της επέμβασης και η μετάδοση της κλινικής εμπειρίας<sup>4</sup>. Ταυτόχρονα, η δυνατότητα επανεκτίμησης του απεικονιστικού υλικού μέσω της μαγνητοσκόπησης και επαναπροβολής του, μείωσε τα λάθη τόσο στη διαγνωστική προσπέλαση, όσο και στη θεραπευτική παρέμβαση (τεχνική/χρόνοι)<sup>5</sup>. Η σημασία που αποκτά η επανεκτίμηση των χρόνων της διαγνωστικής ή θεραπευτικής υστεροσκόπησης γίνεται αντιληπτή αν αναλογιστούμε τη δυνητική βελτίωση που θα επέφερε στις ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις μία ανάλογη τεχνική υποστήριξη για κάθε περιστατικό.

Οι βελτιώσεις στον εξοπλισμό είχαν ως αποτέλεσμα την κατασκευή εύκαμπτων<sup>6,7</sup>, αλλά και μικρής διαμέτρου άκαμπτων υστεροσκοπίων<sup>8-11</sup>. Έτσι, ειδικά η διαγνωστική υστεροσκόπηση, μπόρεσε να αποκτήσει ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα: κατέστη δυνατή η πραγματοποίησή της και σε περιβάλλον Εξωτερικού Ιατρείου<sup>12-14</sup>. Αυτή η κατάκτηση έγινε ευκολότερη με την ανάπτυξη της ατραυματικής τεχνικής, που έγινε ευρύτερα γνωστή ως “**vaginoscopic approach**” ή, αλλιώς, “**υστεροσκόπηση χωρίς επαφή**” (“no touch technique”)<sup>9, 15-20</sup>.

Η πλήρης εκμετάλλευση της τεχνολογικής πρωτοτυπίας και της επιστημονικής γνώσης κατέστησαν δυνατή σήμερα την υστεροσκοπική απεικόνιση, χωρίς να απαιτείται γενική ή περιοχική αναισθησία, αλλά ούτε καν τοπική αναλγησία<sup>9,16</sup>. Εκτός από την ικανοποιητική

ανεκτικότητα που δείχνει η τεράστια πλειοψηφία των ασθενών στην υστεροσκόπηση, ένα ακόμη πλεονέκτημα αποτελεί η ταχύτητα στη διάγνωση, αλλά και στη θεραπεία της ανευρισκόμενης παθολογίας. Τα απεικονιστικά στοιχεία, αλλά και η δυνατότητα για λήψη κατευθυνόμενης βιοψίας συμβάλλουν καθοριστικά στην έγκυρη διάγνωση της όποιας ενδοτραχηλικής ή ενδομητρικής παθολογίας, που, με τη σειρά της, οδηγεί στην επιλογή της ιδανικής χειρουργικής/φαρμακευτικής θεραπείας, προφυλάσσοντας την ασθενή από μείζονες επεμβάσεις<sup>21</sup>.

Το χαμηλό κόστος της μεθόδου είναι ακόμη ένα πλεονέκτημα: η άμεση δυνατότητα για γρήγορη και οριστική αντιμετώπιση του προβλήματος, απομακρύνει την ασθενή από θεραπευτικές παρεμβάσεις που έχουν αυξημένο κόστος για την ίδια, αλλά και για το Σύστημα (πχ μείωση χρόνου αποθεραπείας/επανάταξης στην παραγωγική διαδικασία, αποφυγή/μείωση φαρμακευτικής αγωγής)<sup>22,23</sup>.

Τέλος, η υστεροσκόπηση, ως απλή και εύκολη στη χρήση της μέθοδος, παρέχει υψηλό επίπεδο ασφάλειας στη διάρκειά της, αλλά και κατά το άμεσο και αώτερο μετεγχειρητικό διάστημα<sup>24</sup>. Οι διάφορες επιπλοκές της μπορούν να αντιμετωπιστούν με σχετική ευκολία και έχουν πολύ μικρό απόλυτο κίνδυνο για «καταστροφικό συμβάν»<sup>25-27</sup>. Ακόμη και σε περιπτώσεις όπου διαγιγνώσκεται κακοήθεια στο ενδομήτριο, οι μελέτες δείχνουν ότι η υστεροσκόπηση δεν αυξάνει τον κίνδυνο για μικροσκοπικές ενδοπεριτοναϊκές μεταστάσεις, συγκριτικά με τη διαδικασία της απόξεσης της ενδομητρικής κοιλότητας<sup>28</sup>. Έχει, πάντως, δημοσιευτεί ότι, σε περιπτώσεις πρώιμου καρκίνου του ενδομητρίου, η χρησιμοποίηση της υστεροσκόπησης μπορεί να οδηγήσει σε χειρότερο στάδιο, χωρίς όμως αυτό να επηρεάζει τη συνολική επιβίωση των ασθενών<sup>29</sup>.

Τα παραπάνω συγκριτικά πλεονεκτήματα της υστεροσκόπησης συνέβαλαν στην ευρύτατη διάδοση της μεθόδου στην Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική<sup>10, 30-33</sup> και οδήγησαν αβίαστα στο χαρακτηρισμό της ως το “χρυσό κανόνα”<sup>34-35</sup> για τη διάγνωση και τη θεραπεία του μεγαλύτερου τμήματος της παθολογίας του ενδοτραχήλου και του ενδομητρίου (όπως η υπογονιμότητα, η ανώμαλη αιμορραγία ενδομητρίου, οι καθ’ έξιν αποβολές, οι πολύποδες, τα υποβλεννογόνια ινομύωματα, τα ενδομητρικά διαφράγματα, οι συμφύσεις, η απομάκρυνση ξένων σωμάτων κά)<sup>30,36,37</sup>.

## **1.2 Περιορισμοί στη διαγνωστική και επεμβατική υστεροσκόπηση**

Παρά την αναμφισβήτητη αξία της, που καταδεικνύεται από τα προαναφερθέντα πλεονεκτήματά της, η υστεροσκόπηση πάντοτε αντιμετώπιζε διαγνωστικούς και



θεραπευτικούς περιορισμούς. Οι ακόλουθες τρεις βασικές παράμετροι καθορίζουν τους περιορισμούς της μεθόδου:

### 1.2.1 Το μέσο διάτασης

Τα τελευταία χρόνια ήταν σημαντική η πρόοδος που συντελέστηκε ως προς την επιλογή του καταλληλότερου μέσου διάτασης. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν είχαν ως στόχο να διαπιστωθεί ποιο μέσο υπερτερεί στην ακριβέστερη ανάδειξη της ενδομήτριας παθολογίας. Διαπιστώθηκε ότι τόσο το διοξείδιο του άνθρακα, όσο και ο φυσιολογικός ορός έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα στην ανάδειξη των μειζόνων βλαβών της ενδομητρικής κοιλότητας, όπως πχ τα ινομύωματα και οι πολύποδες<sup>38</sup>. Όμως, ως προς την εντόπιση των λεγόμενων “ανεπαίσθητων” αλλοιώσεων, όπως είναι πχ η εμφάνιση μικροπολυποδίασης ή εικόνας τοπικής υπεραϊμίας στο ενδομήτριο, ο φυσιολογικός ορός υπερτερεί.

### 1.2.2 Η εμπειρία και οι ικανότητες του υστεροσκόπου

Σε κάθε ειδικότητα που σχετίζεται με τη χειρουργική πράξη, είναι αναμφισβήτητο προτέρημα η εμπειρία και η καλή τεχνική κατάρτιση που πρέπει να έχει ο χειρουργός. Η αξία τους πολλαπλασιάζεται όταν πρόκειται για διαγνωστικές ή θεραπευτικές επεμβάσεις κατά τις οποίες γίνεται χρήση εξοπλισμού υψηλής τεχνολογίας και η προσπέλαση δεν είναι άμεση, αλλά γίνεται με τη βοήθεια real time απεικόνισης. Η υστεροσκόπηση αποτελεί μία περίπτωση όπου βρίσκουν εφαρμογή όλες οι προαναφερθείσες παρατηρήσεις: ο ποιοτικός υστεροσκόπος οφείλει να έχει άριστη γνώση της ανατομίας και της φυσιολογίας της περιοχής, να διαθέτει άριστη τεχνική κατάρτιση και τη θεωρητική γνώση για να προσφέρει την ιδανική διαγνωστική θεραπευτική λύση, ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του κάθε περιστατικού.

Η διάγνωση στην υστεροσκόπηση βασίζεται σε σημαντικό βαθμό στην υποκειμενική αντίληψη του χειριστή για την κατάσταση του τραχηλικού καναλιού και της ενδομητρικής κοιλότητας. Δεν πρόκειται πάντοτε για μία εύκολη υπόθεση, ειδικά όταν δεν εντοπίζεται προφανής, μείζων βλάβη και ο υστεροσκόπος καλείται να γνωματεύσει περί ποιοτικών παραμέτρων που χαρακτηρίζουν την υπό εξέταση περιοχή, χωρίς να διαθέτει ένα αντικειμενικό γνώμονα για να καταλήξει σε ασφαλές συμπέρασμα. ***Πρόκειται για ένα από τα χαρακτηριστικά παραδείγματα στην Ιατρική, όπου η κριτική ικανότητα είναι απαραίτητο να συνδυαστεί με την εμπειρία για να παραχθεί το ιδανικό διαγνωστικό αποτέλεσμα, κάτω από τις δεδομένες συνθήκες.***

Ειδικά στις περιπτώσεις όπου εντοπίζονται ανεπαίσθητες αλλοιώσεις, η ανάγκη για πληρέστερη ανάλυση των υστεροσκοπικών δεδομένων και συσχέτισή τους με τη γενική κλινική εικόνα δείχνει το δρόμο προς το σχεδιασμό μεγάλων, πολυκεντρικών μελετών, ώστε

να δοθούν πειστικές απαντήσεις σχετικά με τη φύση και την πιθανή επίδραση των αλλοιώσεων αυτών στην ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα του τραχηλικού καναλιού και της ενδομητρικής κοιλότητας, αλλά και την εξεύρεση των ιδανικών μεθόδων για τη γρήγορη και αποτελεσματική αντιμετώπισή τους.

### **1.2.3 Η ποιότητα και η ταχύτητα βελτίωσης της τεχνικής υποστήριξης**

Η ιδανική εκμετάλλευση των ικανοτήτων του χειριστή μπορεί να προκύψει όταν ο τεχνολογικός εξοπλισμός του παρέχει τη δυνατότητα να διεκπεραιώσει την επεμβατική διαδικασία χωρίς εκπτώσεις ως προς το αποτέλεσμα, αλλά και με τη μικρότερη δυνατή βλάβη των παράπλευρων ανατομικών δομών/ιστών. Το ιδανικό σενάριο μίας υστεροσκοπικής επέμβασης που γίνεται για διαγνωστικούς σκοπούς θα ήταν να μη χρειαστεί η λήψη ιστολογικού παρασκευάσματος, αλλά η διάγνωση να πραγματοποιηθεί με τη βοήθεια της υψηλού επιπέδου επεξεργασίας των οπτικών δεδομένων.

Η συμβατική υστεροσκόπηση δεν έχει κατορθώσει να προσφέρει στο χειριστή τη δυνατότητα να “βλέπει” κάτω από την επιφάνεια του ενδομητρίου. Επίσης, δεν του δίνει τη δυνατότητα να ξεχωρίζει με ευκρίνεια τις “ύποπτες” περιοχές στην επιφάνειά του, δηλαδή αυτές που συγκεντρώνουν τις περισσότερες πιθανότητες να εμπεριέχουν την παθολογία που αναζητάται.

Η οπτική απεικόνιση, όχι μόνο στην υστεροσκόπηση, αλλά γενικά στις Βιοϊατρικές Επιστήμες, αποτελεί ένα γρήγορα εξελισσόμενο πεδίο, το οποίο συγκεντρώνει μία σειρά από σημαντικά χαρακτηριστικά, καθώς περιλαμβάνει τεχνικές οι οποίες: α) μπορούν να αποδώσουν τόσο δομικές αλλαγές, όσο και λειτουργικές μεταβολές των υπό εξέταση ιστών, παρέχοντας υψηλή χωρική ανάλυση και ταυτόχρονη μοριακή ευαισθησία επιπέδου nano ή femto<sup>39</sup>, β) είναι «μη-επεμβατικές» και «μη-ιονίζουσες», γ) παρέχουν αποτελέσματα σε σχεδόν πραγματικό χρόνο (real time), δ) με τις κατάλληλες προσαρμογές, μπορούν να εφαρμοστούν τόσο σε μικροσκοπικό όσο και σε ενδοσκοπικό περιβάλλον, παρέχοντας πληροφορίες σχεδόν για όλα τους τομείς της Βιοϊατρικής, ε) μπορούν να επενδύσουν τις προαναφερθείσες πληροφορίες με ποσοτικά χαρακτηριστικά, ώστε να ενισχύσουν την αντικειμενικότητα της διάγνωσης και της μεταθεραπευτικής παρακολούθησης (follow up), στ) προσφέρονται σε σχετικά χαμηλό κόστος και η τεχνολογία τους είναι φορητή<sup>40</sup>.

Η ανάγκη για τη δημιουργία ενός υστεροσκοπικού μηχανήματος που να συγκεντρώνει τα χαρακτηριστικά αυτά οδήγησε διάφορες ερευνητικές ομάδες στην ανάπτυξη συστημάτων τα οποία στοχεύουν στη μεγιστοποίηση της διαγνωστικής εγκυρότητας, που είναι το απαραίτητο θεμέλιο της ολοκληρωμένης θεραπευτικής παρέμβασης. Αυτή η ανάγκη καθόρισε και τα βήματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

### 1.3 Σκοποί-Στόχοι της διατριβής

Η φιλοδοξία της παρούσας διατριβής είναι να διερευνήσει αν τα όρια της υστεροσκόπησης, όπως είναι γνωστά σήμερα, μπορούν να επεκταθούν. Ο ερευνητικός άξονας της μελέτης στρέφεται γύρω από την προσπάθεια να απαντηθεί το εξής ερώτημα: **είναι δυνατή η ανάπτυξη μίας μεθόδου που να προσφέρει τη δυνατότητα υψηλότερης διαγνωστικής ακρίβειας από αυτή που σήμερα προκύπτει κατά τη χρησιμοποίηση της συμβατικής υστεροσκόπησης;**

Η διαγνωστική υστεροσκόπηση, ως διερευνητική μέθοδος, βασίζεται σε κοινά χαρακτηριστικά στοιχεία παγκοσμίως: α) στις δυνατότητες του υστεροσκόπου, β) στην επιλογή του κατάλληλου μέσου διάτασης, γ) στις δυνατότητες εκμετάλλευσης του δεδομένου υστεροσκοπικού εξοπλισμού. Εφόσον οι δυνατότητες των υστεροσκόπων είναι δεδομένες και τα ερωτήματα σχετικά με την επιλογή του μέσου διάτασης είχαν ήδη απαντηθεί –μεταξύ άλλων και από την ερευνητική μας ομάδα-, ο μόνος τρόπος για να βελτιωθεί η διαγνωστική ευκρίνεια της μεθόδου θα ήταν να αναπτυχθεί νέα τεχνολογία, που να απαντάει στις σύγχρονες ανάγκες.

Έχει ήδη αναφερθεί ότι η υστεροσκόπηση ως διαγνωστική μέθοδος εμφανίζει συγκεκριμένους περιορισμούς. Κυρίαρχο χαρακτηριστικό της μεθόδου είναι ότι η “γνώμη” του υστεροσκόπου διαδραματίζει βαρύνοντα ρόλο. Η υστεροσκοπική εικόνα είναι το μοναδικό δεδομένο που μπορεί να στηρίζει αυτή τη “γνώμη”. Ταυτόχρονα, γίνεται αντιληπτό ότι είναι πολύ εύκολο να διαφύγουν της υστεροσκοπικής παρατήρησης σημεία ή περιοχές του ενδομητρίου που έχουν δυναμική σημασία για να διευκρινιστεί η διάγνωση<sup>41</sup>. Επομένως, η βελτίωση της υστεροσκοπικής εικόνας θα μπορούσε να ενισχύσει την προσπάθεια του υστεροσκόπου να καταλήγει σε σωστή διάγνωση.

Στη δυσκολία του εγχειρήματος αυτής της διατριβής συνέβαλε το ότι δεν εντοπίστηκε κάποια βελτιωτική παρέμβαση σε τεχνικό επίπεδο, η οποία να παρέχει τη δυνατότητα συλλογής του μέγιστου δυνατού αριθμού πληροφοριών από κάθε υστεροσκοπική εικόνα. Οι προσπάθειες επικεντρώθηκαν στη χρησιμοποίηση καινοτόμων τεχνολογικών συστημάτων που να συλλέγουν και να εκμεταλλεύονται την οπτική πληροφορία στο έπακρο.

Η διατριβή είχε ως σκοπό την κλινική εφαρμογή ενός νέου συστήματος λήψης και επεξεργασίας πληροφοριών που προέρχονται από το μη ορατό τμήμα της ακτινοβολίας η οποία προσπίπτει στις υπό εξέταση περιοχές. Χρησιμοποιήθηκε νέο υστεροσκοπικό σύστημα, που κατασκευάστηκε για τις ανάγκες της διατριβής από ερευνητική ομάδα του Τμήματος

Ηλεκτρονικών Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Πολυτεχνείου Κρήτης. Περιλαμβάνει κάμερα που χαρακτηρίζεται από τη δυνατότητά της να συλλέγει σε πραγματικό χρόνο τη φασματική απεικόνιση του ενδομητρίου ταυτόχρονα σε μεγάλο αριθμό μηκών κύματος. Με τον τρόπο αυτό κατέστη δυνατή η ταξινόμηση και επεξεργασία των πληροφοριών που μεταφέρονται από το μη ορατό φάσμα της φωτεινής ακτινοβολίας που προσπίπτει στις υπό εξέταση περιοχές. Ο βασικός στόχος της διατριβής ήταν να συγκριθεί η συμβατική υστεροσκοπική εικόνα με τη νέα, υπερφασματική εικόνα και να κατατεθούν τα συμπεράσματα από τη σύγκριση αυτή.

## **1.4 Σχολιασμός δομής της διατριβής**

### **1.4.1 Γενικό μέρος**

Στο κεφάλαιο 2 παρατίθεται αναλυτικά η ιστορία της διαγνωστικής υστεροσκόπησης, που είναι σύμφυτη με τη διαχρονική προσπάθεια του επιστημονικού νου να διερευνήσει τις κοιλότητες του ανθρώπινου σώματος. Περιγράφονται διεξοδικά όλοι οι σημαντικοί σταθμοί αυτής της προσπάθειας από την Αρχαιότητα μέχρι τη σύγχρονη εποχή (21<sup>ος</sup> αιώνας).

Στο κεφάλαιο 3 περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των στοιχείων που αποτελούν την απαραίτητη προϋπόθεση για την πραγματοποίηση της διαγνωστικής υστεροσκόπησης, δηλαδή το διαγνωστικό υστεροσκόπιο, ο υστεροσκοπικός πύργος και τα μηχανήματα υποστήριξης και καταγραφής της διαδικασίας. Ακόμη, σχολιάζεται η μεγάλη σημασία της χωροταξίας στο Υστεροσκοπικό Ιατρείο, που αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την επιτυχία της υστεροσκόπησης.

Στο κεφάλαιο 4 αναφέρονται οι ενδείξεις, οι αντενδείξεις και οι επιπλοκές της διαγνωστικής υστεροσκόπησης. Επίσης, σχολιάζονται τα διαγνωστικά όρια της μεθόδου.

Στο κεφάλαιο 5 περιγράφονται αδρά τα χαρακτηριστικά των υπόλοιπων μεθόδων που διαθέτει η επιστήμη στη σύγχρονη εποχή, ώστε να διαγνωστεί η παθολογία της ενδομητρικής κοιλότητας.

Στο κεφάλαιο 6 παρατίθενται οι βασικές αρχές της οπτικής ακτινοβολίας και η επίδρασή της στους βιολογικούς ιστούς.

Στο κεφάλαιο 7 αναφέρονται τα βασικά χαρακτηριστικά της Υπερφασματικής Υστεροσκόπησης και τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τη χρησιμοποίησή της, ως προς τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με το ενδομήτριο.

Στο κεφάλαιο 8 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μετααναλυτικής μελέτης σχετικά με τη διαγνωστική ακρίβεια της διαγνωστικής υστεροσκόπησης.

#### **1.4.2 Ειδικό Μέρος**

Στο κεφάλαιο 1 περιγράφονται τα τεχνικά χαρακτηριστικά της κάμερας υπερφασματικής απεικόνισης.

Στο κεφάλαιο 2 γίνεται η εισαγωγή στα χαρακτηριστικά της κλινικής μελέτης κατά τη διάρκεια της οποίας συγκρίθηκε η συμβατική υστεροσκοπική εικόνα με αυτή από την κάμερα υπερφασματικής απεικόνισης. Επίσης, περιγράφεται αναλυτικά το υλικό που χρησιμοποιήθηκε, καθώς και το πρωτόκολλο με βάση το οποίο πραγματοποιήθηκε η κλινική μελέτη. Περιγράφονται αναλυτικά τα πλεονεκτήματα της “υστεροσκόπησης χωρίς επαφή”, που αποτέλεσε τη διαδικασία εκλογής σε όλα τα περιστατικά κατά την κλινική μελέτη. Ακόμη, αναφέρονται και σχολιάζονται τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης. Περιγράφεται αναλυτικά η μέθοδος στατιστικής επεξεργασίας των αποτελεσμάτων και γίνεται η συγκριτική περιγραφή των υστεροσκοπικών εικόνων (συμβατικής-υπερφασματικής). Συζητούνται τα θετικά και αρνητικά της σημεία της διαδικασίας και σχολιάζεται η ποιότητα των αποτελεσμάτων, καθώς και τα συμπεράσματα που προέκυψαν από τη μελέτη.

Στο κεφάλαιο 3 παρατίθενται τα τελικά συμπεράσματα που προέκυψαν από τη διατριβή, καθώς και σκέψεις πάνω στις ενδεχόμενες μελλοντικές εφαρμογές της καινοτόμου τεχνολογίας.

Ακολουθεί περίληψη στην Ελληνική και την Αγγλική γλώσσα και η παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών.



## 2. Η ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΧΑΙΟΤΗΤΑ ΩΣ ΤΗΝ ΑΡΧΗ ΤΟΥ 21<sup>ΟΥ</sup> ΑΙΩΝΑ

### 2.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό αναφέρονται οι σημαντικότεροι από τους σταθμούς της θαυμαστής περιπέτειας που οδήγησε στη γέννηση, την ανάπτυξη και την πλήρη αποδοχή της υστεροσκόπησης ως μεθόδου με σημαντική προσφορά στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της παθολογίας του ενδοτραχήλου και της ενδομητρικής κοιλότητας. Η ιστορική προσέγγιση επιχειρείται στο πλαίσιο αναφοράς της εξέλιξης της ενδοσκόπησης στο σύνολό της, χωρίς την οποία δε θα ήταν δυνατή η καθιέρωση της υστεροσκόπησης.

Η υστεροσκόπηση αποτελεί ακόμη ένα παράδειγμα στη μακριά αλυσίδα των εντυπωσιακών επιτευγμάτων του επιστημονικού πνεύματος τα οποία χρειάστηκαν χρόνο και επιμονή για να καθιερωθούν. Ο δύσκολος δρόμος που διανύθηκε μπορεί να αιτιολογηθεί επαρκώς, αν αναλογιστεί κανείς ότι, πέρα από τη δυσπιστία, τα ουσιαστικά εμπόδια που έπρεπε να ξεπεραστούν ήταν ποικίλα και σχετίζονταν με: α) τα χαρακτηριστικά του οργάνου-στόχου (θέση-μέγεθος-σχήμα κά), β) τις ιδιότητες του ιστού-στόχου (εύθραυστος ενδοτράχηλος-ενδομήτριο), γ) την απορρόφηση (λόγω σύστασης του ιστού) και την απώλεια (προς τον κόλπο και την περιτοναϊκή κοιλότητα) του μέσου διάτασης, δ) τα τεχνικά ζητήματα γύρω από την κατασκευή του υστεροσκοπίου (διάμετρος-μέγεθος-σχήμα εργαλείου), αλλά και ε) γύρω από τις επιθυμητές του ιδιότητες (απόδοση εικόνας, μεταφορά εικόνας, διάμετρος εικόνας, έκταση και γωνία οπτικού πεδίου, ευκρίνεια), στ) τη φύση και τα χαρακτηριστικά του ιδανικού μέσου διάτασης, ζ) την αποθήκευση του οπτικού υλικού, η) την καμπύλη εκμάθησης της μεθόδου.

Η σκέψη και η πράξη των πρωτοπόρων ενδοσκόπων, καθώς και οι δυσκολίες που αντιμετώπισαν, περιγράφονται ιδανικά από τη σοφία των λόγων του Phillip Bozzini, που θεωρείται από πολλούς ως ο πατέρας της σύγχρονης ενδοσκόπησης: *«Κάθε εφεύρεση οφείλει την προέλευσή της σε ένα ευτυχή συνδυασμό διαφόρων συγκυριών· πάντοτε γεννιέται σαν παιδί, και, έτσι -όπως το παιδί- συνεχίζει να προσπαθεί να γίνει τέλεια: βήμα-βήμα»*<sup>42</sup>.

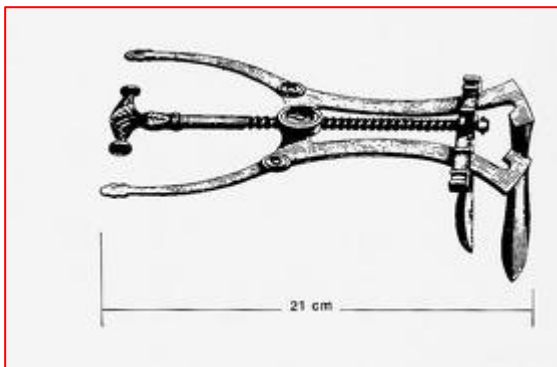
### 2.2 Πριν από το 18<sup>ο</sup> αιώνα

#### 2.2.1 Αρχαιότητα

Η προσπάθεια της Ιατρικής να επισκοπήσει τις κοιλότητες του ανθρώπινου σώματος δεν είναι μία πρόσφατη νοητική σύλληψη. Το αρχέγονο ορθοσκόπιο πρωτοπεριγράφεται στο βιβλίο

«Περί Συριγγίων», που συγγραφέας του θεωρείται ο Ιπποκράτης ο Β΄ ο Κώος, ο επονομαζόμενος και «Πατέρας της Ιατρικής» (460-375 πΧ), αν και, πλέον, υποστηρίζεται από ορισμένους ότι το γραπτό έργο που του αποδίδεται είναι αποτέλεσμα του συγγραφικού ταλέντου των συνεχιστών της Σχολής του (πχ Απολλώνιος/ 1<sup>ος</sup> αι πΧ, Σωρανός ο Εφέσιος/2<sup>ος</sup> αι μΧ). Αποτελείται από ένα κυλινδρικό σωλήνα, κατασκευασμένο από χαλκό ή από καλάμι, και τοποθετούνταν στον πρωκτό του ασθενούς, ο οποίος έπαιρνε ύπτια θέση, με τα γόνατα σε κάμψη κοντά στον κορμό του. Με αυτόν τον τρόπο ο εξεταστής μπορούσε να επισκοπήσει τον πρωκτό και το ορθό του εξεταζόμενου. Ο Ιπποκράτης ονόμαζε το όργανο αυτό «κατοπτήρα». Η θέση που λαμβάνει ο εξεταζόμενος (που είναι οικεία και στη σύγχρονη ιατρική) απεικονίζεται εξάισια σε Αιγυπτιακό σφραγιδόλιθο της ίδιας εποχής. Στο βιβλίο του Ιπποκράτη «Περί Αιμορροϊδων», περιέχεται η χαρακτηριστική περιγραφή της μεθόδου εξέτασης του ορθού: «...Όμως εάν το κονδύλωμα είναι σε υψηλότερη θέση, πρέπει να το εξετάσεις με διαστολέα. Οφείλεις βεβαίως να λάβεις μέριμνα για να μην ξεγλαστείς από το διαστολέα· διότι, όταν εκπύσσεται, βοηθάει το κονδύλωμα να υποχωρήσει στο επίπεδο των γύρω ιστών, αλλά όταν συμπύσσεται δείχνει πάλι τον όγκο». Ανάλογης χρήσης θεωρείται ότι είναι παρόμοια σωληνοειδή εργαλεία που εντοπίστηκαν σε ανασκαφές των ερειπίων της Αρχαίας Πομπηίας<sup>43</sup> (Φωτ.1). Εκτός από τον Ιπποκράτη, ο Ερασειστρατος (330-255 πΧ) περιέγραψε τους πρώτους καθετήρες με ανατομικώς σωστή καμπυλότητα, ενώ ο Ορειβάσιος ο Περγαμηνός (325-403 μΧ), που υπήρξε από τους πιο σημαντικούς ιατρούς του Βυζαντίου, ήταν ο πρώτος που περιέγραψε μεθόδους λαρυγγοσκόπησης<sup>44,45</sup>.

Ίσως η πρώτη αναφορά σε προσπάθεια υστεροσκόπησης να είναι αυτή που υπάρχει στο Mishnah (Niddah, V.65b, 200 μΧ), που είναι το πιο παλιό από τα 2 βιβλία του Talmud, του ιερού κειμένου του Ιουδαϊσμού. Εκεί περιγράφεται ένα εργαλείο με δύο τμήματα: ένας σωλήνας κατασκευασμένος από μόλυβδο («siphopherot»), στον οποίο προσαρμοζόταν ένα επιχείλιο τμήμα με ξύλινη επένδυση. Το τελευταίο χρησίμευε ως παροχέτευση («meehul»). Ο εξεταστής τοποθετούσε και τα δύο τμήματα του εργαλείου εντός του κόλπου σε περιπτώσεις κολπικής αιμόρροιας, επιδιώκοντας να διευκρινίσει αν η πηγή της αιμορραγίας ήταν ο κόλπος, ο τράχηλος ή η μήτρα.



**Φωτ.1:** “Ο κολποδιαστολέας της Πομπηίας”, αρχαιολογικό εύρημα από το 70 μ.Χ. (Rizzoli Insitute, Bologna-Italy)



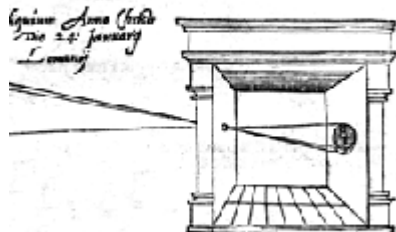
Ο Πέρσης γιατρός και φιλόσοφος Avicenna (980-1037μΧ) αναφέρει ότι ο διακεκριμένος Άραβας γιατρός και εγκυκλοπαιδιστής Albucasis ή Abul Kasim (936-1013μΧ), από την Κόρδοβα, χρησιμοποίησε καθρέφτη για να ρίξει φως μέσα στον κόλπο, στην προσπάθειά του να έχει καλύτερη εικόνα κατά τη διάρκεια της γυναικολογικής εξέτασης<sup>46</sup>.

### 2.2.2 Μεσαίωνας

Η πρώτη πηγή φωτισμού κατά τη διάρκεια ενδοσκοπικής εξέτασης περιγράφεται από τον Tulio Caesare Aranzi, ο οποίος, στα 1587, χρησιμοποίησε για ιατρικούς σκοπούς την περίφημη “Camera Obscura”<sup>47</sup> (Φωτ.2). Το όνομά της αυτολεξεί σημαίνει «σκοτεινό δωμάτιο», ενώ η κεντρική της ιδέα βασίζεται στη δυνατότητα του φωτός να διέρχεται μέσα από οπές και να μεταφέρει μαζί του τα στοιχεία της εικόνας στην οποία ανακλάστηκε πριν από τη διαδρομή του. Ο Aranzi χρησιμοποίησε ένα σφαιρικό δοχείο γεμάτο με νερό, παρεμβάλλοντάς το στην πορεία του ηλιακού φωτός που εισερχόταν μέσα σε ένα σκοτεινό δωμάτιο από μία χαραμάδα. Στρέφοντας κατάλληλα το δοχείο μπόρεσε να οδηγήσει το ηλιακό φως μέσα στη μύτη των ασθενών του, εξετάζοντας το ρινικό βόθρο<sup>48</sup> Η ιδέα αυτή ήταν γνωστή σε πολλούς φιλόσοφους και επιστήμονες, από τον Αριστοτέλη (384-322 πΧ) που την αναφέρει στα 350πΧ<sup>49</sup>, ως το Leonardo Da Vinci (1452-1519) που τη σχολιάζει στα 1519 μΧ<sup>50</sup>.

Δύο χρόνια μετά τον Aranzi, ο Ιταλός φιλόσοφος, φυσιοδίφης και θεατρικός συγγραφέας Giambattista della Porta (1535-1615), δημοσιεύει τις σκέψεις του πάνω στη χρήση της Camera Obscura για ιατρικούς σκοπούς στο έργο του “Magiae Naturalis” (1589). Αναφέρει χαρακτηριστικά: «...οι ακτίνες του Ήλιου διαπερνούν τη σχισμή ενός παραπετάσματος και εστιάζονται μέσω ενός σφαιρικού γυαλιού, πριν προβληθούν στις ανθρώπινες κοιλότητες»<sup>51</sup>. Η διαισθητική του αναφορά στη δυνητική χρησιμοποίηση της συσκευής για ιατρικούς σκοπούς ήταν αρκετή για να απαγορευτεί, το 1592, η δημοσίευση των επιστημονικών του μελετών από την Καθολική Εκκλησία.

tabula per radios Solis, quā in caelo contin-  
ent, si in caelo superior pars deliquit, in  
parte inferior deficiente, ut ratio exigat optica.



os exaltè Anno . 1544 . Lomani eclipticam Solis  
itus, inuenimusq; deficere paulò plus q̄ dex-

Φωτ.2

“Camera Obscura”, σχέδιο του 1544

Το πνεύμα της Ιεράς Εξέτασης κυριάρχησε κατά το Μεσαίωνα (κυρίως ανάμεσα στο 1580 και το 1630) σε ολόκληρη τη Δυτική Ευρώπη, βυθίζοντάς τη στην άγνοια και τις προκαταλήψεις. Η περίοδος αυτή είχε ως αποτέλεσμα να ανασταλεί οποιαδήποτε συστηματική προσπάθεια οπτικής εξέτασης των κοιλοτήτων του ανθρώπινου σώματος. Ειδικά για τη Γυναικολογία, ήταν η εποχή που κυριαρχούσε η αντίληψη ότι η δια παρατηρήσεως εξέταση των γυναικείων γεννητικών οργάνων είναι αποκλειστική υπόθεση των μαιών<sup>52</sup>. Όμως, ακόμη και οι μαιές αντιμετώπιζονταν με σκεπτικισμό και επιφύλαξη, καθώς η Καθολική Εκκλησία θεωρούσε ότι η «κληρονομούμενη γνώση», δηλαδή η γνώση που η κάθε μαιά παρείχε στην επόμενη, ήταν μία απόδειξη της «συμφωνίας με το Διάβολο», που η μαιά ήταν υποχρεωμένη να κάνει για να την αποκτήσει<sup>53</sup>. Σύμφωνα με την Εκκλησία, δεν υπήρχε άλλος τρόπος για να εξηγηθεί το πώς οι μαιές «έσωζαν μωρά που ήταν καταδικασμένα να μη σωθούν»<sup>54</sup>.

Μέσα σε αυτή την περιρρέουσα ατμόσφαιρα, ήταν αναμενόμενη η καθυστέρηση στην εμφάνιση της επόμενης ιδέας σχετικά με τη γυναικολογική ενδοσκόπηση: Μόλις στα 1768, ο Γάλλος Arnaud, στο έργο του “Memoires Gynecologiques”<sup>47</sup>, προτείνει πρώτος τη χρήση μίας ευρέως διαδεδομένης πηγής φωτισμού της εποχής εκείνης, γνωστής με το όνομα «ο φανός του κλέφτη», για τη βελτίωση της οπτικής εξέτασης του κόλπου, αποδεικνύοντας ταυτόχρονα ότι, παρά τις δυσκολίες που αντιμετώπισε η ενδοσκόπηση κατά την περίοδο του Μεσαίωνα, η αναζήτηση μεθόδων για να βελτιωθεί η εξέταση των κοιλοτήτων του ζώντος ανθρώπινου σώματος δεν έπαψε να απασχολεί τους ερευνητές του τέλους του 18<sup>ου</sup> αιώνα.

## **2.3 19<sup>ος</sup> αιώνας**

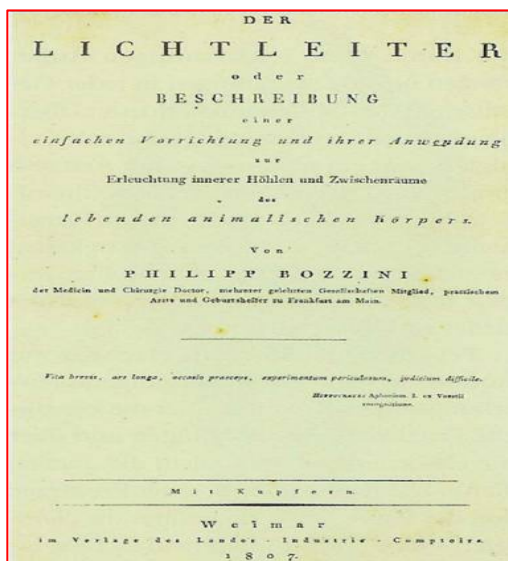
### **2.3.1 Ο Bozzini και οι συνεχιστές του**

Οι απαρχές της σύγχρονης ενδοσκόπησης τοποθετούνται στις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα. Ο Γερμανός Phillip Bozzini (1773-1809), παθολόγος και μαιευτήρας από τη Φραγκφούρτη, κατασκεύασε το πρώτο ενδοσκόπιο και το ονόμασε “Lichthleiter”, δηλαδή «αγωγό του φωτός». Ήταν ένα κοίλο φανάρι, σε σχήμα ανθοδοχείου, κατασκευασμένο από κασσίτερο και επενδυμένο στην εξωτερική του πλευρά από δέρμα<sup>55</sup>. Το ύψος του ήταν περίπου 32 εκατοστά. Η προσθιοπίσθια εξωτερική του διάμετρος ήταν περίπου 8 εκατοστά, ενώ η πλευρική εξωτερική του διάμετρος ήταν περίπου 3 εκατοστά<sup>55</sup>. Στο κέντρο του φαναριού υπήρχε ένα κερύ που στηριζόταν σε ένα ελατήριο, ώστε να μη γέρνει προς τα κάτω. Πάνω από το επίπεδο του κεριού, ο σωλήνας του φαναριού είχε τρία ανοίγματα: τα δύο, προς τα αριστερά, είχαν καθρέφτες που χρησίμευαν για την αντανάκλαση του φωτός που προερχόταν από τη φλόγα του κεριού στο εσωτερικό της κοιλότητας, καθώς και για την παρατήρηση της κοιλότητας. Το τρίτο άνοιγμα χρησίμευε για την παροχέτευση του καπνού (Φωτ.3).



Φωτ. 3: “Der Lichtleiter”

Ο Bozzini πρωτοδημοσίευσε στοιχεία της εφεύρεσής του σε μία εφημερίδα της Φραγκφούρτης το 1804, αλλά την επίσημη, πλήρη περιγραφή του οργάνου τη δημοσίευσε το 1807<sup>55</sup> (Φωτ.4), ανακοινώνοντας παράλληλα ότι η συσκευή του έδινε στον εξεταστή τη δυνατότητα να επιθεωρήσει τις εξωτερικώς προσβάσιμες κοιλότητες του σώματος όπως η μύτη, το στόμα, τα αυτιά, ο κόλπος, ο τράχηλος της μήτρας και η μήτρα, η ουρήθρα και η ουροδόχος κύστη, καθώς και το ορθό.



Φωτ. 4: Η δημοσίευση του Bozzini, 1807

Φαίνεται ότι ο νεαρός αυτός πρωτοπόρος της ενδοσκόπησης είχε συνολική άποψη σχετικά με τη μέθοδο, καθώς περιέγραψε και τα απαραίτητα, κατ'αυτόν, κριτήρια «της ικανοποιητικής ενδοσκόπησης»: α) να διαθέτει μία ισχυρή πηγή φωτισμού με σταθερή έδρα, β) να παρέχει ικανοποιητική δίοδο για την είσοδο και την έξοδο των αγωγών και τον εύκολο χειρισμό τους, γ) το σχήμα και το μέγεθος του ενδοσκοπίου να είναι το κατάλληλο για την εξέταση της αντίστοιχης κοιλότητας<sup>55</sup>. Ειδικά για την υστεροσκοπική διάσταση της εφεύρεσής του, έγραψε: «οι χειρουργικές διαγνώσεις μπορούν τώρα να αποκτήσουν μεγαλύτερη βεβαιότητα, αφού η έκταση, ο χαρακτήρας και η μορφή των όγκων και των ασθενειών μπορούν πλέον να

παρατηρηθούν. Πράγματι, η εκπαιδευμένη προσέγγιση του μαιευτήρα, που τώρα ενισχύεται από την παρατήρηση ή και καθοδηγείται από αυτή, θα διολισθαίνει πια σε ελάχιστα λάθη. Οι αιμορραγίες της μήτρας, που ξεκινούν από διάφορα σημεία της, η θέση της προέλευσής τους και η έκτασή τους μπορούν να καθοριστούν και έτσι μπορούν να λαμβάνονται πιο αποτελεσματικά θεραπευτικά μέτρα. Οι συμφύσεις, οι πολύποδες και οι όγκοι θα χειρουργούνται πλέον υπό άμεση όραση»<sup>42</sup>. Ακόμη, ο Bozzini πρότεινε τη χρησιμοποίηση του υστεροσκοπίου του για την εξέταση του εμβρύου σε περιπτώσεις επιπλοκών της κύησης. Έλεγε χαρακτηριστικά ότι οι γιατροί «πρέπει να κοιτούν το έμβρυο», δείχνοντας, εν αγνοία του, και προς μία εντελώς νέα κατεύθυνση, αυτή της εμβρυοσκόπησης.

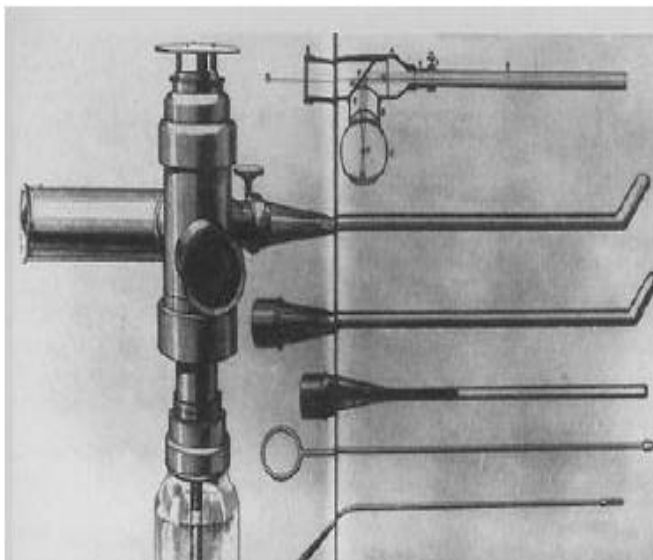
Η τοποθέτηση του Bozzini σχετικά με την αξία και τη δυναμική της υστεροσκόπησης ήταν προφητική. Σήμερα χαρακτηρίζεται από πολλούς ως ο πατέρας της σύγχρονης ενδοσκόπησης<sup>56,57</sup>. Δυστυχώς, δεν ευτύχησε να απολάβει της αναγνώρισης που του άξιζε, καθώς οι συνάδελφοί του, οδηγημένοι από επαγγελματικό φθόνο, συκοφάντησαν την εφεύρεση, ενώ η Ιατρική Ακαδημία της Βιέννης αποδοκίμασε το «ανάρμοστο» ενδιαφέρον του για τις κοιλότητες του ανθρώπινου σώματος και τον επέπληξε για την περιέργειά του<sup>52,58</sup>.

Ο πρωτοπόρος της ενδοσκόπησης πέθανε σε ηλικία 35 ετών από τυφοειδή πυρετό. Στην επιτύμβια στήλη του ήταν γραμμένα στη Λατινική γλώσσα τα εξής: «*Στη μνήμη της ευσεβούς, αποθανούσας ψυχής του Phillip Bozzini, γιατρού. Αυτός, Γερμανός στην καταγωγή, ήταν ο πρώτος που προσπάθησε να δει μέσα στις κοιλότητες του ανθρώπινου σώματος, εφευρίσκοντας τον τρόπο για να τις φωτίσει. Κατά τη διάρκεια της μανίας του φαρμακερού πυρετού, από τον οποίο με θάρρος προφύλαξε πολλούς και άλλους τους θεράπευσε με την τέχνη και την αφοσίωσή του, ο ίδιος πέθανε στα 36 του χρόνια, τη νύχτα της 4<sup>ης</sup> προς 5<sup>η</sup> Απριλίου του 1809. Ο ίδιος, όντας νικητής, νικήθηκε από το θάνατο.*»<sup>42</sup>

Μετά το Bozzini και καθ'όλη τη διάρκεια των Ναπολεόντειων Πολέμων, που ολοκληρώθηκε με τη μάχη του Waterloo (1815), δε φαίνεται να εμφανίστηκε κάποια καινοτομία στην ενδοσκόπηση. Το 1826, τη σκυτάλη από τον Bozzini πήρε ένας Γάλλος γιατρός, ο Pierre Salomon Segalas (1792-1875). Βελτίωσε τη φωτιστική δυνατότητα του ενδοσκοπίου του τοποθετώντας δύο κεριά αντί για ένα. Επίσης, κατασκεύασε ένα σύστημα δύο φακών εκ των οποίων ο ένας ήταν κεκλιμένος, ώστε να είναι δυνατή η συγκέντρωση και η μεγέθυνση του φωτός από τα κεριά. Στο σύστημα αυτό προσέθεσε ένα μεγάλο, κωνικό λαθρέφτη για ακόμη μεγαλύτερη εκμετάλλευση του παραγόμενου από τα κεριά φωτός και επανακατεύθυνσή του προς το υπό εξέταση σημείο. Τέλος, ήταν αυτός που έβαψε τους σωλήνες παρατήρησης μαύρους, ώστε να μη σκεδάζεται το φως<sup>59</sup>.

Έχοντας επιτύχει σημαντική βελτίωση στην απόδοση του ενδοσκοπίου του (ο ίδιος ισχυριζόταν ότι ήταν δυνατή η ανάγνωση οποιουδήποτε κειμένου μέσω του ενδοσκοπίου του σε απόσταση 30 εκατοστών), ο Segalas μπόρεσε να πραγματοποιήσει κυρίως ουρολογικές επεμβάσεις, ειδικότερα καυτηριασμό της ουρήθρας. Δυστυχώς, φαίνεται πως δεν πραγματοποίησε αντίστοιχα σημαντικές κλινικές μελέτες για να αναδείξει την αξία των καινοτομιών του, αλλά ήταν ένας από τους πρώτους που δημοσίευσαν βιβλίο για τις ενδοσκοπικές τεχνικές<sup>59</sup>.

Ένας ακόμη Γάλλος γιατρός, ο Antonin Jean Desormeaux ήταν αυτός που, το 1853, παρουσίασε το πρώτο φορητό επεμβατικό ενδοσκόπιο στη Γαλλική Ιατρική Ακαδημία. Επρόκειτο για ένα κυστεοσκόπιο το οποίο επέτρεπε εξέταση υπό άμεση όραση της ουρήθρας και της ουροδόχου κύστης, με τη βοήθεια μίας λάμπας οιοπνεύματος και τερεβινθέλαιου. Το φως της λάμπας αντανακλούσε σε ένα κοίλο καθρέφτη και εισερχόταν στις υπό εξέταση κοιλότητες, μετά τη διάτασή τους με νερό. Ο εξεταστής μπορούσε να παρατηρήσει μέσω ενός ανοίγματος στη μία άκρη του κυστεοσκοπίου, στο οποίο ήταν τοποθετημένο ένα γυάλινο «παράθυρο». Από μία πλευρική οπή του οργάνου, ήταν δυνατή η εισαγωγή και χρήση εργαλείων (Φωτ. 5). Ο καπνός και η θερμότητα από τη λάμπα του πετρελαίου παροχετεύονταν προς τα έξω από μία καμινάδα<sup>60</sup>. Για την εφεύρεσή του αυτή, ο Desormeaux έλαβε το βραβείο Argeunteil<sup>51</sup>.



**Φωτ.5:**  
Το ενδοσκόπιο του Desormeaux

Δέκα χρόνια μετά από τον Desormeaux, το 1863, ο EJ Aubinais μπόρεσε να φωτίσει με εξωτερική πηγή φωτισμού μία εγκύμονα μήτρα και ισχυρίστηκε ότι, χρησιμοποιώντας ενδοσκόπιο, μπόρεσε να δει το κεφάλι του μωρού τη στιγμή που προέβαλε από το διεσταλμένο τράχηλο<sup>46</sup>.

Δύο χρόνια μετά, το 1865, στο Δουβλίνο, ο Ιρλανδός ουρολόγος Francis Richard Cruise βελτίωσε το ενδοσκόπιο του Desormeaux, χρησιμοποιώντας μίγμα πετρελαίου και διαλυμένης καμφοράς, το οποίο παρήγαγε ισχυρότερο φως. Επίσης, ενσωμάτωσε στο σωλήνα ένα σύστημα διοπτρικών φακών, καθώς και ένα μηχανισμό που επέτρεπε την προσαρμογή των ανακλαστήρων, ώστε να επιτυγχάνεται ο μέγιστος φωτισμός στο επιθυμητό σημείο. Χρησιμοποιώντας το ενδοσκόπιό του, ο Cruise μπόρεσε να πρωτοπορήσει στις κλινικές εφαρμογές του διαγιγνώσκοντας για πρώτη φορά κισσοειδείς ανευρύνσεις, όγκους, κοκκιώματα, περιγράφοντας το έσω ουρηθρικό στόμιο και πραγματοποιώντας τις πρώτες ουρηθροτομίες. Δημοσίευσε την άποψή του για τη χρησιμότητα του ενδοσκοπίου του<sup>61</sup>, η οποία έγινε δεκτή με καλές κριτικές και τον βοήθησε να χαρακτηριστεί ως ένας από τους πρωτοπόρους στο χώρο.

Οι επιτυχίες και το κύρος του Cruise οδήγησαν ένα άλλο Ιρλανδό γιατρό, τον DC Pantaleoni, να ταξιδέψει στο Δουβλίνο και να του ζητήσει λεπτομέρειες για την τεχνική και τις μεθόδους του. Έχοντας θητεύσει δίπλα στον Cruise, ο Pantaleoni πραγματοποίησε την πρώτη διαγνωστική και επεμβατική υστεροσκόπηση, τα αποτελέσματα της οποίας δημοσίευσε στις 14/7/1869<sup>62</sup>. Επρόκειτο για την υστεροσκοπική εντόπιση και καυτηρίαση με νιτρικό άργυρο ενός ενδομητρικού πολύποδα σε μέγεθος φράουλας, σε επαναμβανόμενες συνεδρίες, με τη βοήθεια ενός υστεροσκοπίου διαμέτρου 11mm και μήκους 20 cm. Η ασθενής ήταν μία εξηντάχρονη που είχε εμφανίσει μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία. Τρία χρόνια πριν, ο Pantaleoni είχε θεραπεύσει την ίδια ασθενή από επίμονες ρινορραγίες, μετά από την εντόπιση και καυτηρίαση με νιτρικό άργυρο ενός ενδορρινικού πολύποδα<sup>63,64</sup>. Απαντώντας στους συναδέλφους του, οι οποίοι ισχυρίστηκαν ότι θα μπορούσε να διαγνώσει την παρουσία του ενδομητρικού πολύποδα και με την εισαγωγή ενός δακτύλου στη μήτρα, ο Pantaleoni υπερασπίστηκε την επιτυχία του λέγοντας ότι κάτι τέτοιο θα ήταν δυνατό μόνο μετά από τοκετό, αφού τότε μόνο ο τράχηλος θα ήταν πλήρως διεσταλμένος, αλλά, ακόμη και αν ήταν έτσι, πάλι δε θα ήταν δυνατή η θεραπεία του πολύποδα.

Οι προσπάθειες του Pantaleoni και των προκατόχων του δεν ήταν αρκετές για να λυθεί το πρόβλημα του φωτισμού των κλειστών και σκοτεινών κοιλοτήτων του ανθρώπινου σώματος. Παρά τις βελτιώσεις, η ποιότητα της παρατήρησης ήταν ακόμη χαμηλή. Επίσης, η δυσκολία διάτασης της ενδομητρικής κοιλότητας, με το ισχυρό μυϊκό τοίχωμα που την περιβάλλει, οδήγησε αναγκαστικά τους πρωτοπόρους της ενδοσκόπησης να εστιάσουν το ενδιαφέρον τους στην ουρήθρα και την ουροδόχο κύστη, οι οποίες μπορούν να διαταθούν ευκολότερα και δεν αιμορραγούν με την ίδια ευκολία που αιμορραγεί το ενδομήτριο κατά την επαφή με του με κάποιο εξεταστικό όργανο.

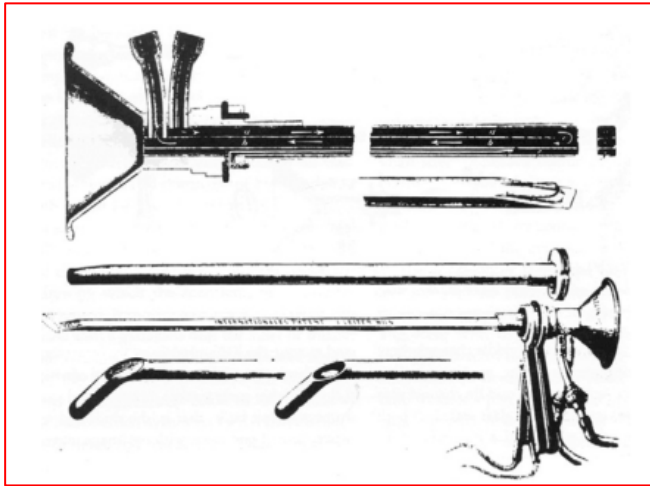
Ως προς την κυστεοσκόπηση, η πρόοδος ήταν σημαντική: το 1873, ο Αυστριακός Joseph Grunfeld έγινε ο πρώτος γιατρός που αφαίρεσε λίθους και πολύποδες από την ουροδόχο κύστη, χρησιμοποιώντας ειδικό εξοπλισμό δικής του έμπνευσης και κατασκευής (λαβίδες, ψαλίδια, νυστέρια). Αν και δερματολόγος, θεωρείται ως ο ιδρυτής της επεμβατικής ενδοουρολογίας. Το 1881 δημοσίευσε τις θέσεις του πάνω στην ουρηθροσκόπηση και κυστεοσκόπηση σε βιβλίο<sup>65</sup>, που αποτέλεσε ένα από τους ελάχιστους οδηγούς της εποχής πάνω στα ζητήματα της ενδοσκόπησης.

Ακόμη μεγαλύτερη συνεισφορά στην επίλυση των προβλημάτων της ενδοσκόπησης είχε ο Γάλλος ηλεκτρολόγος-μηχανολόγος Gustave Troune (1839-1902). Πρόκειται για τον πρώτο που, το 1873, χρησιμοποίησε τον ηλεκτρισμό για τη βελτίωση του ενδοσκοπικού φωτισμού. Βαπτίζοντας το δικό του ενδοσκόπιο «ηλεκτρικό πολυσκόπιο», ο Troune τοποθέτησε στο άνω άκρο του σύρματα από πλατίνα. Τροφοδότησε τα σύρματα με ηλεκτρικό ρεύμα και πέτυχε την παραγωγή φωτός χωρίς τη χρήση φλόγας. Για να μειώσει τον κίνδυνο εγκαύματος, ο Troune χρησιμοποιούσε πολύ λεπτά σύρματα, με διάμετρο που δεν ξεπερνούσε το 1/14-1/6 του χιλιοστού και είχε κατασκευάσει ένα ροοστάτη, ώστε να ελέγχει κάθε στιγμή την ισχύ του παρεχόμενου ρεύματος. Εκτός από αυτή την πολύ σημαντική καινοτομία, τοποθέτησε στο ενδοσκόπιο πρίσματα, που άυξησαν τη γωνία παρατήρησης στις 90°, καθώς και μεγεθυντικό φακό, ο οποίος συνέβαλε στη μεγέθυνση x 2.5 φορές των υπό εξέταση σημείων. Τα βήματα προόδου που έκανε η ενδοσκόπηση με την υποστήριξη των εφευρέσεών του οδήγησαν πολλούς από τους μεταγενέστερους ενδοσκόπους να παραδεχτούν ότι η μοντέρνα ενδοσκόπηση «ιδρύθηκε από τον Troune και τελειοποιήθηκε από τον Nitze»<sup>66</sup>.

Ο Γερμανός Maximilian Carl-Friedrich Nitze (1848-1906) επηρέασε την πορεία της ενδοσκόπησης όσο ελάχιστοι με τη βοήθεια του συνεργάτη του Josef Leiter, ενσωμάτωσε στην ενδοσκόπηση τα πιο σημαντικά επιτεύγματα της επιστήμης της εποχής: Στις 2/10/1877, στο Βερολίνο, παρουσίασε το πρώτο άκαμπτο ενδοσκόπιο με ενσωματωμένο φωτισμό από πλατινένιο σύρμα πυρακτώσεως, τα οποία ψυχόταν με τη βοήθεια συστήματος ροής νερού γύρω από το ενδοσκόπιο. Επίσης, τοποθέτησε σύστημα 3 φακών μικροσκοπίου, επιτυγχάνοντας τη μέγιστη δυνατή καθαρότητα στην εικόνα, χωρίς ωστόσο να μπορέσει να επιλύσει το πρόβλημα της αναστροφής του ειδώλου (Φωτ 6). Έχοντας πειραματιστεί αρχικώς σε πτώματα, το 1879 ξεκίνησε τις κλινικές μελέτες, καθιστώντας έτσι την κυστεοσκόπηση μία καθημερινή πρακτική<sup>67</sup>.

Το 1879 ήταν η χρονιά που ο Thomas Edison (1847-1931) παρουσίασε στο κοινό την ηλεκτρική λυχνία του και ο Nitze είδε σε αυτή την εφεύρεση τη βελτίωση που και ο ίδιος

επιθυμούσε για το ενδοσκόπιό του: Το 1888, προσάρμοσε μία μικρή λυχνία πυρακτώσεως στην άκρη του ενδοσκοπίου, ακολουθώντας το παράδειγμα του Σκωτσέζου David Newman, που το είχε πρωτοδοκιμάσει στα 1883. Ο φωτισμός έγινε καλύτερος και οι λίθοι στην ουροδόχο κύστη εντοπίζονταν πολύ πιο εύκολα και αφαιρούνταν. Ο Nitze έγινε ο πρώτος που άρχισε να καυτηριάζει θηλωματικούς όγκους στην ουροδόχο κύστη με τη βοήθεια σύρματος διαθερμίας που είχε προσαρμόσει στο άπω άκρο του κυστεοσκοπίου του, δημοσιεύοντας μάλιστα σειρά με 150 περιστατικά<sup>68</sup>.



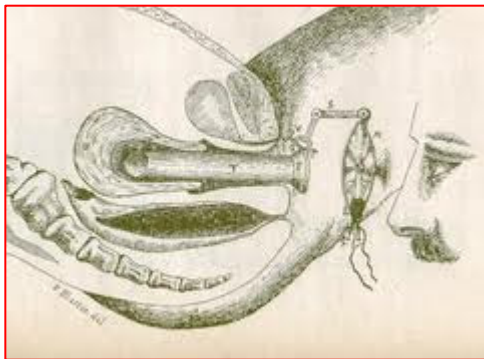
**Φωτ. 6:**  
Το ενδοσκόπιο του Nitze<sup>56</sup>

Τις προσπάθειες του Nitze συνέχισε μία σειρά ερευνητών, όπως οι Blondel<sup>69</sup>, Morris<sup>70</sup>, Bumm<sup>69-71</sup>, Duplay & Clado<sup>72</sup> κά. Παρά το αυξανόμενο ενδιαφέρον για τις δυνατότητες της κυστεοσκόπησης, τα πράγματα δεν ήταν το ίδιο εύκολα για την υστεροσκόπηση: Το 1880, ο PF Munde, καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας στο Dartmouth Medical College, επιχειρηματολογώντας πάνω στην αντίθεσή του με τη μέθοδο, έγραψε: «η βιαστική ματιά στο ενδομήτριο δεν μπορεί να έχει παρά μικρή αξία, συγκρινόμενη με τις πληροφορίες που παρέχει στο γυναικολόγο το “αληθινό” του μάτι, δηλαδή ο δείκτης του χεριού του. Καθώς ο τράχηλος είναι επαρκώς διεσταλμένος, θα είναι πολύ πιο χρήσιμο να εισαχθεί το δάκτυλο στην ενδομητρική κοιλότητα και να την αγγίζει, αντί να παρατηρηθεί μία περιοχή ενός-δύο εκατοστών. Αυτό διότι ο σωλήνας δεν μπορεί να αλλάξει θέση και να προσανατολιστεί προς διάφορες κατευθύνσεις, όπως συμβαίνει στο μεγάλο σάκο της ουροδόχου κύστης»<sup>73</sup>.

Τα αρνητικά σχόλια αυτού του τύπου δεν πτόησαν τους ερευνητές: το 1898, οι Duplay και Clado εξέδωσαν βιβλίο 255 σελίδων, στο οποίο περιέχονταν 28 υστεροσκοπικές απεικονίσεις, τα όργανα που χρησιμοποίησαν, οι τεχνικές προσπέλασης, και οι κλινικές τους μελέτες<sup>74</sup> (Φωτ. 7). Μολονότι η υστεροσκοπική εικόνα ήταν πολύ χαμηλής ευκρίνειας, λόγω του αίματος και της βλέννης, και το υστεροσκόπιο ήταν δύσκολο στο χειρισμό του, μπόρεσαν



να κάνουν και επεμβατικές υστεροσκοπήσεις, χρησιμοποιώντας νιτρικό άργυρο για την αντιμετώπιση των ενδομητρικών αλλοιώσεων.



**Φωτ. 7**

Η απεικόνιση της υστεροσκόπησης από τους Duplay και Clado

### 2.3.2 Ενδοσκοπική Αποτύπωση

Τα θεμέλια της φωτογραφίας με τη σημερινή της μορφή τέθηκαν το 1727 από το Γερμανό φυσικό JH Scultze, ο οποίος πρωτοπεριέγραψε τη φωτοευαισθησία των αλάτων αργύρου. Περίπου ένα αιώνα αργότερα, το 1829, ο JN Niepce παρουσίασε την πρώτη πρακτική διαδικασία για τη λήψη φωτογραφιών, ακολουθούμενος από τον LJM Daguerre (1837)<sup>47</sup>.

Η πρώτη ενδοσκοπική φωτογραφία ελήφθη περίπου τριάντα χρόνια αργότερα, το 1858, από τον Τσέχο Johann Nepomuk Czermak (1828-1873). Ο Czermak φωτογράφησε το λάρυγγά του, χρησιμοποιώντας μεταλλικές φωτογραφικές πλάκες, επενδυμένες με νιτρικό άργυρο<sup>75</sup>. Για πρώτη φορά κατέστη δυνατή η μελέτη εικόνων από κοιλότητα ενός ζωντανού οργανισμού, χωρίς την αναγκαστική παρουσία του εξεταζόμενου. Είναι επίσης εντυπωσιακό ότι ο Czermak είχε τη δυνατότητα να δημιουργήσει στερεοσκοπικές εικόνες πάνω στις γυάλινες πλάκες που χρησιμοποιούσε. Ο ίδιος ονόμασε την τεχνική του «στερεοσκοπική φωτογραφία».

Η νέα ιδέα συνέβαλε στην προσπάθεια λεπτομερούς μελέτης της ανατομίας και των χαρακτήρων σε παθολογικές οντότητες, ενώ παράλληλα ώθησε τη μετάδοση γνώσης σε υψηλότερο επίπεδο. Επρόκειτο για την πρώτη ισχυρή ένδειξη της συμβολής που θα είχε στο εξής η τεχνολογία στην τεκμηρίωση των περιστατικών.

Μετά τον Czermak, ο πιο σημαντικός ερευνητής πάνω στην επιστημονική φωτογραφία ήταν ο Γερμανός Theodor Sigmund Stein<sup>76</sup>. Το επίτευγμά του ήταν η κατασκευή μίας αυτοματοποιημένης κάμερας, που την ονόμασε «heliopiktor» (1873-1874). Η ιδέα της αποτελεί ίσως τον πρόδρομο της Polaroid φωτογραφικής μηχανής. Ακολουθώντας τα πειράματα του Stein, ο Ούγγρος Bela Herrmann δημοσίευσε στα 1888 την πρώτη ενδοσκοπική φωτογραφία. Επρόκειτο για την απεικόνιση μίας τρίχας εντός της ουροδόχου

κύστης, χωρίς όμως να είναι ευκρινή ούτε οι λεπτομέρειες της τρίχας, ούτε τα χαρακτηριστικά του κυστικού βλεννογόνου<sup>77,78</sup>.

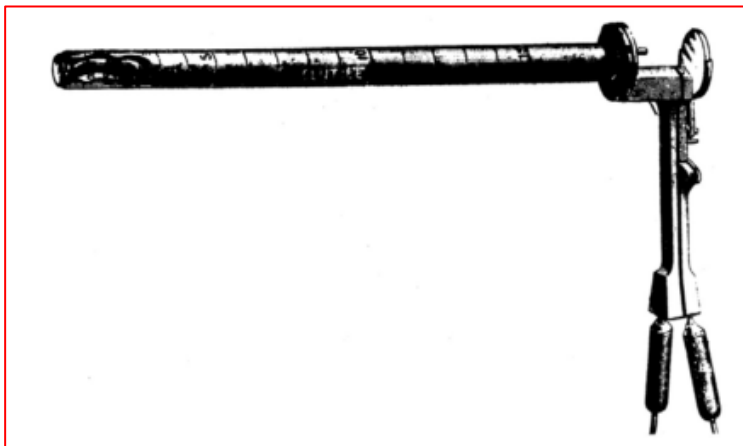
Εκτός από τον Stein, με το ζήτημα της ενδοσκοπικής απεικόνισης/αποτύπωσης ασχολήθηκαν και οι: Von Dittel (1888), Olbermann (αρχική ιδέα για «γαστροκάμερα»-1890), Kutner (πρώτες φωτογραφίες από το στομάχι-1891). Με ενδοσκοπική φωτογράφιση πειραματίστηκαν ακόμη και οι διάσημοι σκηνοθέτες του καιρού Fritz Lang και DA Meltzung (1898). Καθώς το celluloid φιλμ είχε ήδη παρουσιαστεί το 1887, ο πρώτος που το χρησιμοποίησε για να αποτυπώσει κοιλότητες του σώματος ήταν ο Berger, το 1900.

## 2.4 20<sup>ος</sup> αιώνας

### 2.4.1 Υστεροσκόπηση εξ'επαφής

#### 2.4.1.α το ξεκίνημα

Στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, ο Γάλλος Charles David τοποθετεί την πηγή φωτισμού (λυχνία πυρακτώσεως) στην εξωτερική πλευρά του άπω άκρου του υστεροσκοπίου και κλείνει το άκρο αυτό με μεγεθυντικό φακό. Εμποδίζοντας την είσοδο αίματος και βλέννας μέσα στο υστεροσκόπιο, ο David στόχευσε προς τον πυθμένα της μήτρας και πραγματοποίησε υστεροσκόπηση εξ'επαφής (“contact hysteroscopy”), καθώς, πιέζοντας το ενδομήτριο με το μεγεθυντικό φακό, μπορούσε να απομακρύνει το αίμα και, έτσι, να έχει καθαρή εικόνα της περιοχής που εξετάζει<sup>79</sup> (Φωτ.8).



**Φωτ.8:** Το υστεροσκόπιο του David<sup>56</sup>

Βεβαίως, η διαστολή του τραχήλου και η αιμορραγία δεν ήταν δυνατό να αποφευχθούν, καθώς η διάμετρος των υστεροσκοπίων ήταν της τάξης των 10-18 χιλιοστών<sup>58</sup>. Ο David εξέτασε τη φυσιολογική μήτρα και περιέγραψε τα παθολογικά ευρήματά του: πολύποδες, ινομώματα, ξένα σώματα, κακοήθεις όγκοι, ανωμαλίες διάπλασης της μήτρας, κατακράτηση πλακούντα μετά από τον τοκετό<sup>79</sup>. Το 1908 γίνεται ο πρώτος που συγγράφει μεταπτυχιακή εργασία με θέμα την υστεροσκόπηση<sup>80</sup>. Η εργασία του αποτελεί υπόδειγμα ανασκόπησης και

αποτελείται από 4 θεματικές ενότητες (τεχνικός εξοπλισμός, διεγχειρητική τεχνική, κλινικές μελέτες, κλινικές παρατηρήσεις), με 8 κεφάλαια συνολικά, ενώ είναι διακοσμημένη με πρωτότυπες υστεροσκοπικές απεικονίσεις, τις οποίες σχεδιάζει ένας καλλιτέχνης που παρευρίσκεται στη διάρκεια των υστεροσκοπήσεων.

#### **2.4.1.β η συνέχεια**

Η εξ'επαφής υστεροσκόπηση που ξεκίνησε ο David, βρήκε συνεχιστή στο πρόσωπο του R Palmer (1942)<sup>81</sup>. Αυτός πραγματοποίησε την πρώτη εξ'επαφής ενδοτραχηλοσκόπηση, χρησιμοποιώντας ένα γυάλινο σωλήνα μήκους 21 εκατοστών και εξωτερικής διαμέτρου 8 χιλιοστών με κωνικό άπω άκρο, ώστε να γίνεται ευκολότερη η εισαγωγή του.

Τον ακολούθησαν οι Norment (1947)<sup>82</sup>, Marleschki (1966)<sup>83,84</sup>, Parent (1974)<sup>85</sup>, ενώ, στο μεταξύ (1967), ο Fritz Menken έχει κάνει την πρώτη «μίνι» υστεροσκόπηση, χρησιμοποιώντας παιδικό κυστεοσκόπιο και υγρό υψηλού ιξώδους (Inviscol) ως μέσο διάτασης<sup>86</sup>. Η παραμονή του υγρού μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα διασφαλιζόταν με τη χρησιμοποίηση ενός ελαστικού κώνου, ο οποίος «σφράγιζε» το έξω τραχηλικό στόμιο.

Το 1980, δημοσιεύτηκε η πρώτη αναφορά στην εξ'επαφής υστεροσκόπηση<sup>87</sup>. Την ίδια χρονιά, ο Γάλλος JE Hamou πρωτοπαρουσίασε τη «μικροϋστεροσκόπηση»: με τη χρήση ενός υστεροσκοπίου με διάμετρο 4 χιλιοστών, μπόρεσε να επιτύχει το συνδυασμό πανοραμικής υστεροσκόπησης, υστεροσκόπησης εξ'επαφής και μικροσκόπησης με μεγέθυνση ως και 150 φορές, χωρίς αναλγησία και με τον ελάχιστο δυνατό όγκο αερίου (40 ml CO<sub>2</sub>)<sup>88</sup>. Το μέγεθος του υστεροσκοπίου αυτού δεν του άφηνε περιθώρια μείζονος υστεροσκοπικής επέμβασης, αλλά επέτρεπε *«...τη συλλογή δεδομένων σχετικά με τη φυσιολογική εικόνα του τραχήλου και της μήτρας, την ανώμαλη ενδομητρική αιμορραγία, τη διερεύνηση της υπογονιμότητας, το αδενοκαρκίνωμα, πρώιμες διαγνώσεις κατά την κύηση, τη σαλπινγοσκόπηση, καθώς και ελάχιστον επεμβατικές διαδικασίες»*<sup>89</sup>.

Το 1984, ο J. Hamou δημιούργησε το “microhysteroflator”, το οποίο μπορούσε να ελέγξει με ηλεκτρονική ακρίβεια την εισαγωγή αερίου μέσα στη μήτρα, ενώ το 1989 πρότεινε το “hysteromat”, το οποίο μπορούσε να ελέγξει με ηλεκτρονική ακρίβεια τη ροή υγρών μέσω διάτασης στην ενδομητρική κοιλότητα<sup>52</sup>.

Τα μειονεκτήματα της εξ'επαφής υστεροσκόπησης (αδυναμία πανοραμικής εξέτασης, δύσκολη παρατήρηση, αλλά και αμφισβητούμενη ερμηνεία της σημασίας των ευρημάτων), οδήγησαν στη σχεδόν πλήρη εγκατάλειψή της. Εξαίρεση αποτελεί η μικροϋστεροσκόπηση, που χρησιμοποιείται σε επίπεδο επιστημονικής μελέτης, για την παρατήρηση της αγγείωσης

του ενδομητρίου ή για τη μελέτη ενδοτραχηλικών αλλοιώσεων<sup>90,91</sup>, πάντοτε σε συνδυασμό με την κλασική, πανοραμική υστεροσκόπηση<sup>92</sup>.

#### **2.4.2 Η πρώτη απάντηση στο πρόβλημα της θερμικής βλάβης από πυράκτωση**

Η θερμική βλάβη που μπορεί να προκαλέσει η λυχνία πυρακτώσεως ήταν ένα πρόβλημα που επιλύθηκε το 1914, από τον Heineberg, ο οποίος κατασκεύασε υστεροσκόπιο με χιτόνα που επέτρεπε την εισαγωγή και την απομάκρυνση υγρού με χαμηλό ιξώδες από την ενδομητρική κοιλότητα<sup>93</sup>. Η συνεχής ροή του υγρού εξυπηρετούσε την έκπλυση της κοιλότητας από αίμα, αλλά και τη διάτασή της. Πάνω σε αυτή τη σκέψη βασίστηκαν όλα τα επόμενα συστήματα συνεχούς ροής υγρού από τον Seymour (1926)<sup>94</sup> και τον Segond (1937)<sup>95</sup>, μέχρι σήμερα.

#### **2.4.3 Το κατάλληλο μέσο διάτασης**

##### **2.4.3.a Το διοξείδιο του άνθρακα**

Ήδη από τη δεκαετία του 1920, ο Αμερικανός Rubin<sup>96</sup> είχε προτείνει (1925) τη χρησιμοποίηση διοξειδίου του άνθρακα για τη διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης, με στόχο τη βελτίωση της υστεροσκοπικής εικόνας. Το ενδοσκόπιο που χρησιμοποιούσε ήταν ένα εξελιγμένο κυστεουρηθροσκόπιο διαμέτρου 15 χιλιοστών, με το οποίο πραγματοποίησε 42 υστεροσκοπήσεις. Σε αρκετές από τις ασθενείς του διαπιστώθηκε διαφυγή αερίου μέσω των σαλπίνγων προς την περιτοναϊκή κοιλότητα και δημιουργία πνευμοπεριτόναιου, έτσι η χρήση του αερίου για τη διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας εγκαταλείφθηκε προς το παρόν.

Το διοξείδιο του άνθρακα ήρθε ξανά στο προσκήνιο σχεδόν μετά από 50 χρόνια: το 1971, ο καθηγητής HJ Lindemann υποστήριξε ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διαγνωστική υστεροσκόπηση, θεωρώντας το μάλιστα ως ιδανικό μέσο διάτασης<sup>97-99</sup>. Τα κύρια επιχειρήματα που χρησιμοποίησε ο Lindemann ήταν ότι το αέριο παρέχει καθαρή εικόνα και είναι φθηνό. Σημείωσε ότι αρκεί η εισαγωγή 40-100 ml διοξειδίου του άνθρακα ανά λεπτό, με πίεση όχι υψηλότερη από 150 mmHg, για να διαταθεί η ενδομητρική κοιλότητα.

Ακολουθώντας την άποψη του Lindemann, ο Porto ανακοίνωσε καλά αποτελέσματα, με υψηλής ευκρίνειας εικόνες, τόσο του φυσιολογικού, όσο και του παθολογικού ενδομητρίου<sup>100,101</sup>. Παρά τα καλά του αποτελέσματα, ο Porto προειδοποίησε ότι η χρησιμοποίηση του αερίου σε μεγάλες ποσότητες ή σε υψηλές πιέσεις εγκυμονεί κινδύνους ακόμη και για τη ζωή, κάτι το οποίο είχε επισημάνει και ο Lindeman<sup>102,103</sup>. Ζήτησε βελτιώσεις τόσο στο σύστημα ελέγχου της ροής του αερίου, όσο και στον έλεγχο της πίεσης στην ενδομητρική κοιλότητα<sup>104,105</sup>. Το αποτέλεσμα της έκκλησης του Porto ήταν η

κατασκευή των μοντέρνων insufflators, που διαθέτουν σύστημα ηλεκτρονικής αυτορύθμισης και χρησιμοποιούνται διεθνώς.

#### **2.4.3.β Τα υγρά υψηλού ιξώδους**

Οι Edstrom και Fernstrom εισήγαγαν το Hyskon (32% Dextran 70 σε 5% dextrose), ως μέσο διάτασης της ενδομητρικής κοιλότητας<sup>106</sup>. Είχε το πλεονέκτημα να μπορεί να εκπλύνει βλέννη και αίμα, ενώ το υψηλό του ιξώδες ελάττωνε την ταχύτητα εκροής του υγρού από το εσωτερικό της ενδομητρικής κοιλότητας, τόσο προς το εξωτερικό περιβάλλον, όσο και προς την περιτοναϊκή κοιλότητα.

Με τη δυνατότητά του να προσφέρει σταθερές διατατικές συνθήκες στην ενδομητρική κοιλότητα, το Hysko θα μπορούσε να είναι το «ιδανικό» διατατικό μέσο, αν δεν είχε τα εξής μειονεκτήματα: α) τεχνικές δυσκολίες (ειδική διαδικασία καθαρισμού των εργαλείων και της κάμερας, υγρή αποστείρωση, μεγαλύτερη δυσκολία στους διεγχειρητικούς χειρισμούς), β) αναφυλακτικές αντιδράσεις<sup>107</sup>. Έτσι παραγκωνίστηκε από τα υγρά χαμηλού ιξώδους.

#### **2.4.3.γ Το μπαλόني διάτασης**

Οι πρώτοι ερευνητές που χρησιμοποίησαν αυτή τη μέθοδο διάτασης της ενδομητρικής κοιλότητας ήταν οι Norment<sup>108</sup>, Wulfsohn<sup>109</sup> (1958), και ο Bank<sup>110</sup> (1960). Στην άκρη του υστεροσκοπίου προσάρμοσαν ένα διαφανές μπαλόني από καουτσούκ το οποίο διατεινόμενο επέτρεπε την επισκόπηση της ενδομητρικής κοιλότητας. Αργότερα, το υλικό αντικαταστάθηκε από πλαστικό και ελαστικό το οποίο ήταν περισσότερο διαυγές και ανθεκτικό στη ρήξη. Ο Silander (1962) ήταν αυτός που διέδωσε τη μέθοδο της υστεροσκόπησης με μπαλόني, χρησιμοποιώντας ένα υστεροσκόπιο με εξωτερική διάμετρο 7 mm, που έφερε στο άκρο του ένα ελαστικό μπαλόني<sup>111</sup>. Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε κύρια για εκτίμηση και εντόπιση του καρκίνου του ενδομητρίου, καθώς με την αποφυγή της χρήσης αερίων ή υγρών κυρίως μέσω διάτασης, αποφεύγονταν η διασπορά καρκινικών κυττάρων από τους ωαγωγούς και η επέκταση του καρκίνου στην περιτοναϊκή κοιλότητα<sup>112</sup>. Επίσης, επέτρεπε πανοραμική εικόνα όλης της κοιλότητας της μήτρας και με την πίεση που ασκούσαν στο ενδομήτριο εμπόδιζε την αιμορραγία της εξεταζόμενης περιοχής. Τα πρώτα χρόνια της εφαρμογής του θεωρήθηκε ότι ήταν μία ιδανική μέθοδος μεταξύ της κλασικής και της υστεροσκόπησης εξ' επαφής.

Ο Lyon<sup>113</sup> (1964), περιέγραψε με λεπτομέρεια τη χρήση αυτού του υστεροσκοπίου και ακολούθησαν και άλλοι ερευνητές με τελευταίο τον Gutenberg<sup>114</sup> (1972). Τα μειονεκτήματα από την εφαρμογή του ήταν ότι με τη διάταση του μπαλονιού ασκούσαν μεγάλη πίεση στο

ενδομήτριο και αλλοιωνόταν η εικόνα του και η τοπογραφία του. Επίσης, δεν υπήρχε δυνατότητα λήψης βιοψιών ή και αφαίρεσης του μορφώματος. Έτσι, παρά τον αρχικό ενθουσιασμό που υπήρχε, αναγνωρίστηκαν στη συνέχεια οι περιορισμοί της εφαρμογής του και η μέθοδος ουσιαστικά εγκαταλείφθηκε στις μέρες μας.

#### **2.4.3.δ Τα υγρά χαμηλού ιξώδους**

Η συστηματική χρήση υγρών μέσων διάτασης προτάθηκε από τον Πολωνοαυστριακό χειρουργό Jan Miculicz-Radecki, ο οποίος, το 1927, περιέγραψε το εργαλείο που χρησιμοποιούσε για τη λήψη ενδομητρικής βιοψίας και την εκτομή παθολογικών ιστών (το ονόμαζε “Kuretoscope”)<sup>115</sup> και το 1929 δημοσίευσε την τεχνική πλήρωσης της ενδομητρικής κοιλότητας με υγρό για την πραγματοποίηση τόσο διαγνωστικών όσο και επεμβατικών υστεροσκοπήσεων<sup>116</sup>. Το 1928, ο Carl Josef Gauss, καθηγητής γυναικολογίας στο Πανεπιστήμιο του Wurzburg, παρά τις τεχνικές δυσκολίες που αντιμετώπισε, δημοσίευσε τις δικές του ενθαρρυντικές μελέτες σχετικά με τη χρησιμοποίηση υγρών χαμηλού ιξώδους για τη διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας, συνοδεύοντάς τες με διαγράμματα φυσιολογικών και παθολογικών υστεροσκοπικών καταστάσεων<sup>117,118</sup>. Από τους συνεχιστές της προσπάθειάς του, ο Carl Schroeder έκανε πολύ σημαντικές παρατηρήσεις σχετικά με την πίεση στην ενδομητρική κοιλότητα, καταλήγοντας στο ότι δεν είναι απαραίτητο να είναι πάνω από τα 25-30 mm Hg για να διαταθεί η κοιλότητα και να είναι εφικτή η υστεροσκόπηση. Πρόσθεσε μάλιστα ότι αν υπερβεί τα 55 mm Hg, το υγρό μπορεί να διοχετευθεί προς την περιτοναϊκή κοιλότητα<sup>119</sup>.

Το 1934, ο Γάλλος Segond σχεδίασε το πρώτο στο είδος του υστεροσκόπιο με ενσωματωμένο το οπτικό σύστημα και εξωτερική διάμετρο 10 χιλιοστών. Η σχετικά μικρή του διάμετρος εξασφάλιζε τη μικρότερη δυνατή αιμορραγία, επόμενος συνέβαλε στη βελτίωση της παρατήρησης. Στα πλεονεκτήματά του περιλαμβανόταν επίσης το βελτιωμένο οπτικό πεδίο στην περιοχή των σαλπινγικών στομίων, λόγω του λοξού σχήματος του άνω άκρου του, αλλά και η δυνατότητα διόδου ηλεκτροδίων για ηλεκτροδιαθερμία στην περιοχή των σαλπινγικών στομίων. Ο Segond προσπάθησε επίσης να συσχετίσει την ποσότητα προσλαμβανόμενου και αποβαλλόμενου υγρού κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης με τις αντίστοιχες πιέσεις, με στόχο να επιτύχει ικανοποιητική διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας και να ελαχιστοποιήσει την απώλεια υγρών προς την περιτοναϊκή κοιλότητα<sup>95,120-122</sup>.

Τη δεκαετία του 1990 γενικεύθηκε η χρησιμοποίηση των υγρών χαμηλού ιξώδους, ειδικά σε συνδυασμό με τα άκαμπτα υστεροσκόπια συνεχούς ροής<sup>123</sup>. Επρόκειτο κυρίως για διαλύματα sorbitol 4% ή 5%, γλυκίνης 1.5% και dextrose 5%. Το κύριο χαρακτηριστικό τους είναι ότι δεν περιέχουν ηλεκτρολύτες, με αποτέλεσμα να επιτρέπουν τη χρήση ηλεκτροχειρουργικής

χώρις να υπάρχει κίνδυνος για την ασθενή. Η ανάπτυξη διπολικής διαθερμίας<sup>124,125</sup> επέτρεψε την καθ'ολοκληρία επικράτηση του φυσιολογικού ορού ως του κύριου υγρού μέσου διάτασης, τόσο στη διαγνωστική, όσο και στην επεμβατική υστεροσκόπηση.

Μόλις πριν από λίγα χρόνια δόθηκε η οριστική απάντηση στη σύγκριση ανάμεσα στο αέριο (διοξείδιο του άνθρακα) και το υγρό μέσο διάτασης, ως προς τη διαγνωστική ευκρίνεια που παρέχουν κατά την υστεροσκόπηση: μολονότι εμφάνισαν παρόμοια αποτελεσματικότητα σχετικά με τον εντοπισμό της βασικής ενδομήτριας παθολογίας (πχ πολύποδες, εστιακή κακοήθεια), εντούτοις αποδείχθηκε ότι ο φυσιολογικός ορός παρέχει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από το αέριο στην περίπτωση παρουσίας ελάχιστων ενδομητρικών αλλοιώσεων ή ινομυωμάτων. Ακόμη, εμφανίζει μικρότερο ποσοστό αντίδρασης πνευμονογαστρικού και υψηλότερη ανεκτικότητα από τις εξεταζόμενες<sup>126</sup>. Τέλος, είναι φθινό υλικό, διατίθεται εύκολα και επιτρέπει τη διενέργεια επεμβατικών πράξεων. Έτσι, ο φυσιολογικός ορός αποτελεί πλέον το μέσο διάτασης εκλογής για την τεράστια πλειοψηφία των υστεροσκοπίων.

#### **2.4.4 Η ενδοσκοπική αποτύπωση και η μαγνητοσκόπηση στην ενδοσκόπηση. Η επανάσταση των οπτικών ινών στη μετάδοση εικόνας και φωτός**

Μέχρι το 1900 τα ενδοσκόπια κατασκευάζονται έχοντας ενσωματωμένες φωτογραφικές συσκευές. Ονομάζονται στερεο-κυστεοσκόπια και έχουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιήσουν τμήμα της φωτεινής ακτίνας για την παραγωγή της φωτογραφίας, τη στιγμή της παρατήρησης σε πραγματικό χρόνο. Στην αλλαγή του αιώνα, οι Γάλλοι αδελφοί Lumiere εφευρίσκουν τις έγχρωμες φωτογραφικές πλάκες και ο H. Fromme αρχίζει να πειραματίζεται με τη χρήση τους στην ενδοσκοπική αποτύπωση (1907)<sup>127</sup>. Ακολούθησε ένας μεγάλος αριθμός ερευνητών, που πρότειναν μία σειρά φωτογραφικών μηχανών για την απεικόνιση του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (πχ J. Leiter, Hirschmann, L. Casper, Jakob, Freudenberg)<sup>127-129</sup>. Παρά τη σπουδή πολλών επιστημόνων στις πρώτες δεκαετίες του 20<sup>ου</sup> αιώνα να αναδείξουν τη διαγνωστική αξία της ενδοσκοπικής αποτύπωσης, η ποιότητα των φωτογραφιών ήταν πολύ χαμηλή και δεν επέτρεπε τη χρησιμοποίησή τους για αποδεικτικούς ή διδακτικούς λόγους<sup>127</sup>.

Η ενδοσκοπική αποτύπωση βελτιώθηκε αισθητά με την εισαγωγή του έγχρωμου φωτογραφικού φιλμ, που εφεύρε ο χημικός R. Fischer (1936). Ο γαστρεντερολόγος N. Henning το πρωτοχρησιμοποίησε μόλις δύο χρόνια αργότερα<sup>130</sup>. Ακολούθησαν οι γυναικολόγοι F. Hoff και Th. C. Neff, που απεικόνισαν την ουροδόχο κύστη σε έγχρωμο φιλμ<sup>131</sup>. Από εκεί και πέρα, η ποιότητα της φωτογραφικής απεικόνισης βελτιωνόταν διαρκώς, οδηγώντας τελικά στη δημοσίευση των πρώτου βιβλίου με ιατρικές φωτογραφίες (άτλαντας)

από τον Werner Staehler (1959)<sup>132</sup>. Η υψηλή ποιότητα των φωτογραφικών απεικονίσεων κατέστησε σαφές ότι η χρησιμοποίηση χειρόγραφων σχεδίων θα ήταν πλέον περιττή.

Όσο για τις πρώτες μαγνητοσκόπησεις ενδοσκοπικής διαδικασίας, αυτές πραγματοποιήθηκαν το 1938-1939, από τους A. Gutgemann<sup>133</sup> και M. Funfack. Μάλιστα, ο δεύτερος μαγνητοσκοπεί σε μαυρόασπρο φιλμ μία επέμβαση λιθοθρυψίας στην ουροδόχο κύστη ενός πτώματος<sup>153</sup>. Το 1940 ο Albert Decker μαγνητοσκοπεί για πρώτη φορά μία γυναικολογική ενδοσκοπική επέμβαση (culdoscopy)<sup>66</sup>.

Μετά το τέλος του Β' παγκόσμιου πολέμου, διάφοροι φυσικοί άρχισαν να μελετούν τις φωταγωγές και εικοναγωγές ιδιότητες των υαλονημάτων, δηλαδή των υλικών που αποτελούνται από ίνες γυαλιού συνδυασμένες με πλαστικά πολυμερή και είναι γνωστά σήμερα με το όνομα "οπτικές ίνες". Το κίνητρο των επιστημόνων ήταν η κατασκευή ενός εντελώς εύκαμπτου γαστροσκοπίου. Μέχρι τότε τα γαστροσκόπια ήταν άκαμπτα, καθιστώντας τη γαστροσκόπηση εξαιρετικά δύσκολη και επικίνδυνη (το 1928 η θνησιμότητα λόγω γαστροσκόπησης έφτανε το 0.2-0.3%<sup>135</sup>).

Η δεκαετία του 1950 υπήρξε καταλυτική για την εξέλιξη της μαγνητοσκόπησης των ενδοσκοπικών επεμβάσεων: το 1950 οι Mori και Yamadori καταγράφουν σε φιλμ ένα φυσιολογικό τοκετό, χρησιμοποιώντας υστεροσκόπιο με γυάλινη οπτική<sup>66</sup> κατασκευάζουν την πρώτη ενδοκάμερα με δυνατότητα μαγνητοσκόπησης και φωτογράφισης<sup>136</sup>, ενώ το 1955 ο Raul Palmer καταγράφει σε έγχρωμο φιλμ την πρώτη λαπαροσκόπηση<sup>137</sup>. Η πρώτη γυναικολογική επεμβατική λαπαροσκόπηση πραγματοποιείται το 1958 από τον Frangenheim<sup>138</sup> και τον επόμενο χρόνο εμφανίζονται τα πρώτα πειραματικά κλειστά κυκλώματα τηλεόρασης.

Η δουλειά του HH Hopkins, ανάμεσα στο 1951 και το 1957, τον οδήγησε να περιγράψει πρώτος τη μετάδοση εικόνων μέσω υαλονημάτων<sup>139</sup>. Ο Hopkins, αποτυγχάνοντας να βρει χρηματοδότηση για τις μελέτες του πάνω στα οπτικές ίνες, ξανασχολήθηκε με την κλασική οπτική και εφεύρε τους επιμήκεις φακούς, που αποτέλεσαν μία από τις σημαντικότερες κατακτήσεις στην εξέλιξη των άκαμπτων ενδοσκοπίων<sup>140</sup>.

Τη δουλειά του Hopkins συνέχισε ο BI Hirschowitz (1925-). Αυτός και η ομάδα του κατασκεύασαν το πρώτο εύκαμπτο γαστροσκόπιο (1957), το οποίο μετέδιδε ενδοσκοπικές εικόνες με μεγαλύτερη φωτεινότητα<sup>141</sup>. Η βασική του καινοτομία ήταν ότι οι οπτικές του ίνες ήταν περιβεβλημένες με γυαλί που είχε χαμηλότερο δείκτη διάθλασης. Αυτή η σημαντικότερη προσθήκη μπορούσε να εγγυηθεί την απόλυτη απομόνωση της καθεμίας



οπτικής ίνας από τις υπόλοιπες και την εκμηδένιση των απωλειών προς το εξωτερικό από την ανάκλαση του φωτός, καθιστώντας δυνατή την αναπαραγωγή της ενδοσκοπικής εικόνας σημείο προς σημείο.

Η εμπορική επιτυχία του γαστροσκοπίου του Hirschowitz ήταν πολύ μεγάλη, μολονότι χρησιμοποιούσε ακόμη συμβατική πηγή φωτισμού (μία λάμπα βολφραμίου προσαρμοσμένη στο άκρο του). Ο ίδιος ο Hirschowitz δεν έβρισκε την ανάγκη να ασχοληθεί με την ανάπτυξη ενός βελτιωμένου συστήματος ενδοσκοπικού φωτισμού, αλλά οι φυσικοί της ομάδας του είχαν ήδη αναγνωρίσει τις φωταγωγές ιδιότητες των οπτικών ινών. Το 1960, ο LE Curtiss κατασκεύασε το πρώτο εύκαμπτο ουρητηροσκόπιο στο οποίο οι οπτικές ίνες χρησιμοποιήθηκαν για τη μετάδοση εικόνας και φωτισμού. Το ίδιο έτος, η κατάκτηση αυτή άρχισε να βρίσκει τις πρώτες πρακτικές της εφαρμογές (διεγχειρητική πυελοσκόπηση, χοληδοχολοσκόπηση, βρογχοσκόπηση<sup>142</sup>. Το 1962, η εταιρία American Cystoscope Makers Inc (ACMI), που πρωτοστατούσε στο χώρο της κατασκευής ενδοσκοπίων, εγκατέστησε τις οπτικές ίνες σε άκαμπτα ενδοσκόπια και κατοχύρωσε τα αντίστοιχα διπλώματα ευρεσιτεχνίας<sup>143-144</sup>.

Τη σκυτάλη πήραν γρήγορα οι Γερμανοί κατασκευαστές, με πρωτοπόρους τους R. Wolf και K. Storz, οι οποίοι το 1960 ξεκίνησαν να κατασκευάζουν τα δικά τους ενδοσκόπια με οπτικές ίνες που είχαν μεταφερθεί από τις Ηνωμένες Πολιτείες<sup>145</sup>. Οι Γερμανοί κατασκεύασαν οπτικές ίνες για πρώτη φορά το 1964, επομένως θα ήταν ιστορικά άδικο να αποδοθεί η «εφεύρεση» του ψυχρού φωτισμού στον K. Storz, όπως συμβαίνει από ορισμένους μελετητές<sup>146-148</sup>. Η μεγάλη συνεισφορά του K. Storz υπήρξε το γεγονός ότι συνειδητοποίησε την τεράστια αξία του ψυχρού φωτισμού και τον ενσωμάτωσε πλήρως στις δικές του κατασκευές. Άλλωστε, ο ίδιος είχε παραδεχθεί ότι η χρησιμοποίηση των οπτικών ινών για τη μετάδοση φωτός ήταν προγενέστερη των δικών του προσπαθειών<sup>149</sup>.

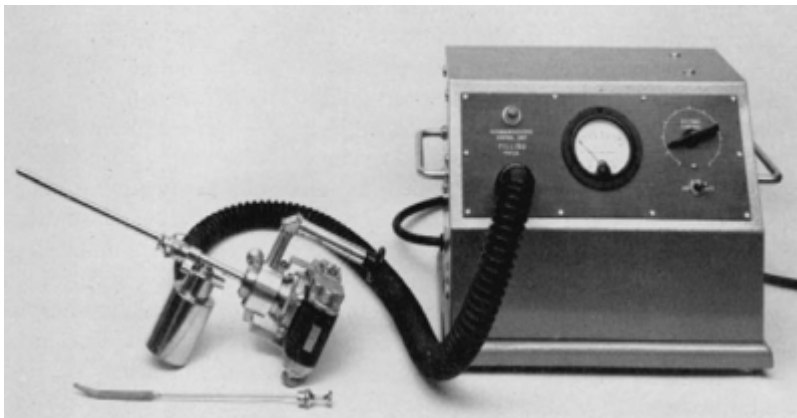
Πιθανότατα η πιο σημαντική στιγμή για την απεικόνιση της ενδομητρικής κοιλότητας δεν ήταν παρά η επαναστατική χρησιμοποίηση της video-λαπαροσκόπησης από τον C. Nezhat (1985). Η εισαγωγή του μόνιτορ συνέβαλε ριζικά στην επανατοποθέτηση του σώματος του χειρουργού σε όρθια στάση, με αποτέλεσμα να απελευθερωθεί από τη «δουλειά» της κεκαμμένης θέσης του. Έτσι, οι τεχνικές ελάχιστης επεμβατικότητας ανέδειξαν τον πραγματικό τους χαρακτήρα και τις ανεξάντλητες δυνατότητές τους<sup>150-152</sup>.

Είναι φανερό ότι και στην υστεροσκόπηση, όπως σε όλες τις πτυχές της ενδοσκόπησης, η χρησιμοποίηση της κάμερας βοήθησε στη βελτίωση των διαγνωστικών και επεμβατικών τεχνικών, στην παγκόσμια ανταλλαγή εμπειρίας και γνώσης, καθώς και στην εκπαίδευση της

νέας γενιάς υστεροσκοπίων, που εκμεταλλεύτηκαν την ευκαιρία που τους έδωσε η μελέτη της μεθόδου τόσο σε πραγματικό χρόνο, όσο και με τη βοήθεια των μαγνητοσκοπημένων περιστατικών.

#### **2.4.5 Η εισαγωγή του όρου “Ψυχρός Φωτισμός”**

Ο Γάλλος φυσιολόγος M Fourestier ήταν ο πρώτος που, το 1952, χρησιμοποίησε τον όρο “ψυχρός φωτισμός”, για να περιγράψει το είδος του φωτισμού που χρησιμοποιούσε για τις βρογχοσκοπήσεις του: μία ισχυρή πηγή φωτισμού ήταν τοποθετημένη κοντά στο εγγύς άκρο του βρογχοσκοπίου και η προβολή του φωτός γινόταν με τη βοήθεια μίας επάργυρης ράβδου από χαλαζία. Η ψύχρανση του λαμπτήρα γινόταν με αερισμό της πηγής<sup>153,154</sup>. Ο φωτισμός αυτός ήταν αλλιώς γνωστός και ως “Γαλλικός φωτισμός” (Φωτ.6). Αργότερα, με την υιοθέτηση του όρου “ψυχρός φωτισμός” από τους Γερμανούς και Αμερικανούς κατασκευαστές, ο όρος “Γαλλικός φωτισμός” εγκαταλείφθηκε.



**Φωτ.6:** Κυστεοσκόπιο με “Γαλλικό φωτισμό”<sup>145</sup>

#### **2.4.6 Η ηλεκτροχειρουργική στην υπηρεσία της υστεροσκόπησης**

Η εισαγωγή της ηλεκτροχειρουργικής στην υστεροσκόπηση έγινε το 1976 (πρώτη χρήση ρεζεκτοσκοπίου για την αφαίρεση υποβλενογόνιων ινομυωμάτων)<sup>155</sup>, ενώ το 1983 πραγματοποιήθηκε η πρώτη υστεροσκοπική αφαίρεση του ενδομητρίου λόγω μητρορραγίας<sup>156</sup>.

Στη διάρκεια των δεκαετιών χρήσης ηλεκτρικής ενέργειας στην υστεροσκοπική χειρουργική ορισμένα χαρακτηριστικά στοιχεία καθορίζουν το αποτέλεσμα. Αυτά διακρίνονται στις εξής κατηγορίες: α) στο είδος της ενέργειας που χρησιμοποιείται, β) στον τρόπο μετάδοσης της ενέργειας στον ιστό-στόχο, γ) στο αποτέλεσμα της επίδρασης της ενέργειας στον ιστό-στόχο. Οι συσκευές θερμικής ενέργειας (μονοπολική-διπολική) μεταδίδουν ενέργεια στους ιστούς, είτε άμεσα είτε έμμεσα. Η μετάδοση διευκολύνεται ή παρεμποδίζεται με τη βοήθεια του μέσου διάτασης, συμβάλλοντας στο τελικό αποτέλεσμα. Αυτό προκύπτει από την

αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων (είδος ενέργειας, μέσο διάτασης, σύσταση του ιστού-στόχου, διάρκεια χρησιμοποίησης της ενέργειας κá) <sup>157</sup>.

Δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί ποιο είδος ηλεκτρικής ενέργειας είναι το ιδανικό για την ηλεκτροχειρουργική στην υστεροσκόπηση. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις σχετικά με τα οφέλη από τη χρησιμοποίηση της διπολικής ενέργειας<sup>158</sup>, αλλά χρειάζονται περαιτέρω αποδείξεις. Από τα παραπάνω είναι φανερό ότι η αλληλεπίδραση των παραγόντων μπορεί να είναι επωφελής για την ασθενή μόνο όταν είναι καλά σχεδιασμένη η υστεροσκοπική παρέμβαση από έναν έμπειρο και καλά εκπαιδευμένο υστεροσκόπο, αλλιώς ελλοχεύει ο κίνδυνος σημαντικών επιπλοκών.

## 2.5 21<sup>ος</sup> αιώνας

Η πρώτη δεκαετία του 21<sup>ου</sup> αιώνα σημαδεύεται από τη διάδοση της χρήσης της διαγνωστικής υστεροσκόπησης, ως μεθόδου με υψηλής ακρίβειας αποτελέσματα per se, ειδικά σε ορισμένους τύπος ενδομητρικής παθολογίας όπως ο καρκίνος του ενδομητρίου<sup>159</sup>. Όμως και η σύγκρισή της με τις κλασικές “τυφλές” μεθόδους (βιοψία του ενδομητρίου, γυναικολογική απόξεση) αποδίδει το μέτρο της αξίας που πιστώνεται η μέθοδος.

Το ίδιο καθοριστική υπήρξε η αναγνώριση της αξίας που έχει η επεμβατική υστεροσκόπηση, ως μέθοδος που προσφέρει θεραπεία μέγιστου αποτελέσματος με την ελάχιστη δυνατή ενόχληση για την ασθενή. Ο μέσος όρος υστερεκτομών που πραγματοποιήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες κατά τη δεκαετία 1996-2006 ήταν 622000 ανά έτος<sup>160</sup>. Στον Καναδά, ανάμεσα στα έτη 2008-2009, η επεμβατική υστεροσκόπηση αλλά και οι υπόλοιπες ελάχιστης επεμβατικότητας διατραχηλικές τεχνικές, όπως η διαθερμική καταστροφή του ενδομητρίου, συνέβαλαν ώστε να μειωθεί το συνολικό ποσοστό των υστερεκτομών για καλοήγη αίτια από σε 338 ανά 100000 πληθυσμού, από 484 ανά 100000 που ήταν το 1997<sup>161</sup>.

Πριν από 15 χρόνια, το μικρότερο επεμβατικό υστεροσκόπιο είχε εξωτερική διάμετρο 7 χιλιοστών και επεμβατικό κανάλι διαμέτρου 1 χιλιοστού. Η χρησιμοποίηση αυτού του εξοπλισμού απαιτούσε, κατ'ελάχιστον, την εφαρμογή παρατραχηλικού μπλοκ αναισθησίας, ώστε να καταστεί δυνατή η διάνοιξη του τραχηλικού καναλιού από τον υστεροσκόπο. Ο λοιπός διαθέσιμος επεμβατικός εξοπλισμός περιοριζόταν σε ψαλίδι 1 χιλιοστού και λαβίδες βιοψίας. Κανένας δεν μπορούσε να επιχειρηματολογήσει για την υστεροσκοπική θεραπεία σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου<sup>125</sup>.

Στη σημερινή εποχή, η διαρκής βελτίωση της αποτελεσματικότητας του υστεροσκοπίου, σε συνδυασμό με την ελαχιστοποίηση της διαμέτρου του (2.8 mm)<sup>162</sup>, επέτρεψαν την ανάδειξη της διαγνωστικής υστεροσκόπησης ως μεθόδου πρώτης επιλογής για τη διερεύνηση της ενδομήτριας παθολογίας σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου<sup>163,164</sup>.

Την πρώτη δεκαετία του 21<sup>ου</sup> αιώνα, η υστεροσκόπηση σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου προσέλαβε και θεραπευτική υπόσταση, εκτός από το διαγνωστικό της χαρακτήρα. Έχει περιγραφεί η πραγματοποίηση σημαντικής ποικιλίας θεραπευτικών διαδικασιών χωρίς την ανάγκη χρησιμοποίησης κλασικής αναισθησίας και χειρουργικής αίθουσας (πχ επεμβάσεις για στειροποίηση, μητροπλαστική, πολυπεκτομή, αφαίρεση ξένων σωμάτων από το ενδομήτριο<sup>165</sup>. Μολονότι ακόμη δεν υπάρχουν σαφείς κατευθύνσεις σχετικά με την αντιμετώπιση του διεγχειρητικού άλγους, εντούτοις έχουν δημοσιευτεί μελέτες που περιγράφουν υστεροσκοπικές επεμβάσεις σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου χωρίς αναισθησία<sup>166</sup> ή με τη χρήση τοπικής/παρατραχηλικής αναλγησίας<sup>167</sup>. Οι περιορισμοί που ενδέχεται να τεθούν για την εφαρμογή τέτοιου τύπου διαδικασιών αποτελούν -προς το παρόν- αντικείμενο ευρύτατης συζήτησης<sup>168,169</sup>.

### 3. Ο ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΙΑΤΡΕΙΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ

#### 3.1 Γενικότητες

Ο σχεδιασμός του Ιατρείου Υστεροσκόπησης πρέπει να σκοπεύει στη διαμόρφωση ενός χώρου που να εστιάζει στην ικανοποίηση του προσωπικού που εργάζεται εκεί, στη μεγιστοποίηση της μέριμνας για το ιδανικό διαγνωστικό αποτέλεσμα και στην ασφάλεια των ατόμων και του υλικού εξοπλισμού. Ο χώρος του Ιατρείου Διαγνωστικής Υστεροσκόπησης πρέπει να διαθέτει τα κοινά χαρακτηριστικά όλων των εξεταστικών χώρων, δηλαδή να είναι εύκολα προσβάσιμος, να φωτίζεται και να αερίζεται επαρκώς. Είναι σημαντικό να υπάρχει η δυνατότητα χρησιμοποίησης τουαλέτας από την εξεταζόμενη πριν ή μετά από την εξέταση. Επίσης, είναι απαραίτητη η γρήγορη και αποτελεσματική απομάκρυνση των αναλώσιμων πριν από την έναρξη της επόμενης υστεροσκόπησης, χωρίς να διακινδυνεύεται η εφαρμογή όλων των κανόνων ασφαλείας και αποστείρωσης των επαναχρησιμοποιούμενων υλικών (διαγνωστικός χιτώνας του υστεροσκοπίου).

Το Ιατρείο Υστεροσκόπησης πρέπει να διαθέτει καρέκλα γυναικολογικής εξέτασης (τύπου Boom), με δυνατότητα λεπτής προσαρμογής στις ατομικές ανάγκες της κάθε εξεταζόμενης. Ο βασικός υστεροσκοπικός εξοπλισμός μπορεί να τοποθετηθεί στα ράφια ενός τροχήλατου (“υστεροσκοπικός πύργος”) (φωτ.1), για να είναι εύκολη η μετακίνησή του και η διενέργεια των αναγκαίων ρυθμίσεων από το χειριστή. Η τοποθέτηση μίας δεύτερης οθόνης θα διευκόλυνε τις γυναίκες εκείνες που ενδιαφέρονται να παρακολουθήσουν τη διαδικασία, προσθέτοντας στην αξιοπιστία της και διευκολύνοντας το γιατρό στην προσπάθειά του να εξηγήσει τα αποτελέσματα της υστεροσκόπησης.

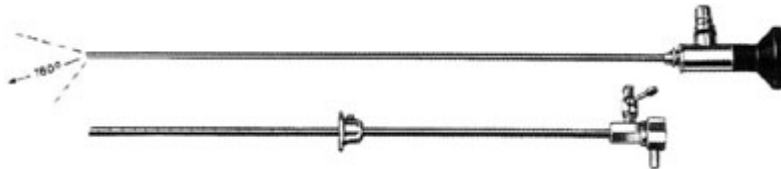


**Φωτ. 1:** Τροχήλατο Υστεροσκόπησης

Απαραίτητη προϋπόθεση για την πραγματοποίηση της διαγνωστικής υστεροσκόπησης είναι να είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα τεχνικά μέσα:

### 3.1.1 Διαγνωστικό υστεροσκόπιο

Πρόκειται για μεταλλικό ενδοσκόπιο με ευρυγώνιους φακούς, που δίνει τη δυνατότητα παρατήρησης υπό γωνία  $0^\circ$ ,  $12^\circ$ ,  $30^\circ$ ,  $70^\circ$ ,  $75^\circ$  πάνω από τον ορίζοντα. Το υστεροσκόπιο που συνηθέστατα χρησιμοποιείται είναι αυτό των  $30^\circ$  (φωτ. 2).



Φωτ. 2: Το διαγνωστικό υστεροσκόπιο

Τα υστεροσκόπια διακρίνονται σε άκαμπτα, που δε μεταβάλλουν τον άξονά τους και σε εύκαμπτα (φωτ.3), που έχουν τη δυνατότητα να προσφέρουν παρατήρηση υπό γωνία μεγαλύτερη των  $200^\circ$ - $220^\circ$ <sup>171</sup>.

Το άπω άκρο του εύκαμπτου υστεροσκοπίου έχει τη δυνατότητα γωνίωσης προς διαφορετικές κατευθύνσεις, με αποτέλεσμα την ευκολότερη διέλευσή του διαμέσου του τραχηλικού καναλιού και την επισκόπηση των περιοχών που βρίσκονται γύρω από τα σαλπγγικά στόμια με ευκολία, χωρίς ταυτόχρονα να αυξάνεται η δυσφορία της εξεταζομένης κατά την εισαγωγή του υστεροσκοπίου, αλλά και κατά τη διεκπεραίωση της διαγνωστικής διαδικασίας. Τα χαρακτηριστικά του πλεονεκτήματα είναι: α) να καθιστά ευκολότερη την επισκόπηση μίας ενδομητρικής κοιλότητας ανώμαλου σχήματος και β) να επιτρέπει την επισκόπηση των βλαβών από όλες τις πλευρές τους.

Πάντως, οι περισσότεροι υστεροσκόπιοι παγκοσμίως χρησιμοποιούν τα άκαμπτα υστεροσκόπια που πλεονεκτούν έναντι των εύκαμπτων ως προς την ευκολία με την οποία εισάγονται στην ενδομητρική κοιλότητα, κυρίως όταν η μήτρα είναι σε υπέρκαμψη. Στο παρελθόν τα άκαμπτα υστεροσκόπια πλεονεκτούσαν και ως προς την ποιότητα της παρεχόμενης εικόνας· σήμερα, τα εξελιγμένα εύκαμπτα υστεροσκόπια προσφέρουν υψηλής πιστότητας απεικόνιση και διευκολύνουν την εξέταση όταν υπάρχουν σοβαρές ανατομικές ανωμαλίες στη μήτρα, που δυσχεραίνουν την είσοδο του άκαμπτου υστεροσκοπίου<sup>172</sup>.



**Φωτ.3:** Εύκαμπτο υστεροσκόπιο

Η εξωτερική διάμετρος του άκαμπτου διαγνωστικού υστεροσκοπίου ποικίλλει από 1.8mm ως 4.5mm, ανάλογα με τα τεχνικά χαρακτηριστικά και τον κατασκευαστή. Το μήκος του είναι της τάξης των 28-35cm και είναι ρυθμισμένα να εστιάζουν στο άπειρο, έχοντας τη δυνατότητα μεγέθυνσης που είναι αντίστροφα ανάλογη με την απόσταση από το στόχο<sup>173</sup>.

Το συμβατικό υστεροσκόπιο έχει τη δυνατότητα να μεταφέρει την εικόνα από το εσωτερικό της ενδομητρικής κοιλότητας που συλλαμβάνει το σύστημα των φακών στο άπω άκρο του, μέσω ενός συστήματος κυκλοτερών οπτικών ινών. Στο υστεροσκόπιο είναι προσαρμοσμένο ένα σύστημα από φακούς πάνω σε ρότορες, ώστε να διευκολύνεται η περιαγωγή του. Έτσι, σε συνδυασμό με την υπό 30° οπτική γωνία, προσφέρει ιδανική παρατήρηση στην περιοχή των σαλπγγικών στομίων και στο επίπεδο του έσω τραχηλικού στομίου.

### 3.1.2 Ενδοκάμερα

Πρόκειται για κάμερα ειδικά αναπτυγμένη για ενδοσκοπική χρήση. Χαρακτηρίζεται από το μικρό της βάρος, τον εργονομικό της σχεδιασμό και την ευκολία χρησιμοποίησης των δυνατοτήτων της με το ένα χέρι.

Οι σύγχρονες ενδοκάμερες παρέχουν άριστη ποιότητα εικόνας, με δυνατότητα ανάλυσης που ξεκινάει από 752x582 pixels με οριζόντια ανάλυση 520 γραμμών και φτάνει στα 1280x720 pixels (εικόνα υψηλής ευκρίνειας). Η κεφαλή της κάμερας προσαρμόζεται απευθείας στο υστεροσκόπιο και έχει τη δυνατότητα περιστροφής κατά 360°. Ο έλεγχος των λειτουργιών της είναι δυνατός με τη χρησιμοποίηση του ενός χεριού, με τη βοήθεια μενού φιλικού προς το χρήστη (“user friendly”). Ο έλεγχος περιλαμβάνει: α) ρυθμίσεις για τη χρωματική ποιότητα της εικόνας με βάση το λευκό (“white balance”), β) zoom, γ) λήψη φωτογραφιών, δ) καταγραφή σε video.

### 3.1.3 Πηγή Ψυχρού Φωτισμού

Για την πηγή φωτισμού στην υστεροσκόπηση υπάρχουν οι εξής βασικές επιλογές:

(i) Πηγή Halogen, που παρέχει ικανοποιητικό φωτισμό στην ενδομητρική κοιλότητα, αλλά το μειονέκτημά της είναι ότι δίνει την αίσθηση μίας “ερυθρωπής” απόχρωσης στην εικόνα<sup>173</sup>



**Φωτ. 4:** Πηγή Xenon

(ii) Πηγή Xenon (Φωτ. 4), στους 6000°K, που παράγει εξαιρετικής ποιότητας λευκό φως, το οποίο ανταποκρίνεται στις ανάγκες της εξέτασης, ενώ διασφαλίζει υψηλής ποιότητας μαγνητοσκοπημένες εικόνες<sup>173</sup>. Οι λαμπτήρες που χρησιμοποιούνται είναι 150 και 250 Watt.

### **3.1.4 Οθόνη προβολής**

Μπορεί να είναι οθόνη υπολογιστή ή τηλεόρασης (με τη δυνατότητα να συνδέεται με την ενδοκάμερα). Το μέγεθός της (ίντσες) εξαρτάται από τις διαστάσεις του τροχήλατου, αλλά θα πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να διακρίνονται με ευκρίνεια οι ανατομικές λεπτομέρειες της ενδομητρικής κοιλότητας και του τραχηλικού καναλιού. Οι εταιρίες παραγωγής ενδοσκοπικού εξοπλισμού παρέχουν οθόνες με σύστημα αφής, που επιτρέπει τον κεντρικό έλεγχο των ρυθμίσεων της διαδικασίας, σε ένα πολύ φιλικό προς το χρήστη ηλεκτρονικό περιβάλλον<sup>174</sup>.

### **3.1.5 Συσκευή μαγνητοσκόπησης/video/DVD**

Οι εταιρίες που παράγουν τον εξοπλισμό για την υστεροσκόπηση προτείνουν μία ποικιλία από τέτοιου είδους μηχανήματα. Ανεξάρτητα από την εμπορική ονομασία, το μηχάνημα αυτό θα πρέπει να διαθέτει τη δυνατότητα μαγνητοσκόπησης της διαδικασίας και ταυτόχρονης αποθήκευσης εικόνων. Επίσης, θα πρέπει να διαθέτει τη δυνατότητα παραγωγής DVD με τα δεδομένα της υστεροσκόπησης, εξωτερική θύρα τύπου USB για τη γρηγορότερη μεταφορά τους, καθώς και τη δυνατότητα σύνδεσης με έγχρωμο εκτυπωτή.

Λόγω των αυξημένων απαιτήσεων, τα περισσότερα μηχανήματα μαγνητοσκόπησης υποστηρίζονται από αντίστοιχο λογισμικό και διαθέτουν αυτόνομο ηλεκτρονικό υπολογιστή, στον οποίο ο χρήστης μπορεί να αποθηκεύσει και να διαχειριστεί ολόκληρο το αρχείο των διαγνωστικών του επεμβάσεων.

### **3.1.6 Συσκευή ρύθμισης πίεσης-ροής του διατατικού μέσου**

Έχει ήδη εξηγηθεί για ποιους λόγους ο φυσιολογικός ορός αποτελεί σήμερα το ιδανικό διατατικό μέσο για τη διαγνωστική υστεροσκόπηση (κεφάλαιο 2). Ο διαρκής έλεγχος της πίεσης υπό την οποία παρέχεται στην ενδομητρική κοιλότητα, καθώς και της ροής του αποτέλεσε μία τεχνική πρόκληση.





#### **Φωτ.5**

Αντλία ελέγχου πίεσης-ροής  
("endomat"), Karl Storz Company

Σήμερα η πρόκληση απαντάται με την ανάπτυξη ηλεκτρονικών αντλιών ελέγχου πίεσης και ροής (Φωτ.5). Έτσι, ο φυσιολογικός ορός παρέχεται υπό πίεση και ροή που μπορούν να επαναρυθμίζονται κατά τη διάρκεια της εξέτασης, ώστε να επιτευχθούν οι ιδανικές συνθήκες παρατήρησης. Η συνηθισμένη πίεση υπό την οποία πραγματοποιείται η διαγνωστική υστεροσκόπηση είναι μεταξύ 80-120 mmHg, και η ροή 100ml/min. Η δυνατότητα αυξομείωσης της πίεσης του διατακτικού μέσου συμβάλλει στην αύξηση της ανοχής της εξεταζόμενης και μειώνει τον κίνδυνο ενδαγγείωσης υγρού<sup>175</sup> και διασποράς νεοπλασματικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, σε περίπτωση ενδομητρικής εξεργασίας<sup>176</sup>.

#### **3.1.7 Σετ πρώτων βοηθειών για την αντιμετώπιση αντίδρασης πνευμονογαστρικού**

Η αντίδραση του πνευμονογαστρικού νεύρου είναι αποτέλεσμα του ερεθισμού του λόγω έντονα αλγεινού ερεθίσματος. Το αποτέλεσμα είναι απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης και βραδυκαρδία, που μπορεί να οδηγήσουν σε παροδικό αίσθημα επικείμενης απώλειας συνείδησης ή σε πλήρες λιποθυμικό επεισόδιο<sup>177</sup>. Το επίπεδο συνείδησης επανέρχεται αυτομάτως, αλλά αυτό δεν καθιστά τη συγκεκριμένη επιπλοκή λιγότερο σοβαρή, διότι εμφανίζεται σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου και απαιτεί άμεση και αποτελεσματική αντιμετώπιση.

Το σετ αντιμετώπισης περιλαμβάνει: α) φλεβοκαθετήρες, β) φυσιολογικό ορό, γ) σετ φλεβοκέντησης για εργαστηριακές εξετάσεις, δ) πιεσόμετρο, ε) υλικό για ένεση αδρεναλίνης, στ) καρδιογράφο, ζ) λεπτομέρειες για επικοινωνία με καρδιολόγο/αναισθησιολόγο. Μολονότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης αυτής της επιπλοκής κατά τη διαγνωστική υστεροσκόπηση είναι χαμηλός, εντούτοις φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερος όταν χρησιμοποιείται άκαμπτο έναντι εύκαμπτου υστεροσκοπίου (1.9% έναντι 0.2% αντίστοιχα)<sup>178</sup>.



## 4. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ, ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ, ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗΣ ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ

### 4.1 Ενδείξεις Υστεροσκόπησης

Το σημαντικότερο συγκριτικό πλεονέκτημα που προσφέρει η συμβατική υστεροσκόπηση έναντι όλων των υπόλοιπων μεθόδων που χρησιμοποιούνται στη διαγνωστική προσπέλαση της ενδοτραχηλικής και ενδομητρικής παθολογίας, είναι οι άμεσες και υπό μεγέθυνση εικόνες του ενδοτράχηλου και της ενδομητρικής κοιλότητας, σε πραγματικό χρόνο. Οι υπηρεσίες της υστεροσκόπησης στη διαγνωστική και θεραπευτική προσπάθεια θεωρούνται ανεκτίμητες, καθώς συμβάλλει στην ακριβέστερη εντόπιση της όποιας παθολογίας, στη λήψη κατευθυνόμενων βιοψιών υπό άμεση όραση, καθώς και στην επιλογή και εφαρμογή της καταλληλότερης θεραπείας για την αντίστοιχη παθολογία, ακόμη και στον ίδιο χρόνο (“*See and Treat*”), όταν κάτι τέτοιο είναι εφικτό λόγω συνθηκών<sup>20,179, 180</sup>.

Σε γενικές γραμμές, ενδείξεις για υστεροσκοπική διερεύνηση αποτελούν οι παρακάτω καταστάσεις<sup>181</sup>:

1. Η επιβεβαίωση ευρημάτων που προέκυψαν με τη βοήθεια άλλων διαγνωστικών μεθόδων, πχ όταν πρόκειται για ένα ενδομητρικό πολύποδα που εντοπίστηκε με διακολπικό υπερηχογράφημα. Μάλιστα, με τη βοήθεια της υστεροσκοπικής εικόνας αναδεικνύονται τα ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά της παθολογίας, αλλά και η ακριβής της θέση (επί εστιακών αλλοιώσεων), κάτι το οποίο είναι αδύνατο με άλλο τρόπο.
2. Οι περιπτώσεις υπογονιμότητας, όταν δεν υπάρχει κάποια προφανής αιτιολογία. Η συμβατική υστεροσκόπηση μπορεί να προσφέρει πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά του ενδομητρίου. Δυστυχώς, σε μεγάλο βαθμό, η εκτίμηση της κατάστασης του ενδομητρίου είναι υποκειμενική, αφού βασίζεται κυρίως στις δυνατότητες και στην εμπειρία του εξεταστή. Στο πλαίσιο της διερεύνησης της υπογονιμότητας, η υστεροσκόπηση αναδεικνύει και την ύπαρξη πιθανής ενδοτραχηλικής ή ενδομητρικής παθολογίας.
3. Η εξαγωγή ξένων σωμάτων, πχ ενδομητρικών σπειραμάτων, τα οποία για πρακτικούς λόγους δεν είναι δυνατό να αφαιρεθούν διαφορετικά. Ακόμη, η εισαγωγή ξένων σωμάτων (ελαστικών μικροενθεμάτων), μέσα στα σαλπινγικά στόμια, στο πλαίσιο στειροποίησης<sup>182</sup>.
4. Η παρακολούθηση των μεταβολών του ενδομητρίου σε ασθενείς που λαμβάνουν Ταμοξιφαίνη, στο θεραπευτικό πλαίσιο αντιμετώπισης νεοπλασίας του μαστικού αδένου<sup>183</sup>.

5. Η παρακολούθηση των φυσιολογικών μεταβολών του ενδομητρίου για ερευνητικούς σκοπούς<sup>184,185</sup>.

Πιο αναλυτικά, στις ενδείξεις της υστεροσκόπησης σήμερα περιλαμβάνονται οι εξής:

#### **4.1.1 Ατυπη Αιμορραγία Ενδομητρίου**

Πρόκειται για την πιο κοινή ένδειξη για υστεροσκόπηση, καθώς υπολογίζεται ότι περίπου μία στις δύο υστεροσκοπήσεις γίνεται για τη διερεύνησή της<sup>186</sup>.

Η διάγνωση του αιτίου της αιμορραγίας απαιτεί πλήρη ορμονολογικό έλεγχο, ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα δυσλειτουργικής αιμορραγίας της μήτρας. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται επίσης οργανικά αίτια από το εσωτερικό της μήτρας (καλοήθη, προκαρκινικά και κακοήθη).

##### **4.1.1.α Δυσλειτουργική αιμορραγία ενδομητρίου**

Πρόκειται για αιμορραγία που οφείλεται σε διαταραχή της φυσιολογικής ορμονικής λειτουργίας του ενδομητρίου. Διαγιγνώσκεται εξ' αποκλεισμού, εφόσον δεν ανευρεθούν δομικά και οργανικά αίτια<sup>187</sup>. Διακρίνεται σε ωοθυλακιορρηκτικού (10% των περιπτώσεων) και ανωοθυλακιορρηκτικού τύπου (90% των περιπτώσεων).

Η ωοθυλακιορρηκτικού τύπου αιμορραγία χαρακτηρίζει γυναίκες κατά τη φάση της ωορρηξίας, στις οποίες τα επίπεδα προγεστερόνης παράμένουν υψηλά για μεγαλύτερο του φυσιολογικού χρονικό διάστημα, εξαιτίας ασυνήθιστα χαμηλών επιπέδων οιστρογόνου. Το αποτέλεσμα είναι η μη κανονική απόπτωση του ενδομητρίου και ο ελαττωματικός έλεγχος επί της ποσότητας του αίματος που χάνεται κατά την εμμηνορροσία, λόγω επηρεασμένης αγγειοσυσπαστικότητας και διαταραχών πηκτικότητας<sup>188</sup>.

Η ανωοθυλακιορρηκτικού τύπου αιμορραγία εμφανίζεται εκτός ωοθυλακιορρηκτικής φάσης. Εδώ υπάρχει διαταραχή στην ωρίμανση του ωαρίου και τη ρήξη του ωοθυλακίου, με αποτέλεσμα να μη σχηματίζεται ωχρο σωματίο. Η απουσία ωχρού σωματίου οδηγεί στη μη παραγωγή προγεστερόνης, με αποτέλεσμα να μη διακοπεί η παραγωγή οιστρογόνου. Η συνεχιζόμενη παραγωγή οιστρογόνων προκαλεί σημαντική πάχυνση του ενδομητρίου και καθυστέρηση στην έλευση της περιόδου. Όταν η περίοδος εμφανιστεί μπορεί να είναι ιδιαίτερα αιματηρή.

Η ανωοθυλακιορρηκτικού τύπου αιμορραγία εκδηλώνεται συνηθέστερα σε γυναίκες των ακραίων ορίων της αναπαραγωγικής ζωής. Στις περιεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, μία τέτοιου τύπου διαταραχή μπορεί να προκληθεί από την πτώση των επιπέδων των ορμονών ή τη

μειωμένη ανταπόκριση σε αυτές<sup>189</sup>. Στην εφηβεία και ειδικότερα στη διάρκεια των 18 πρώτων μηνών μετά την εμμηναρχή, η ανωριμότητα του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-ωοθηκών ευθύνεται για τη μη ανταπόκριση στα οιστρογόνα και στην προγεστερόνη, με αποτέλεσμα την ανοοθυλακιορρηξία<sup>189,190</sup>.

Η διαγνωστική υστεροσκόπηση μπορεί να συμβάλει στην αναγνώριση της δυσλειτουργικής αιμορραγίας, αποκλείοντας τα διάφορα ανατομικά/οργανικά αίτια αιμορραγίας και διευκολύνοντας τη λήψη δειγμάτων ενδομητρικού ιστού. Άλλωστε, πριν τεθεί η διάγνωση της δυσλειτουργικής αιμορραγίας είναι απαραίτητη μία σειρά εργαστηριακών εξετάσεων (LH, FSH, T4, TSH, Τεστοστερόνη, Προγεστερόνη, E2, SHBG, 17-0H-PRG, Δ4-Androstendione, Γενική αίματος, ηπατικός έλεγχος, έλεγχος πήκτικότητας), καθώς και διακολπικός υπερηχογραφικός έλεγχος.

#### **4.1.1.β. Οργανικές διαταραχές ως αίτιο άτυπης αιμορραγίας από το εσωτερικό της μήτρας**

##### **(i) Ενδομητρικοί πολύποδες**

Ως ενδομητρικοί πολύποδες χαρακτηρίζονται μορφώματα με μίσχο ή ευρεία βάση, τα οποία είναι αποτέλεσμα εστιακής υπερπλασίας του στρώματος και των αδένων του ενδομητρίου.. Αποτελούνται από ανενεργά κύτταρα της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου ή λειτουργικό ενδομήτριο ή συνδυασμό των δύο<sup>191</sup>.

Η ευαισθησία της υστεροσκοπικής διάγνωσης πολυπόδων φτάνει το 94%, ενώ η ειδικότητα φτάνει το 92%<sup>21</sup>. Αυτή η υψηλή διαγνωστική ακρίβεια σχετίζεται και με την υστεροσκοπική τους εμφάνιση: η ποικιλία σε μέγεθος, σχήμα, όγκο, χρωματική απόχρωση και τοποθεσία καθιστά εύκολη την αναγνώριση του πολύποδα που προεξέχει από το επίπεδο του ενδομητρίου.

Η ποικιλία στα υστεροσκοπικά χαρακτηριστικά των πολυπόδων αποδίδει σε ένα βαθμό και τις διαφορές που εμφανίζουν σε κυτταρικό επίπεδο. Πιο συγκεκριμένα, οι πολύποδες που αποτελούνται από κύτταρα της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου χαρακτηρίζονται: α) ως «ατροφικοί», όταν εμφανίζονται στη μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία, με τυπικό ατροφικό αδενικό επιθήλιο και χαμηλά κυλινδρικά/κυβοειδή κύτταρα και αδένες που συχνά είναι κυστικά διευρυσμένοι, β) ως “υπερπλαστικοί”, όταν χαρακτηρίζονται από κυτταρική ωρίμανση και ανώμαλο μέγεθος και σχήμα. Δεν καλύπτονται από επιθήλιο και εμφανίζουν ελάχιστη αγγείωση. Αυτή η ομάδα είναι ύποπτη για πιθανή κακοήθεια<sup>192</sup>.

Αντίθετα, οι λειτουργικοί πολύποδες χαρακτηρίζονται από κύτταρα τα οποία έχουν δραστηριότητα παρόμοια με του γειτονικού τους ενδομητρίου, αλλά βρίσκονται σε άλλη φάση. Η επιφάνειά τους είναι λεία, με αδενικά ανοίγματα χωρίς ιδιαίτερη αγγείωση.

Παρά το ότι η εμφάνιση των πολυπόδων είναι πολύ συχνή, φτάνοντας ακόμη και στο 25% του γενικού πληθυσμού, η διαδικασία ανάπτυξής τους δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένη. Φαίνεται ότι η παρουσία του αποτελεί την απάντηση σε ορμονικά ερεθίσματα<sup>193</sup>. Ίσως για αυτό, άλλωστε, η συνηθέστερη ηλικία εντοπισμού τους είναι η 5<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής<sup>194</sup>, ενώ δεν έχουν αναφερθεί ποτέ πριν από την εμμηναρχή<sup>191</sup>. Οι διαφορές σε ορμονικό και μοριακό επίπεδο ανάμεσα στους προεμμηνοπαυσιακούς και τους μετεμμηνοπαυσιακούς πολύποδες είναι αναγνωρίσιμες, αλλά το κοινό τους χαρακτηριστικό είναι ότι έχουν απωλέσει τους συνηθείς μηχανισμούς ελέγχου της αποπτωτικής διαδικασίας, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη τους<sup>195</sup>.

Στους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνισή τους περιλαμβάνονται η ηλικία<sup>196</sup>, η συνέχιση της εμμηνορυσίας μετά τα 52 έτη, η χρήση Ταμοξιφαίνης και οιστρογονικών σκευασμάτων στο πλαίσιο θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, καθώς και ο συνδυασμός της υπέρτασης με την παχυσαρκία<sup>197</sup>.

Η πιθανότητα εξαλλαγής ενός πολύποδα κυμαίνεται ανάμεσα στο 0.5%-3%<sup>197,198</sup>. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση υπερπλαστικών πολυπόδων ή την εξαλλαγή τους έχουν συμπεριληφθεί το μέγεθος (άνω του 1.5 εκατοστού), η ηλικία, η εμμηνόπαυση, η υπέρταση, γενετικές μεταλλάξεις<sup>200</sup>, αλλά και η χρήση ταμοξιφαίνης<sup>201</sup>. Πάντως, η υστεροσκοπική εκτομή ενός αιμορραγικού πολύποδα συνοδεύεται από πλήρη υποστροφή των συμπτωμάτων σε ποσοστό που κυμαίνεται από 75-100%<sup>202</sup>.

## **(ii) Υποβλεννογόνια Ινομώματα**

Τα ινομώματα είναι οι πλέον κοινοί καλοήθεις όγκοι των γυναικών, με συχνότητα εμφάνισης που ποικίλλει από 20% ως 40% επί του γενικού πληθυσμού<sup>203</sup>. Η συχνότητα εμφάνισής τους είναι διπλάσια στις γυναίκες Αφρικανικής καταγωγής<sup>204</sup>. Η συχνότητα εξαλλαγής τους σε κακοήγη λειομυοσαρκώματα είναι μικρότερη από 0.1%<sup>205</sup>. Το υστεροσκοπικό ενδιαφέρον εστιάζεται στα υποβλεννογόνια ινομώματα, καθώς αυτά μπορούν να εντοπιστούν κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης. Μολονότι η κλινική τους διαδρομή μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματική, αρκετές φορές προκαλεί σοβαρή συμπτωματολογία, όπως αιμορραγία και πυελικό άλγος. Ακόμη, υπάρχει σημαντικός όγκος δεδομένων που υποστηρίζουν ότι σχετίζονται με την υπογονιμότητα<sup>180</sup>, μολονότι δεν υπάρχουν προς το παρόν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που να το αποδεικνύουν.

Τα υποβλεννογόνια ινομώματα είναι μονοκλωνικοί όγκοι από λείες μυικές ίνες του μυομητρίου, καθώς και από σημαντική ποσότητα “εξωκυτταρικού” υλικού όπως κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες, ινωδονεκτίνη κλπ. Περιβάλλονται από ψευδοκάψουλα, στην οποία ανευρίσκονται και συμπιεσμένες μυικές ίνες<sup>206</sup>.

Η ευαισθησία της συμβατικής υστεροσκόπησης στη διάγνωση των υποβλεννογόνιων ινομωμάτων είναι 87%, ενώ η ειδικότητα φτάνει το 95%<sup>21</sup>. Η υστεροσκοπική εικόνα των υποβλεννογόνιων ινομωμάτων περιλαμβάνει καλά περιγεγραμμένους στρογγυλούς όγκους, με ευρεία, ως επί το πλείστον, βάση. Είναι συνήθως λευκά ή υπόλευκα, σκληρής σύστασης, με επιφάνεια που διατρέχεται από μεγάλα αγγεία καλυπτόμενα από λεπτό στρώμα ενδομητρικού ιστού<sup>207</sup>. Μπορούν να εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο της ενδομητρικής κοιλότητας. Σε αντίθεση με τους πολύποδες ευρείας βάσης, οι οποίοι μετακινούνται λόγω της ροής του μέσου διάτασης, τα υποβλεννογόνια ινομώματα παραμένουν ακίνητα, κάτι που αποτελεί μία χαρακτηριστική υστεροσκοπική τους διαφορά<sup>208</sup>.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρία Γυναικολογικής Ενδοσκόπησης, τα υποβλεννογόνια ινομώματα ταξινομούνται στις παρακάτω 3 κατηγορίες<sup>209</sup>, με γνώμονα το βαθμό της ενδοτοιχωματικής επέκτασής τους:

**Τύπος 0:** Ολόκληρη η μάζα του ινομώματος εντοπίζεται μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα.

**Τύπος I:** Άνω του 50% της μάζας του ινομώματος εντοπίζεται μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα. Κατά την υστεροσκοπική αφαίρεση προσοχή απαιτείται κατά την εξάχνωση του μυομητρικού τμήματος του ινομώματος.

**Τύπος II:** Κάτω από το 50% της μάζας του ινομώματος εντοπίζεται μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα.

Με βάση την παραπάνω κατάταξη, τα υποβλεννογόνια ινομώματα τύπου 0 μπορούν να αντιμετωπιστούν με υστεροσκοπική εκτομή, μολονότι, μερικές φορές, η διαδικασία είναι χρονοβόρα λόγω του μεγέθους τους. Αντίθετα, όταν τα ινομώματα είναι τύπου I ή II, ο βαθμός δυσκολίας της επέμβασης αυξάνεται, απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για την ολοκλήρωσή της και, συχνά, παραμένει υπολειμματικός ιστός, με αποτέλεσμα να απαιτείται δεύτερη υστεροσκοπική επέμβαση για την ολοκλήρωση της αφαίρεσης του ινομώματος, ειδικά αν αυτό έχει διάμετρο μεγαλύτερη από 6 εκατοστά<sup>210</sup>.

### (iii) Φλεγμονή ενδομητρίου (Ενδομητρίτιδα)

Η φλεγμονή του ενδομητρίου είναι αποτέλεσμα μηχανικής (πχ μετά από διαγνωστική απόξεση) ή μικροβιακής προσβολής. Ωστόσο, η μεγάλη αναπλαστική ικανότητα του

ενδομητρικού ιστού δεν αφήνει μεγάλα περιθώρια για κλινική εκδήλωση μίας φλεγμονής που οφείλεται σε μηχανική προσβολή. Αντιθέτως, η μικροβιακή προσβολή του ενδομητρίου, δηλαδή η λοίμωξή του, απαιτεί μεγάλη προσοχή στη διάγνωση και την αντιμετώπισή της, αλλιώς μπορεί να συνοδευτεί από σημαντικές και χρόνιες αλλοιώσεις των ανατομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του.

Η πιο πιθανή θεωρία σχετικά με την προέλευση των μικροβίων που προκαλούν τη φλεγμονή στο ενδομήτριο υποστηρίζει ότι «αναρριχόνται» από τον κόλπο και τον ενδοτράχηλο<sup>211</sup>, έχοντας ενεργοποιήσει αντίστοιχες φλεγμονώδεις διαδικασίες.

Σε γυναίκες που δεν είναι έγκυες ή λεχωίδες, τα μικρόβια που συνήθως ευθύνονται για την εμφάνιση ενδομητρίτιδας είναι τα *Chlamydia trachomatis*, η *Neisseria gonorrhoea*, το *Mycoplasma hominis*, καθώς και το *Ureaplasma urealyticum*<sup>212</sup>.

Η ενδομητρίτιδα που εμφανίζεται στις λεχωίδες ή στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική απόξεση/έκτρωση, σχετίζεται συνήθως με υπολειμματικά προϊόντα από τους εμβρυικούς ιστούς, στα οποία αναπτύσσονται διάφοροι μικροοργανισμοί, πχ *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *E coli*, *Streptococcus gr B*<sup>213</sup>.

Η ενδομητρίτιδα διακρίνεται σε: α) οξεία, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μικροαποστημάτων ή ουδετερόφιλων μέσα στους αδένες του ενδομητρίου<sup>214</sup>, και β) χρόνια, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία Β-λεμφοκυττάρων μέσα στο στρώμα του ενδομητρίου<sup>215</sup>.

Τα υστεροσκοπικά ευρήματα που συνηγορούν στη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας περιλαμβάνουν: α) ενδομήτριο «δίκην φράουλας», που ιστολογικά χαρακτηρίζεται από ανώμαλους, υπερώριμους αδένες εκκριτικής φάσης ανάμεσα σε υποπλαστικό ενδομήτριο<sup>216,217</sup>, β) μικροπολυποδίαση, που χαρακτηρίζεται από μικρά μορφώματα, τα οποία, από ιστολογική άποψη, έχουν καλή αγγείωση, καλύπτονται από ενδομητρικό ιστό και περιβάλλονται από εστιακή ή διάχυτη περιαδενική υπεραιμία<sup>218</sup>.

#### **(iv) Υπερπλασία ενδομητρίου**

Η υπερπλασία του ενδομητρίου είναι ο πολλαπλασιασμός των αδένων του ενδομητρίου, που καταλήγει σε μία αναλογία αδένων προς στρώμα η οποία είναι μεγαλύτερη από τη φυσιολογική. Η ισχύουσα κατά WHO κατάταξη της υπερπλασίας τη διαχωρίζει σε «απλή» ή «σύνθετη», με βάση αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά, καθώς επίσης σε «τυπική» ή «άτυπη»,



με βάση κυτταρολογικά χαρακτηριστικά, όπως αυτά καθορίστηκαν πριν από 25 περίπου χρόνια<sup>219</sup>. Η κλινική σημασία αυτής της κατάταξης είναι ότι όταν η υπερπλασία εμφανίζει ατυπία αυξάνεται η πιθανότητα να καταλήξει σε αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου (προκαρκινική κατάσταση). Μάλιστα, η σύγχρονη παρουσία άτυπης υπερπλασίας και καρκίνου εμφανίζεται στη βιβλιογραφία σε ποσοστά που κυμαίνονται από 17-52%<sup>220-223</sup>.

Οι δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι παθολογοανατόμοι ως προς τον ακριβή καθορισμό των χαρακτηριστικών της υπερπλασίας<sup>224</sup> κάνουν αρκετούς να είναι διστακτικοί και ως προς την αξία της συμβατικής υστεροσκόπησης στη διαφορική διάγνωση της υπερπλασίας του ενδομητρίου από το αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου<sup>225</sup>, χωρίς να λείπει και η αντίθετη άποψη, που υποστηρίζει ότι η υστεροσκοπική διάγνωση της υπερπλασίας του ενδομητρίου<sup>226</sup>, αλλά και του σύγχρονου διηθητικού καρκίνου<sup>227</sup> είναι απολύτως εφικτή. Οι τελευταίοι περιγράφουν την υστεροσκοπική εικόνα της υπερπλασίας του ενδομητρίου ως εστιακή ή διάχυτη πάχυνση του ενδομητρίου, με ανώμαλο αγγειακό δίκτυο, αρχιτεκτονικές διαταραχές και κυστικές ανευρύνσεις των αδένων του ενδομητρίου<sup>228</sup>.

#### **(v) Καρκίνος ενδομητρίου**

Στην εποχή μας, ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο 6<sup>ος</sup> συχνότερος καρκίνος που προσβάλλει τις γυναίκες<sup>229</sup>. Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ενδομητρίου στο γενικό πληθυσμό περιλαμβάνουν τη θεραπεία με ταμοξιφένη, την καθυστερημένη εμμηνόπαυση, την ατοκία, τη χρήση οιστρογόνων, την υπογονιμότητα ή αδυναμία ωορρηξίας, την παχυσαρκία, το σακχαρώδη διαβήτη και την αρτηριακή υπέρταση<sup>230</sup>. Η American Cancer Society θεωρεί ότι η βιοψία του ενδομητρίου συνεχίζει να αποτελεί τη βάση για την αξιολόγηση του ενδομητρίου όταν υπάρχει υποψία καρκινικής αλλοίωσης στο γενικό πληθυσμό, αλλά ξεκαθαρίζει ότι η σύσταση αυτή προκύπτει από τις γνώμες των ειδικών και όχι μετά από κάποια ισχυρή στατιστική επεξεργασία των δεδομένων<sup>231,232</sup>.

Κατά το παρελθόν, η συστηματική ποσοτική ανασκόπηση των δεδομένων έδειξε ότι η συμβατική υστεροσκόπηση εμφανίζει ευαισθησία 95% και ειδικότητα 99.2% ως προς τη διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου<sup>233</sup>. Βεβαίως, η επιβεβαίωση της υστεροσκοπικής διάγνωσης για την ύπαρξη κακοήθειας απαιτεί ιστολογική βιοψία. Σε αυτή την περίπτωση η ευαισθησία και των δύο μεθόδων στη διάγνωση καρκινώματος του ενδομητρίου φτάνει το 100%<sup>234</sup>. Αυτό το αποτέλεσμα ισχυροποιεί τη θέση της συμβατικής υστεροσκόπησης έναντι της διαγνωστικής απόξεσης, καθώς η τελευταία έχει χαμηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα για την αναγνώριση του καρκίνου στο ενδομήτριο (64% και 76% αντίστοιχα)<sup>235,236</sup>.

Η υστεροσκοπική εικόνα του καρκίνου του ενδομητρίου αναδεικνύει συνήθως μία εστιακή αλλοίωση με χαρακτήρες ενδοφυτικού πολυποειδικού μορφώματος με ακανόνιστο σχήμα, πλούσια αγγείωση και ανώμαλες επιφάνειες, σε ποικίλες θέσεις της ενδομητρικής κοιλότητας. Η επιφάνειά του έχει ωχρό ή υπόλευκο χρώμα και δίνει την αίσθηση ζελατινώδους υφής. Δεν αποκλείεται η παρουσία νεκρωτικών εστιών, αλλά και η παρουσία εξαιρετικά εύθρυπτου ιστού που μπορεί να αιμορραγήσει όταν το υστεροσκόπιο έρθει σε επαφή μαζί του<sup>237</sup>.

Καθώς το βάθος διήθησης δεν μπορεί να προσδιοριστεί στη διάρκεια της συμβατικής υστεροσκόπησης, μερική μόνο σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου μπορεί να επιχειρηθεί. Αυτό που μπορεί να δείχθει είναι η προσβολή ή όχι του τραχηλικού αυλού<sup>238</sup>. Εφ' όσον ο τραχηλικός αυλός είναι ελεύθερος διήθησης, το καρκίνωμα ταξινομείται ως FIGO I, σε αντίθετη περίπτωση ως FIGO II.

Το πρόβλημα που προέκυψε σχετικά με τη χρήση της υστεροσκόπησης για τη διάγνωση του καρκίνου στο ενδομήτριο, ήταν ο πιθανολογούμενος κίνδυνος διασποράς των καρκινικών κυττάρων μέσω των ωαγωγών κατά τη διάρκεια της εξέτασης, λόγω της συνεχούς ροής του μέσου διάτασης. Ακόμη πιο σημαντικό ήταν να ξεκαθαριστεί αν η πιθανολογούμενη διασπορά μπορούσε να δυσχεράνει την πρόγνωση.

Κατά καιρούς, διάφορες αναδρομικές μελέτες δημοσιεύονται σχετικά με το παραπάνω ζήτημα. Στο παρεθόν, με τη χρησιμοποίηση διοξειδίου του άνθρακα ως μέσου διάτασης, τα αποτελέσματα έδειχναν ότι η διασπορά καρκινικών κυττάρων ήταν μικρή και δε φαινόταν να επηρεάζει την 5ετή επιβίωση ή το ποσοστό υποτροπής, ειδικά αν πραγματοποιούνταν υπό χαμηλές πιέσεις αερίου<sup>239,240</sup>. Σήμερα, υπάρχει γενικότερη συμφωνία ότι η υστεροσκόπηση με τη χρησιμοποίηση φυσιολογικού ορού ως διατατικού μέσου μπορεί να συμβάλει στη διασπορά καρκινικών κυττάρων στη περιτοναϊκή κοιλότητα<sup>241-243</sup>, μολονότι ορισμένοι ισχυρίζονται ότι η μέθοδος δεν αυξάνει τον κίνδυνο μικρομεταστάσεων περισσότερο από ότι η διαγνωστική απόξεση<sup>244</sup>. Αυτό που δεν έχει πλήρως ξεκαθαριστεί είναι αν η διασπορά επηρεάζει τη συνολική πρόγνωση<sup>245</sup>, μολονότι δε φαίνεται να υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για αυτό. Γι' αυτό το λόγο άλλωστε, στην τελευταία σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου (FIGO 2010) έχει απαλειφθεί πλέον στο στάδιο IIIA η αναφορά για θετική περιτοναϊκή κυτταρολογία.

#### **(vi) Αδενομύωση**

Η αδενομύωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία έκτοπου ενδομητρικού ιστού, που περιλαμβάνει αδένες και στρώμα, εντός των στιβάδων του μυομητρίου<sup>246</sup>. Η κλινική της

εικόνα περιλαμβάνει δυσμηνόρροια ή/και μηνορραγία καθώς το βασικό ενδομήτριο εισδύει ανάμεσα στις υπερπλαστικές λείες μυικές ίνες του μυομητρίου ανάπτυξη έκτοπου ενδομητρικού ιστού, αδένων και κυττάρων του στρώματος, στο μυομήτριο, με συνέπεια την υπερτροφία και την υπερπλασία των λείων μυικών ινών και την ανάπτυξη μυικών εστιών από ενδομητρικό ιστό στο μυομήτριο

Με βάση την ιστολογική κατάταξη της νόσου, διακρίνονται η διάχυτη και η εστιακή (οζώδης) αδеноμύωση. Στην πρώτη περίπτωση, η εισβολή του ενδομητρίου στο μυομήτριο είναι γενική και η μακροσκοπική της εικόνα αποτελείται από κόκκινες/καφέ περιοχές μέσα στο μυομήτριο. Στη δεύτερη περίπτωση, η αλλοίωση έχει τη μορφή περιγεγραμμένου όγκου και χαρακτηρίζεται ως “αδеноμύωμα”<sup>247</sup>. Η αδеноμύωση ταξινομείται επίσης σε επιφανειακή και μη, ανάλογα με το αν η παθολογική εστία απέχει λιγότερο ή περισσότερο από οχτώ χιλιοστά από τη βασική στιβάδα του ενδομητρίου (κριτήρια Benson και Sneed)<sup>248</sup>.

Επί υποψίας αδеноμύωσης, η διαγνωστική υστεροσκόπηση μπορεί να προσφέρει στοιχεία για τη διάγνωση, χωρίς όμως να είναι παθογνωμονικά. Η υστεροσκόπηση αποκαλύπτει την παρουσία ανεπαίσθητων αλλοιώσεων, όπως είναι οι υπεργέρσεις του ενδομητρίου, η «εικόνα φράουλας», οι πετέχειες, η διάχυτη υπεραγγείωση και οι αιμορραγικές αλλοιώσεις με κυστική εκφύλιση<sup>249</sup>. Κατά τη μορφομετρική ανάλυση του ενδομητρίου σε περιπτώσεις αδеноμύωσης παρατηρείται αύξηση της συνολικής επιφάνειας και του αριθμού των αγγείων στην παραγωγική και στην εκκριτική φάση του κύκλου<sup>250</sup>. Σε εστιακή νόσο, η παρουσία ευμεγέθων κύστεων αποτελεί ισχυρή διαγνωστική ένδειξη για την παρουσία αδеноμυωτικής αλλοίωσης<sup>251</sup>.

Η υστεροσκόπηση αδυνατεί να παράσχει παθογνωμονικά στοιχεία για τη διάγνωση της αδеноμύωσης, παρέχει όμως σημαντικές πληροφορίες, ικανές να οδηγήσουν στη διάγνωση της νόσου. Κάποια από τα πιο ειδικά σημεία είναι: το ανώμαλο ενδομήτριο, που συνοδεύεται από την παρουσία εκκολπωμάτων, η απουσία της τυπικής αρχιτεκτονικής του μυομητρίου, όπως προκύπτει κατά την εξάχνωση του ενδομητρίου, η παρουσία αδеноμυώματος, όπως και το ανώμαλο υποενδομητριακό μυομήτριο, με έντονα τα στοιχεία της ίνωσης και της εκφύλισης. Επιπλέον, πολλές φορές, παρατηρείται εικόνα φράουλας, πετέχειες, υπεραγγείωση και κυστικές αιμορραγικές αλλοιώσεις. Εκτός από την άμεση επισκόπηση της ενδομητρικής κοιλότητας, η υστεροσκόπηση προσφέρει και τη δυνατότητα λήψης βιοψιών από μεμονωμένες περιοχές του ενδομητρίου/μυομητρίου (Punch biopsies), ή από ολόκληρη την έκταση της κοιλότητας, (χρήση ηλεκτροδιαθερμίας). Προκειμένου η αφαίρεση να ικανοποιεί τα παθολογοανατομικά κριτήρια των Benson και Sneed, θα πρέπει το βάθος της να κυμαίνεται από 1,5 ως 3 εκατοστά.

#### **(vi) Ενδοτραχηλικοί πολύποδες**

Πρόκειται για καλοήθεις όγκους του τραχηλικού αυλού, με υστεροσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά του ενδομητρικού πολύποδα. Αποτελούν το 4-10% των αλλοιώσεων στον τράχηλο<sup>251</sup>. Εντοπίζονται στο 2-5% του γενικού πληθυσμού, συνηθέστερα στις μετεμμηνοπαυσιακές ηλικίες ή στις γυναίκες που έχουν γεννήσει. Στο 25% των περιπτώσεων υπάρχει ταυτόχρονη παρουσία ενδομητρικού πολύποδα<sup>252</sup>. Η διαφορική τους διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο με διαγνωστική υστεροσκόπηση, η οποία θα εντοπίσει την περιοχή από την οποία εξορμάται το μόρφωμα<sup>252</sup>.

#### **4.1.2 Διερεύνηση υπογονιμότητας**

Οι ανωμαλίες της ενδομητρικής κοιλότητας αποτελούν αίτιο υπογονιμότητας στο 10% των περιπτώσεων, ενώ η παρουσία ανώμαλων ευρημάτων χαρακτηρίζει περίπου το 50% των περιπτώσεων με υποτροπιάζουσες αποτυχίες εμφύτευσης<sup>253</sup>. Η υστεροσκόπηση χρησιμεύει για την επιβεβαίωση των παθολογικών ευρημάτων που προέρχονται από την υστεροσαλπιγγογραφία, την υδρουπερηχογραφία και τη διακολπική υπερηχογραφία και είναι υπό διαρκή αξιολόγηση, συμβάλλοντας –όπου αυτό είναι δυνατό- και στη θεραπεία τους<sup>254-256</sup>. Η Ευρωπαϊκή Εταιρία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας την αποδέχεται και επισήμως ως χρήσιμο καθημερινό εργαλείο για τους προαναφερθέντες λόγους<sup>257</sup>. Από την άλλη πλευρά, το ινστιτούτο NICE συνιστά να περιορίζεται η χρήση της υστεροσκόπησης μόνο όπου υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ύπαρξης ενδομητρικής παθολογίας<sup>258</sup>.

Το σημαντικό γεγονός είναι πως υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος κλινικών δεδομένων που ενισχύει την άποψη ότι η υστεροσκόπηση πρέπει να γίνει «ο χρυσός κανόνας» στη διαγνωστική προσπέλαση της ενδομητρικής κοιλότητας σε περιπτώσεις υπογονιμότητας<sup>259</sup>, καθώς η ανεύρεση παθολογίας στον τραχηλικό αυλό και την κοιλότητα του ενδομητρίου οδηγεί στη θεραπεία της. Ακόμη, φαίνεται ότι σε υπογόνιμες ασθενείς χωρίς άλλη παθολογία, στις οποίες είχε διαγνωστεί υπερηχογραφικώς η παρουσία ενδομητρικού πολύποδα με μέση διάμετρο 16 χιλιοστά, η υστεροσκοπική πολυπεκτομή διπλασίασε το ποσοστό επιτυχίας της επακόλουθης, μέσα σε τρεις μήνες, IUI<sup>260</sup>. Ακόμη περισσότερο, επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η υστεροσκόπηση γυναικών που πρόκειται να υποβληθούν σε IVF οδηγεί σε αύξηση του ποσοστού επιτυχίας της IVF, ακόμη και αν δεν ανευρεθεί ενδομήτρια παθολογία<sup>261</sup>. Σε γυναίκες με ιστορικό δύο αποτυχημένων εμφυτεύσεων που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση ανευρέθηκε ενδομήτρια παθολογία σε ποσοστό 37%. Κατά την αμέσως επόμενη προσπάθεια IVF, το ποσοστό κλινικής κύησης της ομάδας των γυναικών που υποβλήθηκε σε υστεροσκόπηση και της ομάδας ελέγχου ήταν 35% και 25% αντίστοιχα. Το ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης ήταν 29% και 22% αντίστοιχα<sup>262</sup>. Επιπλέον, η εισαγωγή του υστεροσκοπίου κατά τη διαδικασία που προηγήθηκε κατέστησε ευκολότερη, από τεχνικής

άποψης, την εμβρυομεταφορά<sup>261</sup>, ενώ υπό συζήτηση είναι η πιθανολογούμενη ευεργετική επίδραση της ιστικής βλάβης, καθώς και των κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων που προκαλεί η φλεγμονώδης αντίδραση του τραχηλικού αυλού και της ενδομητρικής κοιλότητας κατά την εισαγωγή του υστεροσκοπίου, ως προς τη βελτίωση των πιθανότων εμφύτευσης<sup>263-267</sup>.

#### **4.1.3 Στεροποίηση**

Η δυνατότητα υστεροσκοπικής στεροποίησης έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή επώδυνων επεμβάσεων, τη μείωση της νοσηρότητας και την ελαχιστοποίηση του χρόνου αποθεραπείας<sup>268</sup>. Η επέμβαση συνίσταται στην τοποθέτηση ειδικών μικροενθεμάτων ελαστικής υφής μέσα στα σαλπγγικά στόμια, με σκοπό να επάγουν τη δημιουργία ενδοσαλπγγικών συμφύσεων. Προς το παρόν, τα μικροενθέματα είναι δύο ειδών<sup>269,270</sup> και η χρησιμοποίησή τους έχει εγκριθεί από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων. Η 5ετής μελέτη τους έχει δείξει ότι η στεροποίηση είναι μη αντιστρεπτή και έχει πολύ υψηλό ποσοστό επιτυχίας (100% και 98.4% αντίστοιχα).

Η επιτυχημένη τοποθέτηση ανέρχεται στο 96.7% των περιπτώσεων<sup>268</sup>. Σε αυτό συμβάλλουν τα εξής: α) καλή εικόνα των σαλπγγικών στομίων, β) τοποθέτηση κατά την παραγωγική φάση του κύκλου, γ) προεγχειρητική χορήγηση μη στεροειδών αναλγητικών<sup>271</sup>.

Η επιβεβαίωση της απόφραξης των σαλπγγικών στομίων γίνεται μετά από τρεις μήνες, με τη βοήθεια της υστεροσαλπγγιογραφίας, ενώ η 2-D ή 3-D υδρουπερηχογραφία έχει χρησιμοποιηθεί για τον ίδιο σκοπό, αλλά όχι τόσο συχνά<sup>272-274</sup>.

#### **4.1.4 Αφαίρεση ξένων σωμάτων**

Η απομάκρυνση ξένων σωμάτων από τον τραχηλικό αυλό και την ενδομητρική κοιλότητα είναι απαραίτητη, καθώς ενδεχόμενη παραμονή τους αυξάνει τον κίνδυνο για αιμορραγία, πυελικό άλγος, μικροβιακή λοίμωξη, αμηνόρροια και υπογονιμότητα<sup>275</sup>. Κατά το παρελθόν, για την απομάκρυνση των ξένων σωμάτων έχουν χρησιμοποιηθεί λαβίδες βιοψίας, ξέστρα, σπογγολαβίδες κλπ, με αυξημένη πιθανότητα αποτυχίας, λόγω «τυφλής» προσπάθειας, αλλά και κίνδυνο για περαιτέρω βλάβες των ιστών της περιοχής, λόγω αδέξιων χειρισμών.

Αντιθέτως, η παραπάνω διαδικασία πρέπει να πραγματοποιείται με τη βοήθεια υστεροσκοπίου. Έτσι διασφαλίζεται υψηλή αποτελεσματικότητα στην απομάκρυνση ξένων σωμάτων, όπως ενδομητρικά σπειράματα<sup>276</sup>, υπολείμματα εγκυμοσύνης<sup>277</sup>, γάζες/μη απορροφήσιμα ράμματα (μετά από επεμβάσεις στον τράχηλο και τη μήτρα)<sup>278</sup> από τον τραχηλικό αυλό και την ενδομητρική κοιλότητα.

#### 4.1.5 Αντιμετώπιση ενδομητρικών συμφύσεων

Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση των ενδομητρικών συμφύσεων είναι η υστεροσκόπηση. Συνήθως η δημιουργία τους είναι απότοκος αποξέσεων ιδίως μετά από τοκετό ή ενδομητρικών λοιμώξεων. Μετά από διακοπή της κύησης συνήθως οι συμφύσεις εμφανίζονται στην περιοχή του έσω τραχηλικού στομίου και στην περιοχή του ισθμού της μήτρας. Σπανιότερα δημιουργούνται κατόπιν καισαρικής τομής σε περιπτώσεις συμφυτικού πλακούντα, μεγάλης αιμορραγίας, επέκτασης της τομής ή λοίμωξης. Λιγότερο συχνή είναι η εμφάνισή τους κατόπιν χειρουργείων όπου διανοίγεται η ενδομητρική κοιλότητα.

Οι συμφύσεις συνήθως προκαλούν δυσμηνόρροια, ελάττωση της ποσότητας του αίματος στην εμμηνορρυσία ακόμα και αμηνόρροια, υπογονιμότητα και καθ' ἑξίν εκτρώσεις. Η ταξινόμησή τους στηρίζεται στην έκταση που καταλαμβάνουν και έγινε από το Hysteroscopy Training Centre, ενώ υιοθετήθηκε από την European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE).

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

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

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

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

**Σύνδρομο Asherman:** Οι ενδομητρικές συμφύσεις που δημιουργούνται κατόπιν κύσεως και συνοδεύονται από αμηνόρροια περιγράφηκαν πρώτη φορά από τον καθηγητή Asherman το 1948.

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

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

Η θεραπεία των συμφύσεων σταδίου IV και V πρέπει να γίνεται με υστεροσκόπιο 3 mm, με επεμβατικό χιτώνα 5,5-6,5 mm, ευρείας γωνίας 30<sup>0</sup>, συνεχόμενης ροής, με ταυτόχρονο λαπαροσκοπικό και υπερηχογραφικό έλεγχο. Laser και Resectoscopes πρέπει να αποφεύγονται για τον κίνδυνο διάτρησης του τοιχώματος της μήτρας.

#### **4.1.6 Παρακολούθηση ενδομητρίου σε ασθενείς που λαμβάνουν Ταμοξιφένη**

Η Ταμοξιφένη είναι μη στεροειδής εκλεκτικός ανταγωνιστής οιστρογόνου στα κύτταρα του μάζικου αδένου. Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας και χημειοπροφύλαξης των ασθενών με καρκίνο μαστού, το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται με μεγάλη επιτυχία στις περιπτώσεις με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, ειδικά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η Ταμοξιφένη δρα ως οιστρογονικός αγωνιστής στα κύτταρα του ενδοτράχηλου και του ενδομητρίου, γι αυτό η μακροχρόνια χρήση της μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση παθολογικών αλλαγών στις περιοχές αυτές, πχ εμφάνιση ενδομητρικών ή ενδοτραχηλικών πολυπόδων, ατροφίας ή πάχυνσης του ενδομητρίου, αγγειακές αλλαγές<sup>279</sup>. Οι γυναίκες που εμφανίζουν τέτοιες αλλοιώσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του ενδομητρίου<sup>280</sup>.

Είναι φανερό λοιπόν ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με Ταμοξιφένη πρέπει να ελέγχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα σχήματα προληπτικού ελέγχου που βασίζονται στη χρησιμοποίηση της διακολπικής υπερηχογραφίας. Η αξία της χρήσης του διακολπικού υπέρηχου έχει αποδειχθεί από διάφορες μελέτες<sup>281,282</sup>. Είναι επίσης γνωστό ότι η διακολπική υπερηχογραφία χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό ψευδώς θετικών ευρημάτων<sup>283</sup>.

Στο πλαίσιο του προληπτικού ελέγχου των ασθενών που λαμβάνουν Ταμοξιφένη, η διαγνωστική υστεροσκόπηση μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο.

#### **4.1.7 Μελέτη φυσιολογικού ενδομητρίου για ερευνητικούς σκοπούς**

Ένα λεπτομερές ιστορικό, ο λεπτομερής εργαστηριακός έλεγχος και το test κήσεως πρέπει να είναι το πρώτο βήμα για αποκλεισμό παθήσεων που είναι ικανές να προκαλέσουν μητρορραγία (ηλικία, διαίτα, έντονη σωματική άσκηση, stress, παχυσαρκία, δυσκρασίες του αίματος, διαταραχές πήκτικότητας, χρόνιες παθήσεις ήπατος και νεφρών, ενδοκρινοπάθειες,

ορμονική κατάσταση, λήψη φαρμακευτικής αγωγής με αντισυλληπτικά, ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ηρεμιστικά, ταμοξιφένη). Με την κλινική εξέταση πρέπει να εκτιμηθούν το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου, η γαλακτόρροια, η υπερτρίχωση και η θυρεοειδική λειτουργία. Εφ' όσον οι εξετάσεις αποβούν αρνητικές δομικές ανωμαλίες μπορεί να ευθύνονται για την μητρορραγία και θα πρέπει να γίνουν γυναικολογική εξέταση, υπέρηχος και υστεροσκόπηση.

#### 4.2 Αντενδείξεις υστεροσκόπησης

Οι σημαντικότερες αντενδείξεις για την υστεροσκόπηση είναι οι ακόλουθες:

(i) Κύηση, επειδή είναι υπαρκτός ο κίνδυνος ρήξης των υμένων, καθώς και η αποκόλληση του πλακούντα εξαιτίας της διάχυσης του διατατικού μέσου μεταξύ αυτού και της μήτρας<sup>284</sup>. Η αφαίρεση ξένου σώματος, πχ ενός σπειράματος, από εγκύμονα μήτρα είναι δυνατή, αλλά έχει πολλές πιθανότητες να καταλήξει σε απώλεια του κυήματος λόγω των ανωτέρω<sup>285</sup>.

(ii) Υποψία για κακοήθεια στον τράχηλο, λόγω πιθανότητας διασποράς των καρκινικών κυττάρων προς την ενδομητρική κοιλότητα<sup>285</sup>.

(iii) Πρόσφατη ή ενεργός ενδομήτρια ή πυελική φλεγμονή, λόγω του κινδύνου εξάπλωσης της φλεγμονής είτε στην περιτοναϊκή κοιλότητα, (περιτονίτιδα), είτε στη συστηματική κυκλοφορία (σηψαιμία)<sup>286</sup>. Αυτό ισχύει και στην περίπτωση ύπαρξης ενεργού ερπητικής φλεγμονής στο κατώτερο γεννητικό σύστημα<sup>284</sup>. Επίσης, η εξάπλωση μίας φλεγμονής του κατώτερου γεννητικού συστήματος προς την ενδομητρική κοιλότητα αυξάνει τον κίνδυνο πιθανής διάτρησης της μήτρας κατά την υστεροσκόπηση<sup>287</sup>.

(iv) Πρόσφατη διάτρηση μήτρας. Στην περίπτωση αυτή υστεροσκόπηση μπορεί να γίνει τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διάτρηση<sup>286</sup>.

(v) Ενεργός αιμορραγία της μήτρας, καθώς η υστεροσκοπική εκτίμηση δεν μπορεί να είναι αξιόπιστη λόγω αδυναμίας ολοκληρωμένης διερεύνησης της ενδομητρικής κοιλότητας<sup>284</sup>.

Εκτός από τις προαναφερθείσες αντενδείξεις, η υστεροσκοπική προσπέλαση θα πρέπει να πραγματοποιείται με πολύ μεγάλη προσοχή και μόνο από πολύ έμπειρο υστεροσκόπο στην περίπτωση που η ενδομητρική κοιλότητα έχει πυκνές συμφύσεις ή όταν ο τράχηλος εμφανίζει εκσεσημασμένη στένωση ή σύμπτυξη, λόγω του κινδύνου τραυματισμού ή διάτρησης<sup>286</sup>. Τέλος, σχετική αντένδειξη αποτελεί το μέγεθος της ενδομητρικής κοιλότητας. Αν το μήκος



της είναι πάνω από 10 εκατοστά, υπάρχει η πιθανότητα να μην είναι εύκολη η διάτασή της μέσα σε λογικό χρονικό διάστημα, γεγονός που αυξάνει τη χρονική διάρκεια της υστεροσκόπησης, αλλά και την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών<sup>288</sup>.

### **4.3 Επιπλοκές υστεροσκόπησης**

#### **4.3.1 Διάτρηση της μήτρας**

Πρόκειται για δυνητικά σοβαρή επιπλοκή, καθώς η εισαγωγή του υστεροσκοπίου στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιπλοκές, όπως είναι ο τραυματισμός ενδοπεριτοναϊκών ανατομικών δομών (πχ έντερο, επίπλουν, μεγάλα αγγεία). Η συχνότητα της επιπλοκής κυμαίνεται γύρω στο 1.1%<sup>277</sup>.

Γίνεται φανερό ότι η τεχνική που χρησιμοποιείται έχει άμεση σχέση με την εμφάνιση της επιπλοκής αυτής, καθώς το 50% περίπου των περιστατικών συμβαίνουν κατά τη διαστολή του τραχήλου σχετίζονται με την αντικανονική χρήση του υστεροσκοπίου. Το υπόλοιπο 50% εμφανίζεται κατά τη διαστολή του τραχήλου. Η επιπλοκή αυτή φαίνεται ότι είναι πιο συχνή στην επεμβατική υστεροσκόπηση και είναι άμεσα συνδεδεμένη με την εμπειρία του υστεροσκόπου και τις τεχνικές του δεξιότητας<sup>289</sup>. Ανάμεσα στις υστεροσκοπικές επεμβάσεις, αυτές που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο διάτρησης είναι η υστεροσκοπική συμφυσιόλυση, η υστεροσκοπική αφαίρεση ξένων σωμάτων, καθώς και η υστεροσκοπική αφαίρεση του ενδομητρίου (TCRE)<sup>289</sup>. Ο κίνδυνος είναι σημαντικά χαμηλότερος στη διάρκεια υστεροσκοπικής ινομυωματαεκτομής, υστεροσκοπικής πολυπεκτομής, καθώς και υστεροσκοπικής εκτομής ενδομήτριου διαφράγματος<sup>289</sup>.

#### **4.3.2 Αιμορραγία**

Ο συνολικός κίνδυνος σημαντικής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια υστεροσκόπησης<sup>289</sup> είναι χαμηλός (περίπου 3 %) και εξαρτάται από το είδος της υστεροσκοπικής διαδικασίας<sup>290</sup>. Όπως και για τη διάτρηση της μήτρας, είναι υψηλότερος σε περιπτώσεις υστεροσκοπικής συμφυσιόλυσης, συγκριτικά με πολυπεκτομή ή ινομυωματαεκτομή<sup>291</sup>. Οι διάφοροι τρόποι αντιμετώπισης της αιμορραγίας περιλαμβάνουν την τοπική χρήση αγγειοσυσπαστικών ουσιών (πχ βαζοπρεσσίνη) και τη χρησιμοποίηση ηλεκτροδιαθερμίας. Μολονότι ειδικά η χρήση διπολικής διαθερμίας συνέβαλε στην ελαχιστοποίηση αυτής της επιπλοκής, σε περιπτώσεις εμμένουσας σοβαρής αιμορραγίας συνιστάται η τοποθέτηση καθετήρα Foley με 10-30 ml υγρού εντός της ενδομητρικής κοιλότητας και η διατήρησή του για 12-24 ώρες<sup>290</sup>. Η καταφυγή στην υστερεκτομή για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας είναι εξαιρετικά σπάνια<sup>292</sup>.

#### **4.3.3 Υπερφόρτωση με υγρά**

Οι βασικοί παράγοντες που σχετίζονται με αυτή την επιπλοκή είναι: ο τύπος και η διάρκεια της υστεροσκοπικής διαδικασίας, το βάθος της εκτομής, καθώς και το επίπεδο στο οποίο διατηρείται η ενδομήτρια πίεση κατά τη διάρκεια της διαδικασίας<sup>292</sup>. Όταν το ενδομήτριο είναι τραυματισμένο για οποιονδήποτε λόγο, ο κίνδυνος της υπερφόρτωσης είναι πιο σημαντικός κατά τη διάρκεια επεμβατικών διαδικασιών όπως πχ η ινομυωματεκτομή και η διαφραγματεκτομή. Το ίδιο ισχύει όταν η διάρκεια της διαδικασίας υπερβαίνει τα 60 λεπτά<sup>277</sup>. Πάντως, πρέπει να σημειωθεί ότι η διαδεδομένη χρησιμοποίηση του φυσιολογικού ορού ως μέσου διάτασης έχει συμβάλει στη δραστική μείωση εμφάνισης της επιπλοκής αυτής.

#### **4.3.4 Πνευμονική εμβολή**

Πρόκειται για την πιο σοβαρή επιπλοκή κατά τη διάρκεια υστεροκόπησης στην οποία χρησιμοποιείται το διοξείδιο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>) ως μέσο διάτασης. Γι αυτό το λόγο έχει προταθεί η αποφυγή χρησιμοποίησης του διοξειδίου του άνθρακα ως διατατικού μέσου στις επεμβατικές υστεροσκοπήσεις, καθώς η ενδαγγείωσή του μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση αυτής της επιπλοκής<sup>292</sup>. Πάντως, αν χρησιμοποιηθεί, είναι απαραίτητο να διατηρηθεί η πίεση του αερίου κάτω από 100 ml Hg, η ροή του κάτω από 100 mL/min και η πίεση στην ενδομητρική κοιλότητα κάτω από 100 ml Hg<sup>293</sup>.

Τα μέτρα προφύλαξης για την αποφυγή της πνευμονικής εμβολής περιλαμβάνουν τη διαρκή παρακολούθηση της μέσης αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας, των αερίων του αίματος, καθώς και των πιέσεων του παρεχόμενου αερίου και της ενδομητρικής κοιλότητας. Σε περίπτωση σοβαρής διαταραχής των ζωτικών σημείων είναι απαραίτητη η διακοπή της διαδικασίας, η συνεχής παρακολούθηση της ασθενούς σε μονάδα αυξημένης φροντίδας και η προετοιμασία για πιθανή διασωλήνωση, χρήση αντιπηκτικής αγωγής, καθώς και εφαρμογή καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης<sup>294</sup>.

#### **4.3.5 Υπονατρίαμια**

Μολονότι η καθιέρωση του φυσιολογικού ορού ως μέσου διάτασης της ενδομητρικής κοιλότητας ελαχιστοποίησε τη συχνότητα εμφάνισης ηλεκτρολυτικών διαταραχών, εντούτοις δεν είναι απίθανη η διαμόρφωση ενός υποοσμωτικού περιβάλλοντος και η εμφάνιση υπονατρίαμιας κατά τη διάρκεια διαδικασιών που περιλαμβάνουν εκτεταμένη βλάβη του ενδομητρίου (πχ ινομυωματεκτομή)<sup>295,296</sup>. Για αυτό το λόγο, όταν η υστεροσκοπική διαδικασία είναι χρονοβόρα απαιτείται η συστηματική παρακολούθηση του ηλεκτρολυτικού προφίλ της ασθενούς.

#### 4.3.6 Λιγότερο συχνές επιπλοκές

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί επιπλοκές που δεν εμφανίζονται τόσο συχνά ώστε να χαρακτηρίζονται ως “συνηθισμένες”. Αυτές οι επιπλοκές εμφανίζονται ως επί το πλείστον κατά τη διάρκεια επεμβατικών υστεροσκοπήσεων ή στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο και είναι κυρίως ιατρογενείς. Οι πιο χαρακτηριστικές περιλαμβάνουν τρώση του εντέρου ως αποτέλεσμα θερμικής βλάβης κατά τη διάρκεια εκτομής<sup>297</sup>, καθώς και απόφραξη του κατά τη διάρκεια στείρωσης των σαλπίνγων<sup>298</sup>. Κατά τη διάρκεια θερμικής καταστροφής του ενδομητρίου έχει αναφερθεί θερμική βλάβη και του κόλπου<sup>299</sup>.

Επίσης, μολονότι σε γενικές γραμμές ο κίνδυνος λοίμωξης εξαιτίας επεμβατικής υστεροσκόπησης είναι εξαιρετικά χαμηλός (της τάξης του 0.85% για ενδομήτριες λοιμώξεις και 0.57% για ουρολοιμώξεις<sup>300</sup>, η διαδικασία έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση σαλπινγγοθητικού αποστήματος<sup>301</sup>, επιπολής θρομβοφλεβίτιδας των πέριξ της ηβικής περιοχής φλεβών<sup>302</sup>, καθώς και συνδρόμου κοιλιακού διαμερίσματος (μετά από υστεροσκοπική συμφυσίολυση)<sup>303</sup>. Τέλος, έχει περιγραφεί η εκδήλωση θανατηφόρου τοξικού σοκ μετά από αφαίρεση του ενδομητρίου με ρεζεκτοσκόπιο<sup>304</sup>.

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει περιγραφεί ακόμη και ρήξη μήτρας μετά από επεμβατική υστεροσκόπηση, σε χρονικό ορίζοντα που εκτείνεται από 1 ως 60 μήνες. Οι επεμβάσεις που έχουν κυρίως ενοχοποιηθεί για τη ρήξη της μήτρας είναι η υστεροσκοπική μητροπλαστική και η εκτεταμένη συμφυσίολυση, ειδικά με τη χρήση μονοπολικής διαθερμίας<sup>305</sup>.

Όσο για τη διαγνωστική υστεροσκόπηση, έχει επίσης συνδεθεί με διάφορες όχι συχνές επιπλοκές, όπως η διάτρηση της ουροδόχου κύστης<sup>306</sup>, η πυρεξία με ρίγος<sup>307</sup>, η εμφάνιση υδροσάλπιγγας<sup>308</sup>. Τέλος, έχει περιγραφεί ακόμη και η εμφάνιση αιμολυτικής κρίσης σε μία γυναίκα που είχε έλλειψη του ενζύμου G-6PD και υποβλήθηκε σε διαγνωστική υστεροσκόπηση με υστεροσκόπιο που είχε αποστειρωθεί με χρησιμοποίηση φαινόλης και γλουταραλδεύδης<sup>309</sup>.

#### 4.4 Περιορισμοί της συμβατικής υστεροσκόπησης

Η υστεροσκόπηση έχει καταλάβει με την αξία της μία περίοπτη θέση στη διαγνωστική και θεραπευτική προσπέλαση της ενδομήτριας παθολογίας. Κανέναν πλέον δεν αμφισβητεί την υψηλή της διαγνωστική ακρίβεια κατά τη διερεύνηση του ενδοτραχήλου και της ενδομητρικής κοιλότητας: με χαρακτηριστική ευκολία παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τη δομή και τα χαρακτηριστικά των υπό εξέταση περιοχών, συμπληρώνοντας την προσπάθεια του κλινικού γιατρού να καταλήξει σε συγκεκριμένο συμπέρασμα. Ειδικά στην περίπτωση της διαγνωστικής υστεροσκόπησης το κόστος είναι χαμηλό, λόγω του ότι δεν υπάρχει ανάγκη για επιπρόσθετο εξοπλισμό εκτός από το υστεροσκόπιο, αλλά ούτε και για φαρμακευτική

αγωγή, βοηθητικό προσωπικό ή δέσμευση χειρουργικής αίθουσας. Η χρονική διάρκεια της εξέτασης είναι συγκρίσιμη με αυτή ενός διακολπικού υπερηχογραφήματος<sup>310</sup>. Στα θετικά της μεθόδου προστίθεται η δυνατότητα σύγχρονης διάγνωσης και θεραπείας της ενδομήτριας παθολογίας (“See and Treat”), αλλά και η επιλογή λήψης κατευθυνόμενων βιοψιών από τον ενδοτραχήλο και το ενδομήτριο.

Όλα τα προαναφερθέντα πλεονεκτήματα της υστεροσκόπησης κάνουν πολλούς θιασώτες της να την υποστηρίζουν ως μέθοδο πρώτης γραμμής, στο πλαίσιο της διάγνωσης και θεραπείας της ενδομήτριας παθολογίας. Όμως, η εγκυρότητα της συμβατικής υστεροσκόπησης σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με την εμπειρία του υστεροσκόπου. Ο υστεροσκόπος βασίζεται στην υποκειμενική του αντίληψη για να θέσει τη διάγνωση, καθώς και για να επιλέξει και να εφαρμόσει την κατάλληλη θεραπεία.

Μία σειρά από αναπάντητα, προς το παρόν, ερωτήματα αναδεικνύουν αυτό το μειονέκτημα, θέτοντας την εξέταση στις πραγματικές της διαστάσεις. Στους περιορισμούς της συμβατικής υστεροσκόπησης περιλαμβάνονται:

- (i) Η δυσκολία ακριβούς διάγνωσης εστιακών (προ-)νεοπλαστικών αλλοιώσεων, σε έδαφος δυσλειτουργικού ενδομητρίου
- (ii) Η δυσκολία εκτίμησης της νεοαγγείωσης, τόσο στις διάφορες φάσεις του φυσιολογικού κύκλου, όσο και σε διάφορες περιπτώσεις ενδομήτριας παθολογίας (καλοήθους-κακοήθους). Η χαρτογράφηση της αγγείωσης του ενδομητρίου και η αναγνώριση επαναλαμβανόμενων αγγειακών χαρακτηριστικών/μοτίβων, που συνδέονται με στατιστικά επιβεβαιωμένο τρόπο με την ενδομήτρια παθολογία, εκτιμάται ότι θα συμβάλλει στην πρόωμη διάγνωσή τους
- (iii) Η δυσκολία ακριβούς εκτίμησης του βαθμού εισβολής σε περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου
- (iv) Η δυσκολία διάγνωσης των άτυπων χαρακτηριστικών της αδενομύωσης
- (v) Η δυσκολία ακριβούς προσδιορισμού του ενδοτοιχωματικού τμήματος των μη μισχωτών υποβλεννογόνιων ινομυωμάτων
- (vi) Η δυσκολία αξιολόγησης, παθοφυσιολογικής ερμηνείας και κλινικής συσχέτισης των αλλοιώσεων που συνήθως χαρακτηρίζονται ως “ανεπαίσθητες”. Σε αυτές περιλαμβάνονται η μικροπολυποδίαση του ενδοτραχήλου και του ενδομητρίου, η “εικόνα φράουλας” και τα μικροεπάρματα του ενδομητρίου.

Οι παραπάνω περιορισμοί της συμβατικής υστεροσκόπησης καταδεικνύουν τις αδυναμίες της μεθόδου, αλλά ταυτόχρονα αναδεικνύουν τις προκλήσεις στις οποίες οφείλει να απαντήσει η υστεροσκοπική κοινότητα.

## **5. ΑΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ**

### **5.1 Βιοψία ενδομητρίου**

Είναι μία πολύ συχνή διαγνωστική τεχνική λήψης υλικού από την ενδομητρική κοιλότητα. Εφαρμόζεται σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου και, πολύ συχνά, παρέχει αρκετές πληροφορίες για την επίλυση διαγνωστικών προβλημάτων που αφορούν στην παθολογία του ενδομητρίου. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι το ποσοστό ικανοποιητικών δειγμάτων από ενδομήτρια βιοψία αγγίζει ακόμη και το 90-100%<sup>311,312</sup>, με πιθανές εξαιρέσεις τη διάγνωση πολυπόδων και λειομυωμάτων<sup>313</sup>. Με δεδομένο ότι η τεχνική αυτή είναι φθηνότερη, πιο ασφαλής, πιο γρήγορη και εξίσου υψηλής διαγνωστικής αξίας με τη διαγνωστική απόξεση, πολλές μελέτες τη θεωρούν ισότιμη με αυτή<sup>314</sup>.

### **5.2 Διακολπικό υπερηχογράφημα**

Μπορεί να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την ενδομητρική κοιλότητα, αλλά και το τοίχωμα της μήτρας<sup>189</sup>. Μπορεί να αναδειξεί την παρουσία πολύποδα ή λειομώματος, καθώς και να σχολιάσει τη σχετική τους χωροταξία<sup>189,315</sup>. Το διακολπικό υπερηχογράφημα έχει ιδιαίτερη αξία όταν ελέγχει το πάχος και τη μορφολογία του ενδομητρίου, καθώς μπορεί να αντιστοιχήσει στην αντίστοιχη φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου σε ποσοστό που φτάνει το 93%<sup>316</sup>. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό τεστ όταν από την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση υπάρχει υποψία ανατομικών ανωμαλιών τόσο στη μήτρα όσο και στις ωοθήκες<sup>316</sup>.

### **5.3 Υστεροσαλπιγγογραφία**

Πρόκειται για μία από τις βασικές εξετάσεις στο πλαίσιο της διαγνωστικής προσπέλασης πριν από τη χειρουργική αντιμετώπιση των πυελικών αιτίων της υπογονιμότητας. Προσφέρει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το σχήμα της ενδομητρικής κοιλότητας και τη βατότητα των ωαγωγών. Οι πληροφορίες αυτές μπορούν να αξιοποιηθούν σε συνδυασμό με τα ενδοσκοπικά ευρήματα (λαπαροσκοπικά, υστεροσκοπικά).

### **5.4 Διακολπική υπερηχοϋστερογραφία**

Πρόκειται για μέθοδο υπερηχογραφικής απεικόνισης της ενδομητρικής κοιλότητας μετά από έγχυση μικρής ποσότητας φυσιολογικού ορού μέσα σε αυτή. Με τη βοήθεια του φυσιολογικού ορού ενισχύεται η υπερηχογραφική αντίθεση, με αποτέλεσμα να είναι

ευκολότερη η εντόπιση παθολογικών οντοτήτων όπως πολύποδες, ινομυώματα, υπερπλασία ενδομητρίου, αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου κά<sup>208</sup>. Η ευαισθησία της, αλλά και η ειδικότητα της μεθόδου είναι πολύ υψηλές (>90% και >80% αντίστοιχα)<sup>317</sup>, αυξάνοντας τη θετική και αρνητική προγνωστική της αξία (>95% και >80% αντίστοιχα). Για πολλούς αποτελεί τη δεύτερη γραμμή διαγνωστικής προσπέλασης της ενδομήτριας παθολογίας, αν δε δοθούν πειστικές απαντήσεις από το διακολπικό υπερηχογράφημα και πριν χρησιμοποιηθεί η διαγνωστική υστεροσκόπηση.

### **5.5 Μαγνητική Τομογραφία**

Η Μαγνητική τομογραφία αποτελεί μία από τις διαγνωστικές επιλογές πρώτης γραμμής όταν υπάρχει υποψία νεοπλασίας στο ενδομήτριο. Χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του βαθμού διήθησης του μυομητρίου, αλλά και του βαθμού συμμετοχής του τραχήλου, καθώς πρόκειται για σημαντικές πληροφορίες που επηρεάζουν τη συνολική επιβίωση της ασθενούς<sup>317</sup>. Χαρακτηρίζεται από υψηλή ειδικότητα<sup>318</sup>, έχοντας τη δυνατότητα να διαγνώσει την παρουσία καρκινικής αλλοίωσης σε ποσοστά της τάξης του 82%, αλλά και τη διακριτική ικανότητα να χαρακτηρίσει μία αλλοίωση ως επιφανειακή ή εν τω βάθει σε ποσοστά της τάξης του 85%<sup>319</sup>. Σε ορισμένες μελέτες παρουσιάζεται να έχει χαμηλή ευαισθησία (50.6%) και χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια (62.5%), όταν η ενδομητρική παθολογία έχει χαρακτηριστικά πολυποειδούς όγκου ή όταν η ζώνη ανάμεσα στο μυομήτριο και το ενδομήτριο δεν είναι ευδιάκριτη<sup>320</sup>. Επίσης, η μαγνητική τομογραφία συνεισφέρει στην αξιολόγηση πιθανής λεμφαδενικής προσβολής<sup>321,322</sup>.

Σε σχέση με την καλοήγη ενδομητρική παθολογία, η μαγνητική τομογραφία προσφέρει σημαντικές πληροφορίες στη διαγνωστική προσέγγιση της αδενομύωσης, αναδεικνύοντας τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της και τις διαφοροποιήσεις της από άλλες, καλοήθειες ή κακοήθειες, παθήσεις του ενδομητρίου (πχ λειομύωματα, καρκίνο ενδομητρίου, σάρκωμα στρώματος ενδομητρίου, μεταστάσεις)<sup>323</sup>. Ακόμη, μπορεί να προσδιορίσει με ακρίβεια τις διαστάσεις και τη θέση των ινομυωμάτων<sup>324</sup>, και να συνδράμει στην εξακρίβωση του τύπου των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας (ανωμαλίες πόρων του Muller)<sup>325</sup>. Η χρήση της στη διαγνωστική προσπέλαση άλλων καλοήθων διαταραχών του ενδομητρίου είναι περιορισμένη, κυρίως λόγω του υψηλού της κόστους<sup>326</sup>.

### **5.6 Αξονική Τομογραφία**

Η αξονική τομογραφία, όπως και η μαγνητική τομογραφία, μπορεί να συνεισφέρει στην αξιολόγηση της λεμφαδενικής συμμετοχής σε περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου<sup>321,322</sup>.

Ακόμη πιο μεγάλη ειδικότητα στη διάγνωση της λεμφαδενικής συμμετοχής φαίνεται ότι εμφανίζει η αξονική τομογραφία με εκπομπή ποζιτρονίων (PET/CT). Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι μπορεί να εντοπίζει τους μεταστατικούς λεμφαδένες ακόμη και αν αυτοί δεν πληρούν τα κριτήρια μεγέθους (διάμετρος άνω του ενός εκατοστού) για να χαρακτηριστούν έτσι<sup>327,328</sup>. Βοηθώντας στον εντοπισμό λεμφαδένων που η απλή αξονική τομογραφία θα χαρακτήριζε ως φυσιολογικούς, η PET/CT συμβάλλει στην επανασταδιοποίηση της νόσου και, επομένως, στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της.

### 5.7 Διαγνωστική απόξεση

Η διαγνωστική απόξεση (κλασική ή κλασματική) είναι μία από τις πλέον διαδεδομένες τεχνικές στη Γυναικολογία. Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση καταστάσεων που οδηγούν σε ανώμαλη αιμορραγία από το εσωτερικό της μήτρας<sup>329</sup>. Επιτρέπει τη λήψη μεγαλύτερης ποσότητας δείγματος από τις υπό εξέταση περιοχές, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να έχει και θεραπευτική αξία, όπως, πχ, στην περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας του ενδομητρίου<sup>189</sup>. Λόγω του ότι εμφανίζεται να έχει υψηλότερη ευαισθησία από την ενδομήτρια βιοψία, ειδικά σε εστιακές αλλοιώσεις, χρησιμοποιείται όταν η τελευταία δεν παρέχει επαρκές υλικό για τη διάγνωση, αλλά και σε περιπτώσεις όπου το τραχηλικό στόμιο είναι στενό και δεν επιτρέπει τη λήψη βιοπτικού υλικού σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου<sup>312, 330,331</sup>.

Η ανεπαρκής συμβολή της μεθόδου στη διάγνωση τόσο καλοήθων όσο και κακοήθων καταστάσεων συζητείται εδώ και πενήντα περίπου χρόνια<sup>332</sup>. Ειδικά τα τελευταία τριάντα χρόνια, μία σειρά μελετών οδήγησε στην πεποίθηση ότι η μέθοδος δεν έχει τη σημαντική διαγνωστική<sup>333-335</sup>, αλλά και θεραπευτική αξία<sup>336</sup>.

Η κλασματική απόξεση, δηλαδή η ξεχωριστή λήψη υλικού από τον ενδοτράχηλο και το ενδομήτριο, έχει εκτεταμένα χρησιμοποιηθεί κατά τη διαγνωστική διερεύνηση της τραχηλικής συμμετοχής σε περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου. Η ειδικότητα της μεθόδου κυμαίνεται στο 60%<sup>337</sup> και παραμένει χαμηλή, ειδικά όταν η καρκινική αλλοίωση είναι χαμηλής διαφοροποίησης<sup>338</sup>.

### 5.8 Εμβρυοσκόπηση

Η εμβρυοσκοπική χειρουργική αποτελεί μία ξεχωριστή περίπτωση διαγνωστικής-θεραπευτικής μεθόδου που χρησιμοποιείται στην εγκύμονα μήτρα για τους εξής λόγους:

(i) για διαγνωστικούς-ερευνητικούς σκοπούς σε περιπτώσεις πριν από από διακοπή κύησης για κοινωνικούς λόγους, όσο και εξαιτίας διαγνωσθείσας εμβρυικής παθολογίας. Η

προσπέλαση αυτή δίνει τη μοναδική ευκαιρία για τη μελέτη των χαρακτηριστικών και της ανάπτυξης του εμβρύου, ώστε να γίνουν σε βάθος κατανοητές οι λεπτομέρειες στη γέννηση και την ανάπτυξη του ανθρώπινου σώματος.

(ii) για τη χειρουργική αποκατάσταση συγγενών παθήσεων του εμβρύου δια μέσου των τοιχωμάτων της μήτρας, χωρίς να απαιτείται υστεροτομή<sup>339</sup>.

Τα επιχειρήματα που χρησιμοποιούν όσοι ασχολούνται με την εμβρυοσκόπηση βασίζονται στην υπόθεση ότι το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα θα είναι ευνοϊκότερο για το έμβρυο όταν χειρουργηθεί μέσα στο φυσικό του περιβάλλον<sup>339</sup>. Μολονότι οι χειρουργικοί χειρισμοί σε ένα εξαιρετικά ευαίσθητο περιβάλλον, όπως το εσωτερικό του αμνιακού σάκου, μπορούν εύκολα να οδηγήσουν σε σημαντικές επιπλοκές (πχ πρόωρος τοκετός, χοριοαμνιονίτιδα, ρήξη μεμβρανών αμνιακού σάκου), εντούτοις έχουν επιτευχθεί σημαντικά βήματα πρόοδου στη διαγνωστική προσπέλαση και τη χειρουργική αποκατάσταση μίας σειράς συγγενών παθήσεων. Σε αυτές συγκαταλέγονται μεταξύ άλλων η εμβρυική αποφρακτική ουροπάθεια<sup>340,341</sup>, η συγγενής διαφραγματοκήλη<sup>342,343</sup>, το σύνδρομο μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο (TTTS)<sup>344-346</sup>, το ιεροκοκκυγικό τεράτωμα<sup>347-349</sup>, και το σύνδρομο αμνιοτικής μπάντας<sup>350</sup>.

Η διαρκής εξέλιξη των τεχνικών που χρησιμοποιούνται ελαχιστοποιούν την πιθανότητα τραύματος στο τοίχωμα της μήτρας, συμβάλλουν στη διατήρηση της εμβρυικής ομοιόστασης και επιτρέπουν την ταχύτερη δυνατή παρέμβαση, με αποτέλεσμα να συντελούν στη σχετική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας για τις μητέρες, αλλά και για τα έμβρυα<sup>339</sup>.

## **5.9 Καινοτόμες προσπάθειες**

### **5.9.1 Φωτοδυναμική υστεροσκόπηση**

Οι πρώτες παρατηρήσεις πάνω στη διάγνωση όγκων με τη βοήθεια των ιδιοτήτων φθορισμού των ιστών πραγματοποιήθηκαν στις αρχές του 20ου αιώνα (1933). Οι Sutro και Burman παρατήρησαν ότι η μελέτη χειρουργικών παρασκευασμάτων μαστού με υπεριώδες φως σε μήκος κύματος περίπου 395 nm (Wood's light) είχε ως αποτέλεσμα το χρωματισμό των φυσιολογικών περιοχών με φθορίζον πράσινο. Αντιθέτως, οι περιοχές με καρκινική βλάβη χρωματίζονταν μωβ<sup>351</sup>. Η ιδέα της χορήγησης εξωγενών σκευασμάτων για την ενίσχυση της διακριτικής ικανότητας επί των καρκινικών ιστών προέκυψε από το γεγονός ότι η δυνατότητα αυτοφθορισμού των ιστών όταν μελετώνται υπό υπεριώδες φως χαρακτηρίζεται από τα εξής:

- α) μεταβλητότητα στην απόδοση του χρώματος, β) χαμηλή ένταση φθορισμού (διατριβή), με αποτέλεσμα να μην αποδίδεται πάντα με ευκρίνεια η περιοχή της αναζητούμενης βλάβης.



Η χρήση της Πρωτοπορφυρίνης IX (PPIX) έδωσε νέα ώθηση στις μελέτες του φθορισμού των ιστών του ανθρώπινου σώματος. Σχετικά με την PPIX είναι γνωστά τα εξής: α) η ενδογενής PPIX αποτελεί τον άμεσο προδρόμο της αίμης κατά τη διαδικασία της βιοσύνθεσής της<sup>352</sup>, β) οι χαμηλές συγκεντρώσεις 5-Αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA), που αποτελεί το βασικό προδρομικό μόριο στη διαδικασία σύνθεσης της PPIX, κρατούν τη συγκέντρωσή της σε αναλόγως χαμηλό επίπεδο, με αποτέλεσμα να μη διευκολύνεται η διαγνωστική προσπέλαση με τη βοήθεια της φωτοδυναμικής<sup>353,354</sup>. Για να ενισχυθεί η συγκέντρωση της PPIX προτάθηκε από διάφορους ερευνητές η εξωγενής χορήγηση 5-ALA. Με αυτόν τον τρόπο αξιοποιείται πλήρως το συγκριτικό πλεονέκτημα που εμφανίζει η PPIX έναντι άλλων ενδογενών φθορίζοντων παραγόντων, δηλαδή να αθροίζεται επιλεκτικώς στις περιοχές των ιστών με εξαλλαγή, περιορίζοντας την ενδεχόμενη ιστική βλάβη που θα προκαλούσε η παρουσία της σε υγιείς ιστούς<sup>355,356</sup>.

Η φωτοδυναμική υστεροσκόπηση με τη βοήθεια της PPIX παρουσίασε τους ακόλουθους σοβαρούς περιορισμούς, που εμπόδισαν τη διάδοσή και ευρεία αποδοχή της ως μεθόδου αναφοράς για τη διαγνωστική προσπέλαση της παθολογίας του ενδομητρίου: α) προκαλεί φωτοευαισθησία του δέρματος κατά την έκθεσή του στο φως και δη το ηλιακό, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται στικτές ή ευμεγέθεις κηλίδες στην επιφάνειά του για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα (περίπου 48 ωρών)<sup>357</sup>. β) η αποτελεσματικότητά της διαφοροποιείται ελαφρώς, ανάλογα με την εγγενή δυνατότητα αυτοφθορισμού που διαθέτει ο υπό εξέταση ιστός<sup>358</sup>, γ) θεωρείται ότι η βιοκατανομή της στους υπό εξέταση ιστούς γίνεται μόνο στο επιφανειακό τους στρώμα και με ανομοιογενή τρόπο<sup>359</sup>. Οι παραπάνω περιορισμοί δυσχέραναν την ευρεία χρήση της φωτοδυναμικής υστεροσκόπησης, ώθησαν όμως την επιστημονική κοινότητα στη χρησιμοποίηση παραγώγων της PPIX (πχ Methyl-ALA και Hexyl-ALA), τα οποία συνέβαλαν στη βελτίωση της ανίχνευσης, αλλά και της θεραπείας όγκων στο δέρμα και στην ουροδόχο κύστη<sup>360</sup>.

### 5.9.2 Το σύστημα CATIA

Το πρόβλημα της αντικειμενικότητας στην ενδοσκόπηση γενικότερα ήταν πάντοτε ένας εγγενής περιορισμός στις δυνατότητες της, καθώς η όποια ανάλυση των δεδομένων γινόταν με τελείως υποκειμενικά κριτήρια<sup>361</sup>, με βάση την «αυθεντία» του ενδοσκόπου. Έτσι, περιοριζόταν η δυνατότητα συγκριτικής ανάλυσης των δεδομένων και πολλαπλασιαζόταν το πλήθος των πιθανών ερμηνειών τους.

Κατά την προηγούμενη δεκαετία, έχουν πραγματοποιηθεί πειραματικές μελέτες πάνω στην ανάπτυξη ενός μοντέλου λήψης υστεροσκοπικής εικόνας με καθορισμένο τρόπο, ώστε να αποφεύγονται οι διαφοροποιήσεις εξαιτίας: α) της απόστασης από τον ιστό

(πανοραμική/εστιασμένη εξέταση), β) της οπτικής γωνίας, γ) της διόρθωσης των αποχρώσεων. Το μοντέλο αυτό διερευνά τη μεταβλητότητα των χαρακτηριστικών που καθορίζουν την υφή του ενδομητρικού ιστού, στοχεύοντας στο να απαλείψει τις παραπάνω διαφορές με την εφαρμογή συγκεκριμένου πρωτοκόλλου λήψης των υστεροσκοπικών εικόνων, στο οποίο είναι καθορισμένη η απόσταση από την «περιοχή ενδιαφέροντος», αλλά και η γωνία λήψης της κάθε εικόνας. Η κάθε εικόνα είναι τριχρωματική (μπλε, κόκκινο, πράσινο) και αυτορρυθμίζεται με τη χρήση συγκεκριμένου αλγοριθμικού προγράμματος<sup>362,363</sup>, ώστε να είναι δυνατή η απεικόνιση των ιστών με διορθωμένο χρωματισμό και, τελικά, η ανάδειξη της υφής τους. Ο σκοπός των μελετών ήταν να αναδειχθούν οι αντικειμενικές διαφορές ανάμεσα στις εικόνες φυσιολογικού και παθολογικού ιστού σε περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου<sup>364</sup>.

Μολονότι δημοσιεύτηκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την ικανότητα του συστήματος να διακρίνει το φυσιολογικό από τον παθολογικό ιστό σε δύσκολες περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου<sup>365</sup>, το μοντέλο δεν μπόρεσε να ακυρώσει εντελώς την «αυθεντία» του εξεταστή, καθώς ο καθορισμός των «περιοχών ενδιαφέροντος» μέσα στο ενδομήτριο παρέμεινε προνόμιό του<sup>364</sup>.

## 6. ΑΡΧΕΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

### 6.1 Σχετικά με τη φύση του φωτός

Με τον όρο “**οπτική ακτινοβολία**” περιγράφεται η διακύμανση ηλεκτρομαγνητικής φύσης, με φάσμα που καλύπτει τα μήκη κύματος από τις ακτίνες X ως τα μικροκύματα. Λόγω της κυματικής της φύσης, η οπτική ακτινοβολία χαρακτηρίζεται από ένα μήκος κύματος  $\lambda$ , το οποίο συνδέεται με μία συχνότητα  $\nu$  με την ακόλουθη σχέση:

$$\nu = c/\lambda, \quad (1)$$

όπου  $c$  είναι η ταχύτητα διάδοσης του φωτός στο κενό ( $3 \cdot 10^8$  m/sec).

Ως “**ορατό φως**” χαρακτηρίζεται η ακτινοβολία με μήκος κύματος που εκτείνεται από τα 400 ως τα 700 νανόμετρα (nm). Η ακτινοβολία αυτή ανιχνεύεται από το ανθρώπινο μάτι ως αίσθηση, συνεπώς ευθύνεται για την όραση. Το ορατό φως είναι μία πολύ μικρή περιοχή του συνολικού φάσματος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, το οποίο περιλαμβάνει μήκη κύματος από  $10^{-15}$  m ως  $10^9$  m. Με βάση το εύρος των μηκών κύματος η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία διακρίνεται σε διάφορα είδη (πίνακας 1).

Ονομασία Ακτινοβολίας	Εύρος Μήκους Κύματος
Ακτίνες $\gamma$	<0.01 nm
Ακτίνες X	0.01-10 nm
Υπεριώδης	10-400 nm
Ορατή	400-700 nm
Υπέρυθρη	700nm-100 $\mu$ m
Μικροκύματα	100 $\mu$ m-1m
Ραδιοκύματα	>1 m

**Πίνακας 1.**

Η ηλεκτρομαγνητική φύση του φωτός αποδείχθηκε σε θεωρητικό επίπεδο το 1872, όταν ο Σκωτσέζος φυσικός James Maxwell (1831-1879) δημοσίευσε την κλασική πραγματεία του “A Treatise on Electricity and Magnetism”<sup>366</sup>, με την οποία προσδιορίστηκε και το μαθηματικό μοντέλο της κυματικής φύσης του φωτός (**εξισώσεις Maxwell**). Εκεί πρωτοαναφέρθηκε ότι τα φωτεινά κύματα είναι ηλεκτρομαγνητικά κύματα περιοδικώς μεταβλητά κατά χρόνο και τόπο και ότι στην ουσία το μέσο διάδοσης είναι το ίδιο το κύμα, όπου πρακτικά η ηλεκτρική συνιστώσα ταξιδεύει πάνω στη μαγνητική και αντίστροφα. Αυτή η θεωρητική προσέγγιση αποδείχθηκε το 1888, από τα πειράματα του HR Hertz (1857-1894).

Η κυματική φύση του φωτός είναι αρκετή για να εξηγηθούν διάφορα φαινόμενα που σχετίζονται με αυτό, όπως είναι η πόλωση και η περίθλαση, όμως δεν είναι αρκετή για να ερμηνευτούν άλλα, όπως είναι η αλληλεπίδραση ανάμεσα στο φως και στο υλικό μέσο από το οποίο διέρχεται το φως (σκέδαση, διάθλαση, εκπομπή). Αυτό το κενό στη θεωρητική προσέγγιση της φύσης του φωτός καλύφθηκε με την περίφημη «θεωρία των quanta», που διατύπωσε ο Γερμανός φυσικός Max Planck (1858-1947) το 1899 και δημοσίευσε το 1901<sup>367</sup>. Σύμφωνα με αυτή, το φως αποτελείται από μονάδες ενέργειας με σωματιδιακή μορφή, που λέγονται **“φωτόνια”** και έχουν την ιδιότητα να εξασκούν πίεση στις επιφάνειες στις οποίες προσπίπτουν. Το αποτέλεσμα της πίεσης είναι η παραγωγή ακτινοβολίας.

Η θεωρία του Planck, για την οποία έλαβε το βραβείο Nobel, υποστηρίχθηκε αργότερα από τον Albert Einstein (1879-1955), στην προσπάθειά του να εξηγήσει το **“φωτοηλεκτρικό φαινόμενο”**. Αυτό περιγράφει μια κβαντική διεργασία κατά την οποία απελευθερώνονται ηλεκτρόνια από μια επιφάνεια αγωγού όταν προσπέσει σε αυτή ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία συχνότητας τέτοιας ώστε τα ηλεκτρόνια να κατορθώσουν να υπερπηδήσουν το φράγμα δυναμικής ενέργειας που τα "εγκλωβίζει" στην επιφάνεια αυτή. Τα ηλεκτρόνια που εκπέμπονται μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να παραχθεί ηλεκτρικό ρεύμα. Η ακτινοβολία αυτή μπορεί να μετρηθεί με μετρητές ή ανιχνευτές Geiger-Muller<sup>368</sup>.

## 6.2 Η αλληλεπίδραση του φωτός με την ύλη

### 6.2.1 Το φως ως κύμα

Το ορατό φως, ανεξάρτητα από το αν διαδίδεται σε κάποιο υλικό μέσο (πχ αέρας) ή στο κενό, χαρακτηρίζεται από την αρχή του Fermat, με βάση την οποία “από όλες τις δυνατές διαδρομές που μπορεί να ακολουθήσει μία κύμανση, κατά τη διαδρομή της από ένα σημείο σε κάποιο άλλο, αυτή επιλέγει εκείνη τη διαδρομή που απαιτεί το μικρότερο χρονικό διάστημα”<sup>369</sup>. Η διαδρομή του φωτός σε ομοιογενή ή ανομοιογενή εκτεταμένα μέσα ακολουθεί την παραπάνω αρχή. Η εξέταση του τρόπου με τον οποίο προσπίπτει το ορατό φως πάνω σε διάφορα μέσα και το αποτέλεσμα αυτής της αλληλεπίδρασης αποτελούν το αντικείμενο της Γεωμετρικής Οπτικής.

Μία σημαντική διαφορά που χαρακτηρίζει το φως κατά τη διαδρομή του διαμέσου της ύλης, συγκριτικά με το κενό, είναι ότι ταξιδεύει με διαφορετική ταχύτητα που εξαρτάται και από το μέσο (πχ βιολογικός ιστός). Αν η ταχύτητα οριστεί ως  $u$ , τότε ο λόγος

$$c/u=n \quad (2)$$

ονομάζεται δείκτης διάθλασης  $n$  του μέσου διάδοσης. Με άλλα λόγια, η ταχύτητα διάδοσης του φωτός στο μέσο είναι

$$u=c/n \quad (3)$$

Ο δείκτης διάθλασης δεν είναι τίποτε άλλο παρά η έκφραση της αντίστασης που βρίσκει το φως κατά την πορεία του διαμέσου της ύλης.

Τα διάφορα υλικά παρουσιάζουν διακύμανση (διασπορά) του δείκτη διάθλασης, ως συνάρτηση του μήκους κύματος. Η κανονική συμπεριφορά διασποράς παρουσιάζει αύξηση του δείκτη διάθλασης  $n$  καθώς μειώνεται το μήκος κύματος. Δηλαδή, από την εξίσωση:

$$u=c/n \quad (3)$$

προκύπτει ότι η ταχύτητα με την οποία διαδίδεται το κύμα θα αυξάνεται όσο πιο μεγάλο είναι το μήκος του κύματος. Επομένως, προκύπτει ότι το κόκκινο φως ταξιδεύει πιο γρήγορα από ότι το μπλε φως. Το ίδιο ισχύει και για την ταχύτητα μίας ομάδας κυμάτων (κυματοπακέτο). Εφόσον η ομάδα αποτελείται από κύματα με διαφορετικά μήκη, η ταχύτητά της θα διαφοροποιείται ανάλογα. Αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό ως **“φαινόμενο διασποράς της ταχύτητας ομάδας”**.

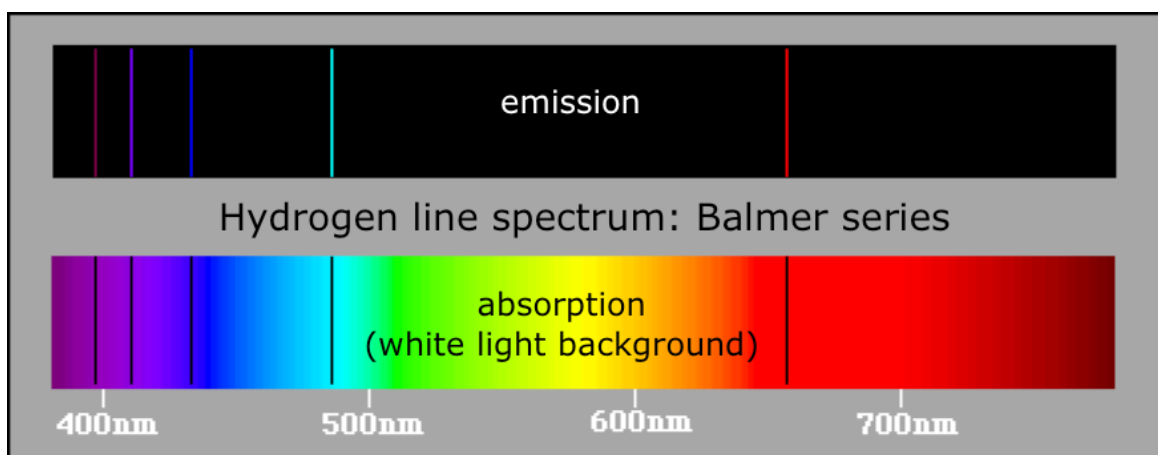
Τα κύματα που ανήκουν στην ίδια ομάδα (πακέτο) εμφανίζουν συλλογικές ιδιότητες που καθορίζονται από τη λεγόμενη **“συμφωνία του φωτός”**. Αυτή περιγράφει τη σχέση φάσης μεταξύ των διαφορετικών κυμάτων που προέρχονται από την ίδια φωτεινή πηγή. Αν η σχέση φάσης είναι σταθερή, τότε η φωτεινή πηγή χαρακτηρίζεται ως **“σύμφωνη”**, αλλιώς χαρακτηρίζεται ως **“ασύμφωνη”**. Τα δύο χαρακτηριστικά που καθορίζουν τις ιδιότητες συμφωνίας του φωτός είναι η χρονική και η χωρική συμφωνία. Μία φωτεινή δέσμη χαρακτηρίζεται ως **“χρονικά σύμφωνη”** εφόσον όλα τα κύματα που εκπέμπονται από τη φωτεινή πηγή είναι της ίδιας συχνότητας ή βρίσκονται εντός ενός πολύ στενού εύρους διακύμανσης. Η φωτεινή δέσμη χαρακτηρίζεται ως **“χωρικά σύμφωνη”** όταν υπάρχει μία σταθερή σχέση φάσης και διατηρείται κατά τη διάδοση ενός κυματοπακέτου στο χώρο.

### 6.2.2 Πρίσμα και Φάσμα

Όταν μία φωτεινή ακτίνα που περιέχει πολλά μήκη κύματος, δηλαδή πολλά χρώματα, διαθλάται από ένα υλικό μέσο, οι διαθλώμενες ακτίνες των διαφόρων χρωμάτων αναδύονται από το μέσο με διαφορετικές γωνίες. Ο διαχωρισμός μίας ακτίνας σε διαφορετικά χρώματα λόγω διάθλασης, ονομάζεται **“διασκεδασμός”** ή **“διασπορά”**<sup>370</sup>. Η διαδικασία διαχωρισμού των ακτίνων στα συστατικά τους χρώματα στο εργαστήριο πραγματοποιείται με τη βοήθεια

των **πρίσμάτων**. Τα πρίσματα ορίζονται ως «τμήματα διαφανούς διαθλαστικού μέσου που αφορίζεται από δύο επίπεδες επιφάνειες, οι οποίες σχηματίζουν μεταξύ τους ορισμένη γωνία. Η γωνία αυτή ονομάζεται “**γωνία κορυφής**” ή “**διαθλαστική**” γωνία του πρίσματος. Η ευθεία που διχοτομεί τη γωνία του πρίσματος ονομάζεται “**άξονας**” του πρίσματος, ενώ η επιφάνεια που βρίσκεται απέναντι από τη γωνία διαθλάσεως ονομάζεται “**βάση του πρίσματος**”<sup>371</sup> (σχ 1).. Οι διαφορετικές κατά χρώμα και διεύθυνση ακτίνες που θα προσπέσουν σε ένα λευκό πέτασμα, θα δημιουργήσουν μία έγχρωμη ταινία που χαρακτηρίζεται ως “**ορατό φάσμα**” ή “**φάσμα του ορατού φωτός**” ή “**φάσμα της ορατής ακτινοβολίας**”.

Επομένως, ως “**φωτεινό φάσμα**” ορίζεται ο σχηματισμός των χρωμάτων που δημιουργείται από την ανάλυση των φωτεινών ακτίνων μέσα από ένα λευκό πρίσμα. Το λευκό φως που εκπέμπεται από τον ήλιο έχει συνεχές φάσμα που αποτελείται από μίγμα όλων των χρωμάτων. Το έγχρωμο φως που εκπέμπεται από τα άτομα ενός χημικού στοιχείου σε ένα σωλήνα ηλεκτρικής εκκένωσης, όπως πχ ο σωλήνας neon, έχει διακεκριμένο φάσμα που αποτελείται από ένα ορισμένο αριθμό διακεκριμένων χρωμάτων. Καθένα από τα χρώματα αυτά είναι απολύτως “καθαρό”, δηλαδή αντιστοιχεί στο φως ενός και μόνο μήκους κύματος. Πχ, τα άτομα του υδρογόνου εκπέμπουν τα ακόλουθα διακεκριμένα χρώματα: ερυθρό (656.3nm), κυανό-πράσινο (486.1nm), κυανό-ιώδες (434nm) και ιώδες (410.2nm). Έτσι, η σειρά με την οποία εμφανίζονται τα χρώματα επί της ταινίας είναι η εξής: κόκκινο, κίτρινο, πράσινο, μπλε και ιώδες. Αυτά τα διακεκριμένα χρώματα ονομάζονται “**φασματικές γραμμές**” (φωτ 1).<sup>372</sup>



**Φωτ. 1:** Φασματικές Γραμμές

Αν, μέσω ενός δεύτερου πρίσματος, προσπαθούσαμε να οδηγήσουμε μία από τις χρωματισμένες ακτίνες να προσπέσει σε μία δεύτερη ταινία, θα διαπιστώναμε ότι η ακτίνα θα

άλλαξε απλώς διεύθυνση, χωρίς όμως να αναλυθεί σε περαιτέρω χρώματα. Αυτό δείχνει ότι τα φωτόνια που συναποτελούν τη ακτίνα έχουν συγκεκριμένο μήκος κύματος.

Οι προαναφερθείσες παρατηρήσεις περιγράφουν την ανάλυση του φωτός. Η επιστήμη που εξετάζει το φως ως φάσμα ονομάζεται **Φασματοσκοπία**.

### 6.2.3 Το φως ως σωματίδιο

Ο Planck πρώτος διατύπωσε τη θεωρία για τη σωματιδιακή φύση του φωτός, καθώς ορισμένες από τις ιδιότητές του (σκέδαση, απορρόφηση, εκπομπή) δεν μπορούσαν να εξηγηθούν επαρκώς με την κυματική θεωρία. Η αλληλεπίδραση των σωματιδίων φωτός (φωτονίων) με τα σωματίδια της ύλης συμπεριλαμβάνει ανταλλαγή ενέργειας και ορμής. Η καθορισμένη και διακριτή ενέργεια  $E$  του φωτονίου προκύπτει από την εξίσωση

$$E=hn, \quad (4)$$

όπου  $h$  είναι η σταθερά του Planck ( $6.63 \times 10^{-34}$  Jsec) και  $\nu$  η συχνότητα του φωτονίου.

Επομένως, η συνολική ενέργεια που χαρακτηρίζει ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα ισούται με  $E$ , εφόσον το κύμα αποτελείται από ένα μόνο φωτόνιο, ή με

$$E_{ολ} = Nhn, \quad (5)$$

Όπου  $N$  είναι ο συνολικός αριθμός των φωτονίων. Από τις εξισώσεις (4) και (5) προκύπτει ότι η ενέργεια ενός φωτεινού κύματος δεν είναι συνεχής, αλλά κβαντισμένη μεταβλητή.

Ως προς την ορμή  $p$  του φωτονίου, αυτή προκύπτει από την εξίσωση

$$p=h/\lambda=h\nu/c \quad (6)$$

Ο ρόλος της ορμής είναι σημαντικός για την περιγραφή των φαινομένων που προκύπτουν κατά τη σύγκρουση των φωτονίων με την ύλη (σκέδαση, εκπομπή, απορρόφηση), διότι τότε το φωτόνιο αλλάζει πορεία μεταβάλλοντας την ενέργειά του<sup>373,374</sup>.

### 6.2.4 Κβαντισμός στα άτομα

Η θεωρία που δημοσίευσε ο Γάλλος Louis de Broglie (1892-1987) το 1924, αποτελεί ένα πολύ σημαντικό βήμα για την κατανόηση των ιδιοτήτων των φωτονίων. Σε αυτή διατυπώνει την άποψη ότι όλες οι μορφές της ύλης θα πρέπει να διαθέτουν τη διττή φύση των φωτονίων (σωματίδια-κύματα). Με άλλα λόγια, όπως ο ίδιος έγραψε: “τα σωματίδια θα πρέπει να συμπεριφέρονται και ως κύματα”<sup>375</sup>. Η πρότασή του απαντούσε στο ερώτημα που είχε

ανακλύσει κατά τους υπολογισμούς της κίνησης των ηλεκτρονίων του ατόμου. Από τα πειράματα είχε εξαχθεί το συμπέρασμα πως τα ηλεκτρόνια πρέπει να κινούνται γύρω από τον πυρήνα, αλλά για αδιευκρίνιστους μέχρι τότε λόγους υπήρχαν περιορισμοί στην κίνηση τους. Ο de Broglie σκέφθηκε πως το ηλεκτρόνιο πρέπει να εμφανίζει και ιδιότητες κύματος, για να μπορέσει να ξεπεράσει αυτούς τους περιορισμούς. Πράγματι, μια κύμανση που περικλείεται μέσα στα όρια τα οποία επιβάλλει η ύπαρξη του πυρηνικού φορτίου θα υπόκειται σε περιορισμούς όσον αφορά το σχήμα και την κίνηση της, διότι θα είχε συμβάλει με τον εαυτό της με αποτέλεσμα την απόσβεση της.

Κατά τον de Broglie το ηλεκτρόνιο ή οποιοδήποτε άλλο σωματίδιο έχει κι' αυτό διττή υπόσταση. Είναι σωματίδιο με ορμή  $p$  και κύμα με μήκος  $\lambda$ . Η σχέση που τα συνδέει πρέπει να είναι ίδια με αυτή που ισχύει στα φωτόνια:

$$\lambda = h/p = h/mv, \quad (7)$$

ενώ η συχνότητα του μηχανικού κύματος θα δίνεται από τη σχέση:

$$v = E/h \quad (8)$$

Τη θεωρία του de Broglie ενίσχυσε ο Γερμανός W. Heisenberg (1901-1976), ο οποίος το 1926 διατύπωσε την περίφημη **Αρχή της Απροσδιοριστίας**, σύμφωνα με την οποία είναι αδύνατο να μετρηθεί ταυτόχρονα και με ακρίβεια η θέση και η ταχύτητα, ή ορμή ενός σωματιδίου που εξετάζεται με βάση τους νόμους της κβαντομηχανικής. Με άλλα λόγια, όσο πιο μεγάλη είναι η ακρίβεια στον προσδιορισμό της θέσης ενός σωματιδίου τόσο πιο μικρή θα είναι η ακρίβεια στον προσδιορισμό της ταχύτητάς του και αντίστροφα<sup>376</sup>.

Η Αρχή της Απροσδιοριστίας κάνει σαφές ότι είναι αδύνατο να γνωρίζουμε ακριβώς τόσο τη θέση όσο και την ταχύτητα ενός ηλεκτρονίου. Συνεπώς, η ντετερμινιστική ιδέα του Bohr ότι ένα ηλεκτρόνιο ακολουθεί πλήρως καθορισμένη τροχιά, όπου η θέση και η ταχύτητά του είναι ακριβώς γνωστές, είναι ουτοπική. Επομένως, πρέπει να αντικατασταθεί με την πιθανότητα να βρίσκεται ένα ηλεκτρόνιο σε μια θέση ή καλύτερα σε μια περιοχή του τρισδιάστατου χώρου γύρω από τον πυρήνα. Αυτή η περιοχή στην οποία υπάρχει η αυξημένη πιθανότητα να εντοπιστεί ένα ηλεκτρόνιο ορίζεται από τα **τροχιακά** των ηλεκτρονίων.

Η κατανομή των ηλεκτρονίων στα πολυηλεκτρονιακά άτομα –όπως είναι τα άτομα που υπάρχουν στα μόρια των βιολογικών ιστών- υπακούει στους εξής κανόνες:

- **Απαγορευτική αρχή του Pauli:** Κάθε τροχιακό καταλαμβάνει το πολύ δύο ηλεκτρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι τα spin τους είναι αντίθετα



- **Αρχή ελάχιστης ενέργειας (νόμος Aufbau):** τα ηλεκτρόνια πρέπει να καταλαμβάνουν διαδοχικά τροχιακά αυξανόμενης ενέργειας, αρχίζοντας από το τροχιακό χαμηλότερης ενέργειας
- **Κανόνας Hund:** Αν περισσότερα από ένα τροχιακά έχουν την ίδια ενέργεια (μία κατάσταση που ονομάζεται “εκφυλισμός”), τότε τα ηλεκτρόνια τείνουν να γεμίσουν ένα-ένα κάθε τροχιακό πριν δημιουργηθούν ζεύγη ηλεκτρονίων

Ο Heisenberg και ο de Broglie έδωσαν τα θεωρητικά εργαλεία για μία ικανοποιητική περιγραφή του ατόμου και ώθησαν τον Erwin Schrodinger να αναπτύξει την κβαντομηχανική θεωρία.

### 6.2.5 Κβαντισμός στα μόρια

Η διέγερση ενός μορίου και η μετάβασή του σε μία ανώτερη ενεργειακή κατάσταση είναι μία ακόμη πιο πολύπλοκη διαδικασία, καθώς περιλαμβάνει συμμετοχή περισσότερων από ένα πυρήνων και εμφάνιση φαινομένων που προκύπτουν λόγω δυναμικής ενέργειας, όπως απώσεις ηλεκτρονίου-ηλεκτρονίου, έλξης ηλεκτρονίου-πυρήνα, άπωσης πυρήνα-πυρήνα.

Οι διαδικασίες που μπορεί να συμβούν μετά από τη μετακίνηση του μορίου σε ανώτερη στάθμη ενέργειας μπορεί να είναι **ακτινοβολητικές, μη ακτινοβολητικές** ή συνδυασμός τους. Στην πρώτη περίπτωση το μόριο επιστρέφει στην πρότερη ενεργειακή του κατάσταση μετά από εκπομπή φωτονίου. Στη δεύτερη, αποδιηγείται με την εκπομπή θερμότητας ή με την εκδήλωση μίας χημικής αντίδρασης. Οι μη ακτινοβολητικές διαδικασίες που παράγουν θερμότητα αντιστοιχούν σε μετάβαση από ένα ηλεκτρονιακό επίπεδο σε άλλο, χαμηλότερης ενέργειας, με την περισσευόμενη ενέργεια να μετατρέπεται σε **ταλαντωτική ενέργεια**, μέσω μίας αλληλεπίδρασης που ονομάζεται **σύζευξη ηλεκτρονιακής-ταλαντωτικής κατάστασης**. Αποτέλεσμα αυτή της αλληλεπίδρασης είναι να μετατραπεί σε θερμότητα η περίσσεια της ταλαντωτικής ενέργειας.

### 6.2.6 Η αλληλεπίδραση της οπτικής ακτινοβολίας με τους βιολογικούς ιστούς

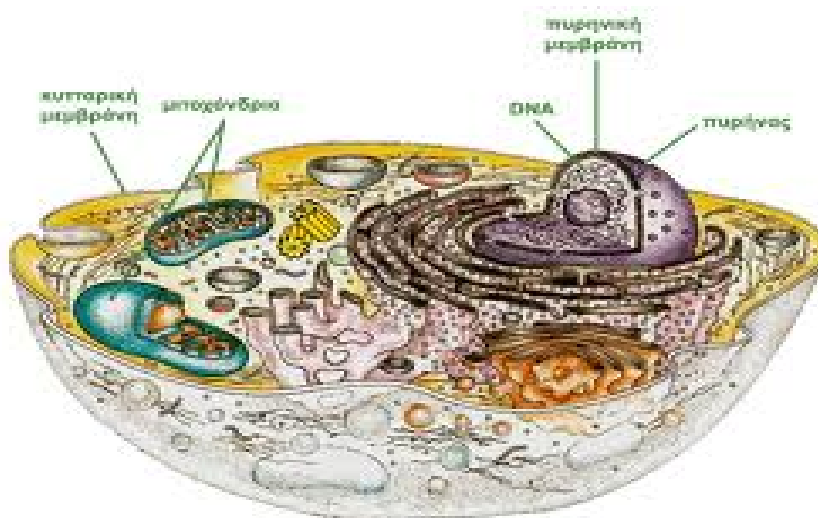
#### 6.2.6.α Γενικά για τους ιστούς

Το φαινόμενο της ζωής υποστηρίζεται από οργανωμένες δομές ύλης, που έχουν τη δυνατότητα να διαχειρίζονται ενέργεια, παράγοντας και καταναλώνοντας τη σε ποικίλες μορφές. Οι δομές αυτές ονομάζονται κύτταρα. Απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση και επιβίωση των ανώτερων μορφών ζωής είναι η ιδανική ρύθμιση των κυττάρων αυτών σε λειτουργικές μονάδες που υποστηρίζουν ένα σύνολο. Τα κύτταρα που εμφανίζουν την υψηλότερη μορφή εσωτερικής οργάνωσης ονομάζονται ευκαρυωτικά, διότι η εσωτερική τους διαμερισματοποίηση διαχωρίζει τον πυρήνα τους - που περιέχει το γενετικό τους υλικό (DNA)- από τις λοιπές λειτουργικές/ανατομικές δομές<sup>377</sup>.

Εκτός από τον πυρήνα, όπου βρίσκονται οι γενετικές πληροφορίες για τη φύση και την αποστολή του κυττάρου, η αδρή τοπολογία του ευκαρυωτικού κυττάρου περιλαμβάνει την κυτταροπλασματική μεμβράνη, που είναι το εξώτατο όριο του κυττάρου και το διαχωρίζει από το εξωτερικό του περιβάλλον και το κυτταρόπλασμα, όπου εντοπίζονται τα οργανίδια που επιτελούν τις λειτουργίες της αποστολής του. Τέτοια οργανίδια είναι πχ τα μιτοχόνδρια, το σύστημα Golgi, τα λυσοσώματα, το κυτταροπλασματικό δίκτυο, τα υπεροξειδισώματα κ.ά. Ο πυρήνας διαχωρίζεται από το κυτταρόπλασμα με την πυρηνική μεμβράνη<sup>377</sup>. (Φωτ.1)

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα επιτελούν εξειδικευμένες λειτουργίες εξυπηρετώντας τον κοινό σκοπό της επιβίωσης, και βρίσκονται σε διαρκή και δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ τους σχηματίζοντας πολυκυτταρικές βιοδομές, τους ιστούς. Οι ιστοί, εκτός από τα κύτταρα, αποτελούνται και από μεσοκυττάριο χώρο όπου δρουν διάφορα πρωτεϊνικά μόρια με συγκεκριμένες δράσεις (προσκόλληση, μεταφορά πληροφοριών, αποδόμηση κ.ά)<sup>377</sup>.

Η ποικιλομορφία των ιστών καθορίζεται από την ιδιαίτερη αποστολή των κυττάρων που τους αποτελούν. Οι πιο κοινοί τύποι ιστών είναι ο μυϊκός, ο νευρικός, ο συνδετικός, ο επιθηλιακός κ.ά. Καθώς το φως διέρχεται από τέτοιου τύπου δομές υφίσταται αλληλεπιδράσεις διαφόρων ειδών, που καθορίζουν την κατεύθυνση, την ισχύ και την ταχύτητά του. Τα φαινόμενα αυτών των αλληλεπιδράσεων θα περιγραφούν στη συνέχεια.



**Φωτ.1:** Η πολυπλοκότητα της δομής του ευκαρυωτικού κυττάρου

#### 6.2.6.β Φαινόμενα αλληλεπίδρασης

Το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του φωτός με τα υλικά μέσα με τα οποία έρχεται σε επαφή μπορεί να είναι: α) η σκέδαση, β) η ανάκλαση, γ) η απορρόφηση, δ) η διάθλαση, ε) ο φθορισμός. Το καθένα από τα παραπάνω αποτελέσματα έχει μία μοναδική επίδραση στις

ιδιότητες του φωτός. Γι' αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να μελετηθούν τα χαρακτηριστικά του υλικού με το οποίο αλληλεπιδρά το φως, καθώς και να επηρεάσει τις διάφορες μετρήσεις των φωτεινών μεγεθών.

Ειδικά για τους βιολογικούς ιστούς, είναι η απορρόφηση και η σκέδαση τα δύο φυσικά φαινόμενα που επηρεάζουν σε καθοριστικό βαθμό τη διαδρομή της οπτικής ακτινοβολίας. Η σκέδαση φαίνεται να είναι πιο σημαντική, καθώς μπορεί να επηρεάσει δραματικά την πορεία του φωτός ακόμη και σε περιπτώσεις όπου ο ιστός είναι εξαιρετικά λεπτός<sup>378</sup>. Ακόμη και τότε, τα φωτόνια μίας δέσμης laser θα σκεδαστούν αρκετές φορές πριν φθάσουν στο τέλος της διαδρομής τους.

Τόσο η σκέδαση, όσο και -κυρίως- η απορρόφηση, εξαρτώνται από το μήκος κύματος της ακτινοβολίας. Μάλιστα, η εξάρτηση αυτή δεν είναι σταθερή μέσα στο χρόνο, καθώς η συγκέντρωση ορισμένων από τα βιολογικά μόρια που δρουν ως “απορροφητές” διαφοροποιείται, αντανακλώντας με αυτό τρόπο τις φυσιολογικές μεταβολές του ιστού. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η αιμοσφαιρίνη, που η απορροφητική της δυνατότητα εξαρτάται από το ποσοστό σύνδεσής της με οξυγόνο<sup>379</sup>.

Αναλυτικά, τα προαναφερθέντα φαινόμενα αλληλεπίδρασης του φωτός με τους βιολογικούς ιστούς έχουν ως εξής:

#### **(i) Σκέδαση**

Ο όρος “**σκέδαση**” περιγράφει το φυσικό φαινόμενο του διασκορπισμού φωτονίων προς τυχαίες κατευθύνσεις κατά τη διάδοση του φωτός μέσα σε ένα υλικό. Αυτή η επανεκπομπή ενέργειας προκύπτει όταν το ηλεκτρομαγνητικό κύμα προσπίπτει σε υλικό με διαστάσεις παρόμοιες με το μήκος του<sup>380</sup>. Η σκέδαση μπορεί να είναι **ελαστική**, όταν διατηρείται η ενέργεια των φωτονίων κατά την αλλαγή της κατεύθυνσής τους ή **ανελαστική**, όταν συμβαίνει το αντίθετο. Επίσης, μπορεί να είναι **ισοτροπική**, όταν ο διασκορπισμός των φωτονίων συμβαίνει προς όλες τις κατευθύνσεις ή **ανισοτροπική**, όταν συμβαίνει το αντίθετο. Αυτό που συνήθως συμβαίνει με τους βιολογικούς ιστούς είναι ότι η διάχυση είναι ελαστική και ανισοτροπική<sup>381-384</sup>.

#### **(1) Ελαστικές Σκεδάσεις**

Όταν το αντικείμενο με τα οποία συγκρούονται τα φωτόνια (πχ άτομα ή μόρια) είναι μικρότερο ή ίσο με το 1/10 του μεγέθους του μήκους κύματος (100 ως 1000nm), η διάχυση είναι γνωστή ως **διάχυση Rayleigh** και έχει τα εξής χαρακτηριστικά: ελάχιστη, ασθενής, αναλογική του  $1/\lambda^4$  και ισοτροπική. Γι' αυτό, το μήκος κύματος που αντιστοιχεί στο μπλε

(450-525 nm) σκεδάζεται πολύ περισσότερο από αυτό που αντιστοιχεί στο κόκκινο (670-700nm).

Όταν το αντικείμενα με τα οποία συγκρούονται τα φωτόνια είναι της ίδιας τάξης με το μήκος κύματος (πχ οργανίδια, μικρά κύτταρα κá), η σκέδαση είναι ανισοτροπική και αντιστρόφως ανάλογη με το μήκος κύματος κατά  $1/\lambda^{-x}$  με  $0.4 \leq x \leq 0.5$ . Για αντικείμενα που έχουν μέγεθος μεγαλύτερο από αυτό το μήκος κύματος (πχ αδρές ιστικές δομές), η σκέδαση ονομάζεται **σκέδαση Mie** και είναι ως επί το πλείστον πρόσθια<sup>385</sup>. Φαίνεται ότι τα μεγαλύτερα μήκη κύματος εμφανίζουν μεγαλύτερη πρόσθια σκέδαση, σε σύγκριση με τα μικρότερα<sup>386,387</sup>.

## (2) Μη Ελαστικές Σκεδάσεις

Συνήθως είναι ασθενείς στους βιολογικούς ιστούς. Περιλαμβάνουν: (α) τη **σκέδαση Brillouin**, που οφείλεται στη μετατόπιση των δομικών συστατικών του υλικού μέσου κατά τη διέλευση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, λόγω παραγωγής ακουστικών δονήσεων οι οποίες αλλάζουν κατά περιοχές το δείκτη διάθλασης του υλικού. Η σκέδαση Brillouin γίνεται προς την αντίθετη κατεύθυνση από αυτή της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, με διαφορετική συχνότητα και μικρότερη ενέργεια από αυτή της προσπίπτουσας ακτινοβολίας<sup>388</sup>, (β) τη **σκέδαση Raman**, που προέρχεται από τη σύζευξη των κινήσεων των ηλεκτρονίων και των πυρήνων. Το σκεδαζόμενο φωτόνιο μπορεί να κερδίσει ενέργεια και να εκπεμφθεί με μεγαλύτερη συχνότητα από αυτή που προσπίπτει πάνω στο βιολογικό ιστό (σκέδαση anti-Stokes), ή να εκπεμφθεί με μικρότερη συχνότητα, χάνοντας ενέργεια (σκέδαση Stokes)<sup>389</sup>. Η μεταβολή που παρατηρείται στην ενέργεια του φωτονίου είναι τέτοια, ώστε η συνολική ενέργεια να διατηρείται σταθερή<sup>390</sup>. Η σκέδαση Raman μπορεί να αποκαλύψει τη συγκεκριμένη χημική σύνθεση και μοριακή δομή ενός ιστού.

### (ii) Ανάκλαση

Με αυτό τον όρο περιγράφεται η επιστρεφόμενη εκπομπή φωτονίων από μία επιφάνεια όταν σε αυτή προσπέσει φως. Η ποσότητα των φωτονίων που ανακλάται εξαρτάται:

(1) από την ύπαρξη ή μη ανωμαλιών στην επιφάνεια του υλικού όπου προσπίπτει το φως. Ανάλογα με την έκταση και τα χαρακτηριστικά τους, καθορίζεται το ποσό της ανακλώμενης φωτεινής ενέργειας, καθώς όταν η επιφάνεια είναι λεία και οι ανωμαλίες της είναι μικρές συγκρινόμενες με το μήκος κύματος της προσπίπτουσας δέσμης, η γωνία πρόσπτωσης θεωρητικά ισούται με τη γωνία ανάκλασης. Σε αυτή την περίπτωση, η ανάκλαση χαρακτηρίζεται ως **κατοπτρική** (specular reflection). Αντιθέτως, αν οι ανωμαλίες της επιφάνειας είναι μεγάλες και συγκρίσιμες με το μήκος κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, τότε η παραπάνω ισότητα δεν ισχύει και η ανάκλαση χαρακτηρίζεται ως

**διάχυτη** (diffuse reflection), φαινόμενο που συναντάται στους βιολογικούς ιστούς οι οποίοι δεν αποτελούνται από στιλπνές επιφάνειες.

(2) από τις διαστάσεις της επιφάνειας στην οποία προσπίπτει το φως, καθώς αυτές πρέπει να είναι μεγαλύτερες από το μήκος κύματος της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας για να επιτραπεί η ανάκλαση τμήματος αυτής. Η **ειδική ανακλαστικότητα** (reflectivity), δηλαδή το πηλίκο του λόγου ανάμεσα στην ποσότητα ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας που προσπίπτει σε μία επιφάνεια προς την ποσότητα που ανακλάται από αυτή, εξαρτάται και από τα χαρακτηριστικά της συνοριακής επιφάνειας μεταξύ των δύο υλικών όπου λαμβάνει χώρα η ανάκλαση, τα οποία καθορίζουν τους αντίστοιχους δείκτες διάθλασης<sup>391</sup>.

Η ανάκλαση του φωτός από ένα ιστό πραγματοποιείται στην επιφάνειά του. Όσο μεγαλύτερη είναι η γωνία πρόσπτωσης, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η ανάκλαση από την επιφάνεια αυτή. Συνεπώς, μέγιστο φως θα διαπεράσει τον ιστό όταν η γωνία πρόσπτωσης της ακτινοβολίας είναι 90° (η φωτεινή δέσμη είναι κάθετη στην επιφάνεια του ιστού)<sup>390</sup>.

### (iii) Απορρόφηση

Η ενέργεια μίας ακτίνας φωτός απορροφάται κατά τη διαδρομή της μέσα σε οποιοδήποτε υλικό. Η απορρόφηση αυτή οφείλεται σε μία μερική μετατροπή της ενέργειας σε θερμότητα και σε κίνηση (ταλαντώσεις των μορίων του υλικού). Ο βαθμός απορρόφησης περιγράφεται από την **απορροφητικότητα** του μέσου, που είναι το πηλίκο της απορροφούμενης προς την προσπίπτουσα ένταση.

Η απώλεια της έντασης του φωτός που εκπέμπει εξαρτάται από: α) την ηλεκτρονιακή σύνθεση των ατόμων και μορίων του υλικού, β) το μήκος κύματος της ακτινοβολίας, γ) το πάχος του απορροφητικού υλικού, δ) τη θερμοκρασία του υλικού και τη συγκέντρωση των παραγόντων που συμβάλλουν στην απορρόφηση του φωτός μέσα στο υλικό<sup>391</sup>.

Ο **συντελεστής απορρόφησης** του υλικού εκφράζει την πιθανότητα που έχει ένα φωτόνιο για να απορροφηθεί σε ένα μέσο, ανά μονάδα απειροστού μήκους διαδρομής. Πρόκειται για μία σταθερή παράμετρο για κάθε υλικό, που υπολογίζεται πειραματικά με βάση το πάχος του υλικού και την ένταση της φωτεινής ακτίνας που διαδίδεται διαμέσου του συγκεκριμένου υλικού. Για τους βιολογικούς ιστούς μία αντιπροσωπευτική τιμή είναι  $0.1\text{cm}^{-1}$ . Το αντίστροφο του συντελεστή απορρόφησης είναι το **μέσο μήκος απορρόφησης**. Στους βιολογικούς ιστούς οι συντελεστές απορρόφησης είναι πολλαπλοί, λόγω της ποικιλίας των υλικών που τους συνθέτουν. Έτσι, η συνολική απορροφητική ικανότητα των ιστών απέναντι σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία ορισμένης συχνότητας εξαρτάται από το σύνολο των

συντελεστών απορρόφησης, καθώς και από την απόσταση που θα διανύσει η ακτινοβολία μέσα στον ιστό, σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση:

$$I_{(x)}=I_0\exp(-\mu_{ολ}x) \quad (9)$$

Η εξίσωση αυτή εκφράζει το **νόμο των Beer-Lambert**<sup>392</sup> Ως  $I_{(x)}$  ορίζεται η ένταση της ακτινοβολίας που προσπίπτει στον ιστό, και ως  $I_0$  είναι η ένταση του φωτός για απόσταση  $x=0$ . Το αρνητικό πρόσημο (-) περιγράφει τη μείωση του  $I$ , καθώς το  $x$  αυξάνει. Ο συντελεστής  $\mu_{ολ}$  εκφράζει το συνολικό συντελεστή απορρόφησης. Μολονότι ο νόμος του Beer ισχύει κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις, εντούτοις περιγράφει με επάρκεια τη διαδικασία απορρόφησης της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας από ένα υλικό, έστω και αν ακτίνα ακολουθήσει στρεβλή διαδρομή. Η διαπερατότητα  $T(x)$  αντιπροσωπεύει αυτήν ακριβώς την πιθανότητα “επιβίωσης” της ακτίνας μετά από διαδρομή  $x$  εντός του υλικού, σύμφωνα με τον τύπο:

$$T(x)=I(x)/I_0 \quad (10)$$

Ένα υλικό χαρακτηρίζεται ως διαπερατό στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία όταν επιτρέπει τη διέλευσή της με μηδενική απώλεια ενέργειας. Όμως, κανένας βιολογικός ιστός δεν είναι απόλυτα διαπερατός (διαφανής) σε όλο το φάσμα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. Ακόμη και ο κερατοειδής χιτώνας του οφθαλμού, που, μαζί με το φακό, θεωρούνται υψηλότερης διαπερατότητας για το ορατό φως, εμφανίζονται αδιαπέραστοι (αδιαφανείς) στο υπέρυθρο. Αυτό οφείλεται στο ότι και οι δύο ιστοί αποτελούνται κυρίως από νερό, το οποίο παρουσιάζει ισχυρή απορρόφηση στα μήκη κύματος του υπέρυθρου.

Λόγω της πληθώρας τους, τα μόρια του νερού είναι ο κύριος απορροφητικός παράγοντας της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στους βιολογικούς ιστούς, ακολουθούμενα από τις πρωτεΐνες και από διάφορα χρωμοφόρα όπως η αιμοσφαιρίνη και η μελανίνη<sup>393</sup>, που εμφανίζουν απορρόφηση ως επί το πλείστον στην υπεριώδη και στην ορατή περιοχή του φωτός, με τις πρωτεΐνες να έχουν μέγιστη δράση σε μήκος κύματος 260-280nm<sup>394</sup>. Η απορρόφηση της αιμοσφαιρίνης εξαρτάται κυρίως από το μήκος κύματος, καθώς αυξάνεται επί 5 φορές από το ιώδες στο κίτρινο και ελαττώνεται κατά 10-100 φορές από το κίτρινο στο κόκκινο ή στο εγγύς υπέρυθρο. Φαίνεται ότι το φαινόμενο της απορρόφησης κυριαρχεί για μήκη κύματος <250 nm και >2000nm<sup>395</sup>.

#### (iv) Διάθλαση

##### (1) Εισαγωγή

Με τον όρο αυτό χαρακτηρίζεται το φαινόμενο της εκτροπής της διεύθυνσης των φωτεινών ακτίνων κατά τη διόδό τους από ένα υλικό με δείκτη διάθλασης  $n_1$  σε ένα άλλο με δείκτη διάθλασης  $n_2$ . Αποτέλεσμα της διόδου είναι η αλλαγή της ταχύτητας διάδοσης των ακτίνων. Αν αυτή είναι  $u_1$  πριν από την επιφάνεια που διαχωρίζει τα δύο υλικά και  $u_2$  μετά, τότε οι αντίστοιχοι δείκτες διάθλασης είναι:

$$n_1 = c/u_1 \text{ και } n_2 = c/u_2, \quad (11)$$

όπου  $c$  η ταχύτητα του φωτός στο κενό.

Ισότροπα είναι τα υλικά που χαρακτηρίζονται από το ότι η διάδοση του φωτός γίνεται με την ίδια ταχύτητα προς όλες τις κατευθύνσεις. Η διάθλαση προκύπτει από την αλλαγή της ταχύτητας διάδοσης της φωτεινής δέσμης ανάμεσα στα δύο υλικά.

##### (2) Δείκτης διάθλασης στους βιολογικούς ιστούς

Αναφέρθηκε ήδη ότι οι βιολογικοί ιστοί έχουν το χαρακτηριστικό ότι η συγκέντρωσή τους μεταβάλλεται με το χρόνο. Αυτό δεν επηρεάζει ιδιαίτερα σε μακροσκοπικό επίπεδο το δείκτη διάθλασης, ο οποίος, για τους περισσότερους ιστούς, έχει τιμή 1.40<sup>396</sup>. Το εύρος των τιμών του δείκτη διάθλασης ποικίλλει από 1.33 (νερό) ως 1.55 (λιπαρά διαλύματα και διαλύματα συμπυκνωμένων πρωτεϊνών<sup>379</sup>).

##### (3) Χρωματικό Σφάλμα

Στην Οπτική, “**χρωματικό σφάλμα**” (αλλιώς “**χρωματική παραμόρφωση**” ή “**χρωματική απόκλιση**”) είναι ένα είδος παραμόρφωσης που οφείλεται στην αδυναμία του φακού να εστιάσει όλα τα χρώματα στο ίδιο σημείο. Το φαινόμενο αυτό δημιουργείται επειδή ο φακός παρουσιάζει διαφορετικό δείκτη διάθλασης στα διαφορετικά μήκη κύματος των χρωμάτων.

#### (v) Φθορισμός

Μετά από τη διέγερση ενός μορίου λόγω της πρόσπτωσης σε αυτό ενέργειας, είναι δυνατή η επιστροφή του στη βασική ηλεκτρονιακή κατάσταση με εκπομπή ενός φωτονίου, γεγονός που περιγράφει στη βάση του το φαινόμενο του φθορισμού. Η ενέργεια του φωτονίου και, επομένως, το μήκος κύματος της ακτινοβολίας καθορίζονται από τη διαφορά ανάμεσα στην ενέργεια της διεγερμένης από τη βασική θέση του ηλεκτρονίου. Η διάρκεια ζωής του φθορισμού είναι της τάξης των nanosec. Στη συνέχεια, χωρίς εκπομπή ακτινοβολίας, το μόριο επιστρέφει στο χαμηλότερο επίπεδο της βασικής του κατάστασης. Η εκπεμπόμενη λόγω φθορισμού ενέργεια χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερο μήκος κύματος σε σχέση με την

απορροφηθείσα ενέργεια. Το φάσμα φθορισμού εκφράζει τις διαφορετικές πιθανές μεταβάσεις από τη μονήρη διεγερμένη κατάσταση στα διάφορα επίπεδα της βασικής ηλεκτρονιακής κατάστασης. Η σχετική πιθανότητα να συμβεί κάποια από τις πιθανές διαδρομές διαφέρει από μόριο σε μόριο και εξαρτάται από το τοπικό περιβάλλον και όχι μόνο από την ιδιαίτερη δομή του κάθε μορίου.

### 6.2.7 Οι βιολογικοί ιστοί ως τυρβοειδή μέσα

Οι περισσότεροι βιολογικοί ιστοί αποτελούν υλικά μέσα στα οποία η σκέδαση και η απορρόφηση συμβαίνουν ταυτόχρονα. Τα μέσα αυτά χαρακτηρίζονται ως “**τυρβοειδή**”.

Ο συνολικός συντελεστής εξασθένησης μπορεί να εκφραστεί ως εξής:

$$\mu_{ολ} = \mu_a + \mu_s \quad (12)$$

Ο παραπάνω όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη συνολική οπτική απώλεια μέσω της σχέσης που δίνει την ολική εξασθένηση έντασης σε ένα ιστό:

$$I_{(z)} = I_0 \exp(-\mu_{ολ} z), \quad (13)$$

όπου  $I_{(z)}$  η φωτεινή ένταση σε βάθος  $z$  μέσα στον ιστό και  $I_0$  η ένταση λίγο πριν εισχωρήσει σε αυτόν.

Η μέση ελεύθερη διαδρομή των προσπίπτοντων φωτονίων σε ένα τυρβοειδές μέσο είναι:

$$L_t = 1/\mu_t = 1/(\mu_a + \mu_s) \quad (14)$$

Ο όρος αυτός ονομάζεται αλλιώς οπτικό βάθος διαπερατότητας (optical penetration depth) και είναι η απόσταση  $z$  στον ιστό στην οποία η ένταση  $I_{(z)}$  πέφτει στο  $1/e$  της αρχικής τιμής του  $I_0$ . Ο όρος  $L_t$  παρέχει μία μέτρηση σχετικά με το βάθος στο οποίο μπορεί να φτάσει το εκπεμπόμενο φως, διαπερνώντας τον υπό εξέταση ιστό. Επομένως, αποτελεί μέτρο της οπτικής διάφανειας του ιστού. Η αρχική ένταση ελαττώνεται περίπου κατά 90% για βάθος ιστού  $2 L_t$ . Γενικά, το  $L_t$  μειώνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης του αίματος μέσα στον ιστό. Η τιμή του είναι σημαντικά μικρότερη για το μπλε φως συγκριτικά με το κόκκινο και γίνεται μέγιστη στην περιοχή 800-1300nm. Η βαθύτερη κατανόηση των φαινομένων που χαρακτηρίζουν τα τυρβοειδή μέσα αποτελεί μία από τις προτεραιότητες της επιστήμης σήμερα. Στην περίπτωση των βιολογικών ιστών υπάρχει σημαντική δυσκολία περιγραφής, καθώς η τύρβη προκαλείται από την πολλαπλή σκέδαση του φωτός από μία ετερογενή δομή που αποτελείται από νερό, διάφορα μακρομόρια και κυτταρικά οργανίδια. Αποτέλεσμα αυτής της πολλαπλής σκέδασης είναι η σημαντική υποβάθμιση της ανάλυσης εικόνας ή του



εντοπισμού θέσης, στις διάφορες απεικονιστικές τεχνικές, λόγω της τυχαιότητας των διαδρομών που διανύουν τα φωτόνια στο μέσο<sup>391,397</sup>.

## 6.2.8 Τα αποτελέσματα της απορρόφησης της οπτικής ακτινοβολίας από τους βιολογικούς ιστούς

### 6.2.8.a Θέρμανση ιστού

Οι παράγοντες που καθορίζουν τη συμπεριφορά των βιολογικών ιστών απέναντι στη θερμότητα είναι οι εξής:

(i) η δυνατότητα που έχει ο κάθε ιστός να αποθηκεύει θερμότητα. Η διαφορετική δυνατότητα που έχουν οι ιστοί για την αποθήκευση του ίδιου ποσού θερμότητας περιγράφεται από την **ειδική θερμότητα**. Ο όρος χρησιμοποιείται για να οριστεί το ποσό της θερμότητας ανά μονάδα μάζας, το οποίο απαιτείται για να ανυψωθεί η θερμοκρασία της μάζας κατά ένα βαθμό Κελσίου ή Kelvin. Η σχέση μεταξύ της θερμότητας και της μεταβολής της θερμοκρασίας, εκφράζεται συνήθως με την ακόλουθη εξίσωση:

$$Q=mc\Delta T \quad (15)$$

όπου  $Q$  είναι η ποσότητα θερμότητας που προσφέρεται ή αφαιρείται από ένα σώμα μάζας  $m$ , το  $c$  είναι η ειδική θερμότητα του σώματος, και το  $\Delta T$  είναι η μεταβολή στη θερμοκρασία του.

(ii) η δυνατότητα που έχει ο κάθε ιστός να επιτρέπει την αγωγή της θερμότητας διαμέσου των μορίων του. Ως **θερμική αγωγιμότητα** ορίζεται η χαρακτηριστική ιδιότητα της ύλης που προσδιορίζει την ευκολία ή δυσκολία διάδοσης της θερμότητας στο εσωτερικό ενός υλικού (πχ ιστός). Ανάλογα με τις διακυμάνσεις της θερμοκρασίας σε κάθε περιοχή του ιστού, η θερμότητα ρέει από εκεί όπου η θερμοκρασία είναι υψηλότερη προς εκεί όπου είναι χαμηλότερη.

(iii) η **αιματική ροή** στον ιστό (blood flow), η οποία διαφέρει ανάλογα με τον αριθμό και τη διάμετρο των αγγείων που αιματώνουν τον κάθε ιστό, πχ υπό φυσιολογικές συνθήκες στους δύο νεφρούς είναι 1200ml/min<sup>398</sup>.

Ο μηχανισμός με τον οποίο θερμαίνεται ο ιστός βασίζεται στη μετατροπή της εκπεμπόμενης ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας σε θερμότητα, καθώς τα διάφορα βιομόρια που έχουν ήδη ακτινοβοληθεί επιστρέφουν στη βασική κατάστασή τους με μη ακτινοβολητικό τρόπο, μεταφέροντας έτσι την ενέργεια στον ιστό. Ανάλογα με το μήκος κύματος που προσπίπτει στους διάφορους ιστούς, καθορίζεται το βάθος διείσδυσης της φωτεινής ακτινοβολίας.

Το τελικό αποτέλεσμα της επίδρασης της θερμότητας στους βιολογικούς ιστούς μπορεί να είναι: 1) η υπερθερμία του ιστού, δηλαδή η αύξηση της θερμοκρασίας του στο επίπεδο των 41 βαθμών Κελσίου, 2) η θερμοπηξία του ιστού, δηλαδή η αύξηση της θερμοκρασίας του ιστού από 50-100 βαθμούς Κελσίου, που διατηρείται για ορισμένο χρόνο (συνήθως λίγα δευτερόλεπτα), 3) η εξάτμιση του ιστού, όταν τα συστατικά του εξαχνώνονται σε υψηλές θερμοκρασίες άνω των 100 βαθμών Κελσίου, μέσα σε ελάχιστο χρόνο (δέκατα του δευτερολέπτου).

#### **6.2.8.β Φωτοχημικές αντιδράσεις**

Πρόκειται για τις βιοχημικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα με τη συμμετοχή μορίων τα οποία έχουν διεγερθεί με μεταβίβαση ενέργειας σε αυτά από φωτόνια. Τα φωτόνια αυτά εντοπίζονται στην περιοχή του υπεριώδους ή σε μικρά μήκη κύματος στην περιοχή του ορατού φωτός. Όταν απορροφηθούν από χρωμοφόρα μόρια των ιστών, προκαλούν μετάβαση των μορίων αυτών σε μία κατάσταση αυξημένης ενέργειας, προετοιμάζοντάς τα να συμμετάσχουν σε ποικίλου τύπου αντιδράσεις (πχ σπάσιμο δεσμών, σχηματισμός ελεύθερων ριζών, φωτοκαταστροφή του χρωμοφόρου κά).

Σε αυτή τη βασική αρχή μεταβίβασης ενέργειας από τα φωτόνια στα χρωμοφόρα μόρια βασίζονται και οι φωτοδυναμικές θεραπείες, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ποικιλίας παθήσεων, όπως διάφοροι τύποι φλεγμονών ή νεοπλασιών<sup>399-401</sup>. Σε αυτή την περίπτωση, η φωτοευαισθητοποιός ουσία εισάγεται στο σώμα και συγκεντρώνεται επιλεκτικώς στα παθολογικά κύτταρα. Στη συνέχεια, ακτινοβολείται με φωτεινή ακτινοβολία που διαθέτει το κατάλληλο μήκος κύματος για να διεγερθεί η φωτοευαισθητοποιός ουσία και να αντιδράσει με το οξυγόνο, παράγοντας τοξικά προϊόντα (μονήρες οξυγόνο) τα οποία συντελούν στην αποδόμηση και καταστροφή των παθολογικών κυττάρων.

#### **6.2.8.γ Φωτοκαταστροφικές Αντιδράσεις**

Τα φωτόνια που βρίσκονται στην περιοχή του υπεριώδους διαθέτουν αρκετή ενέργεια, ώστε να προκαλέσουν τη φωτο-αποδόμηση βιοπολυμερών, όταν έρθουν σε σύγκρουση με αυτά. Το σύνηθες αποτέλεσμα είναι η απορρόφηση των υπολειμμάτων<sup>402</sup>.

#### **6.2.8.δ Ηλεκτρομηχανικές Αντιδράσεις**

Είναι δυνατό να προκύψουν σε περιπτώσεις κατά τις οποίες οι ταχύτητες είναι εξαιρετικά υψηλής τάξης, οπότε επάγεται ο κατακερματισμός των ιστών με τη βοήθεια φαινομένων ηλεκτρισμού. Η όλη διαδικασία μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό πλάσματος, η γρήγορη επέκταση του οποίου προκαλεί την εμφάνιση κραδασμών που καταλήγουν στη διάρρηξη του ιστού<sup>403</sup>.

## 7. ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΥΠΕΡΦΑΣΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Στο κεφάλαιο αυτό αναφέρονται οι βασικές αρχές της φασματοσκόπησης, αναλύεται η έννοια της φασματικής απεικόνισης και περιγράφεται η εφαρμογή της δυναμικής υπερφασματικής απεικόνισης σε καθιερωμένες διαγνωστικές διαδικασίες. Επίσης, αναφέρονται συνοπτικά ορισμένα σημαντικά χαρακτηριστικά της μεθόδου. Τέλος, περιγράφονται συνοπτικά άλλες καινοτόμες προσπάθειες διαγνωστικής ενδοσκοπικής απεικόνισης.

### 7.1 Μεταμερισμός

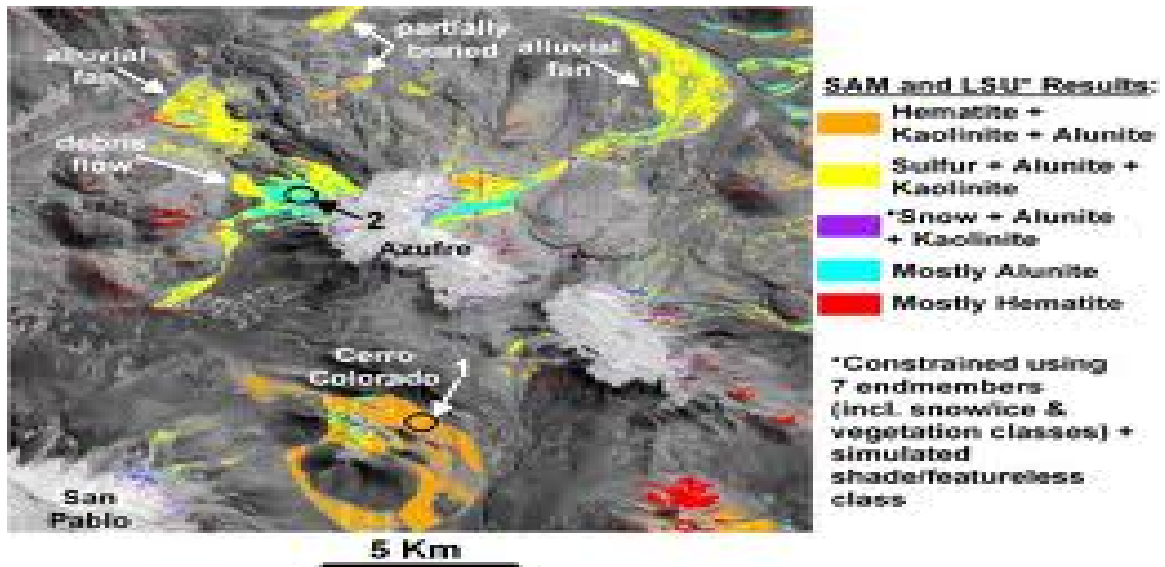
Πρωτεύουσα λειτουργία της έγχρωμης ανθρώπινης όρασης είναι ο επιμερισμός του εισερχόμενου φωτεινού σήματος σε τρεις βασικές χρωματικές παραμέτρους (μπλε-κόκκινο-πράσινο χρώμα). Αυτό αποκλείει το ανθρώπινο μάτι από το να έχει δυνατότητα πρόσληψης φασματικής πληροφορίας. Έτσι, είναι δυνατόν η εκπομπή φωτεινού σήματος από δύο αντικείμενα με τελείως διαφορετικά φασματικά χαρακτηριστικά να καταλήγει “μεταφρασμένη” από το ανθρώπινο μάτι στην ίδια ακριβώς βασική χρωματική παράμετρο. Με άλλα λόγια, είναι δυνατό οι ιστοί να απορροφούν διαφορετικού κύματος ακτινοβολία, αλλά να “φαίνονται” ότι έχουν το ίδιο χρώμα. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως “μεταμερισμός”.

Τα συμβατικά συστήματα καταγραφής έγχρωμης εικόνας ακολουθούν αυτόν ακριβώς τον εγγενή τρόπο λειτουργίας του ανθρώπινου ματιού. Γι’ αυτό καθίσταται αδύνατο να διακρίνουν τις διαφορές ανάμεσα σε υλικά που έχουν την ίδια χρωματική εμφάνιση, αλλά διαφορετική χημική σύνθεση. Η αδυναμία τους αυτή θέτει σοβαρότατο περιορισμό στην αναλυτική τους ισχύ και, επομένως, στις διαγνωστικές τους δυνατότητες<sup>403</sup>.

### 7.2 Γενικές αρχές φασματοσκοπικής απεικόνισης

Η φασματοσκοπική απεικόνιση αποτελεί μία από τις πολλά υποσχόμενες εφαρμογές που χαρακτηρίζουν την επαναστατική συνεργασία ανάμεσα σε διάφορους τομείς της επιστήμης (πχ Φυσική, Βιολογία, Γενετική, Μηχανική, Ιατρική). Αποτελεί το συνδυασμό της φασματοσκόπησης με καινοτόμες απεικονιστικές τεχνικές (τεχνολογία ρυθμιζόμενων οπτικών φίλτρων και απεικόνισης με αισθητήρες αντίχνευσης), παρέχοντας την ταυτόχρονη καταγραφή χωρικής και φασματικής πληροφορίας. Η φασματική απεικόνιση επιτρέπει την άνευ προηγουμένου οπτικοποίηση των μικροδομικών χαρακτηριστικών των βιολογικών ιστών και, με τη βοήθεια ενδογενών ή εξωγενών ουσιών, καθιστά εφικτή την ποσοτική χαρτογράφηση των περιοχών που σχετίζονται άμεσα με μία νόσο<sup>404</sup>.

Η συνδυασμένη καταγραφή χωρικής και φασματικής πληροφορίας έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και τρεις δεκαετίες στην αναλυτική χημεία, αλλά και στις επιστήμες περιβάλλοντος και δορυφορικής παρατήρησης, βρίσκοντας εφαρμογές στη μελέτη των ιδιοτήτων των στοιχείων, στη γεωργία, στη χαρτογράφηση του ορυκτού πλούτου (Φωτ. 1), στον έλεγχο του περιβάλλοντος, καθώς και σε στρατιωτικά προγράμματα. Μάλιστα, χρησιμοποιούνται διαφορετικού τύποι φασματοσκοπικών συστημάτων, ανάλογα με την οπτική ιδιότητα που εξετάζεται (πχ απορρόφηση, αυτόματη εκτομή, σκέδαση κά).



**Φωτ. 1:** Φασματική απεικόνιση ορυκτών κοιτασμάτων (πηγή: internet)

Σε αντίθεση με την περιοριστική λειτουργία των συμβατικών συστημάτων καταγραφής έγχρωμης εικόνας, η φασματική απεικόνιση προσφέρει την ταυτόχρονη και εξ' αποστάσεως μέτρηση των φασματικών χαρακτηριστικών μεγάλου αριθμού σημείων ενός υπό εξέταση πεδίου, όπως πχ οι ανθρώπινοι ιστοί. Η ένταση του φωτός καταγράφεται ταυτόχρονα για κάθε μήκος κύματος, αλλά και τοποθεσίας (χωρικό σημείο). Έτσι καθίσταται δυνατή η καταγραφή του φάσματος ξεχωριστά σε κάθε pixel που συναποτελεί την εικόνα (φασματοσκοπικό στοιχείο). Παράλληλα, καταγράφεται για το κάθε εικονοστοιχείο (pixel) η πλήρης εικόνα σε κάθε ξεχωριστό μήκος κύματος (απεικονιστικό στοιχείο). Το ολοκληρωμένο φάσμα μπορεί να υπολογιστεί για κάθε χωρικό σημείο, το οποίο μπορεί να αναπαρασταθεί ως διάνυσμα σε ένα πολυδιάστατο φασματικό χώρο.

### 7.3 Βασικά χαρακτηριστικά της φασματοσκόπησης

Η φασματοσκόπηση εκμεταλλεύεται τις ιδιότητες του οπτικού φωτός, καθώς αυτό έρχεται σε επαφή με τα υπό εξέταση υλικά. Τα φωτόνια, που συναποτελούν τη φωτεινή δέσμη,

υφίστανται απορρόφηση, η οποία μπορεί να προκαλέσει φθορίζουσα εκπομπή. Επίσης, τα φωτόνια μπορούν να υποστούν πολλαπλή σκέδαση λόγω της διαφοράς του δείκτη διάθλασης ανάμεσα στα διαφορετικά υλικά. Τα φασματόμετρα έχουν τη δυνατότητα να καταμετρούν την ένταση του φωτός που εκπέμπεται από τα διάφορα υλικά ως παράμετρο του μήκους κύματος της φωτεινής ακτινοβολίας. Το συλλεγόμενο φως διέρχεται από ένα “κατανεμητή φωτός”, ο οποίος διαχωρίζει τα διάφορα μήκη κύματος της ακτινοβολίας και τα κατευθύνει σε μία διάταξη οπτικών αισθητήρων. Αυτή είναι συνδεδεμένη με ένα υπολογιστή, ώστε να είναι δυνατή η καταγραφή και αποθήκευση των δεδομένων. Τα δεδομένα αυτά σχετίζονται με την απορροφητικότητα και το βαθμό σκέδασης του ιστού, όταν αυτός φωτίζεται με πηγή ευρέος φάσματος (πχ λευκό φως), ενώ, όταν χρησιμοποιείται πηγή φωτισμού με στενό φάσμα (πχ στο υπεριώδες-μπλε) οι πληροφορίες που συλλέγονται έχουν σχέση με τις ιδιότητες φθορισμού του υλικού.

Στο πεδίο της Βιοϊατρικής, η διαγνωστική αξία της φασματοσκόπησης εδράζεται στην αρχική υπόθεση ότι, καθώς εξελίσσεται μία νόσος στη διάρκεια του χρόνου, μεταβάλλονται οι οπτικές ιδιότητες των ιστών (όπως η απορρόφηση, η σκέδαση, ο φθορισμός). Για παράδειγμα, στην περίπτωση δυσπλασίας στον τράχηλο της μήτρας, τα επιθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν διογκωμένο πυρήνα, αυξημένη ποσότητα DNA, υπερχρωμάτωση, καθώς και ακανόνιστη διόγκωση της χρωματίνης, με αποτέλεσμα αυξημένη σκέδαση όταν ο τράχηλος επισκοπείται με τη βοήθεια λευκού φωτός<sup>405</sup>. Από την άλλη πλευρά, σε περίπτωση δυσπλασίας στο μαζικό αδένιο, και καθώς η δυσπλασία εξελίσσεται, ο όγκος του κολλαγόνου κάτω από τα επιθηλιακά κύτταρα ελαττώνεται, με αποτέλεσμα μειωμένη σκέδαση στο στρώμα<sup>406</sup>.

Τα τελευταία είκοσι χρόνια έχουν δημοσιευτεί διάφορες κλινικές μελέτες σχετικά με την αξία που έχει η ερμηνεία του φασματικού αποτυπώματος των ιστών, όταν εξετάζονται με τη βοήθεια λευκού φωτός (φασματοσκόπηση ευρέος φάσματος). Οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν την ουροδόχο κύστη, το έντερο, τον οισοφάγο, τη στοματική κοιλότητα, το δέρμα και τον πνεύμονα<sup>407-411</sup>. Μετρήσεις απορρόφησης/σκέδασης έχουν χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό της συνολικής ποσότητας αίματος<sup>407</sup>, της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης και του κορεσμού με οξυγόνο<sup>408</sup>, ενώ τα αποτελέσματά τους χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες για το διαχωρισμό δυσπλαστικών-μη δυσπλαστικών ιστών.

Το ίδιο σημαντικές προσπάθειες έγιναν με τη χρησιμοποίηση πηγών φωτισμού στενού φάσματος, με στόχο την εκμετάλλευση του φθορισμού των εξεταζόμενων ιστών. Εξετάστηκε ευρεία ποικιλία οργάνων και ιστών, όπως το έντερο, ο τράχηλος της μήτρας, οι βρόγχοι, ο

πνεύμονας, η ουροδόχος κύστη, ο εγκέφαλος, ο οισοφάγος, το στομάχι, ο μαζικός αδένας, το δέρμα, αλλά και η αθηρωματική πλάκα, καθώς και περιπτώσεις νεοπλασίας στην κεφαλή και τον τράχηλο<sup>404,412-414</sup>, χωρίς πάντοτε ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν<sup>415</sup>.

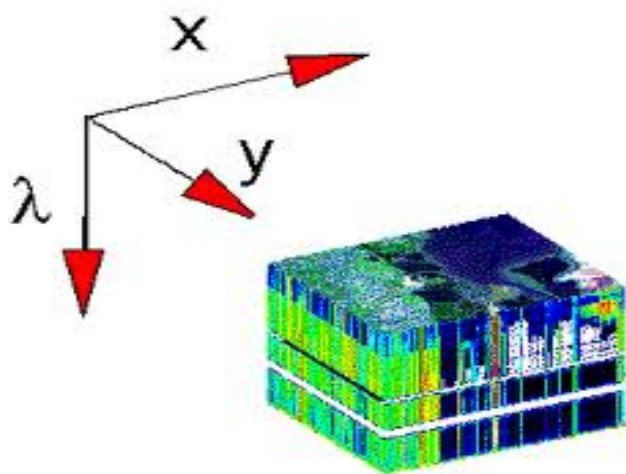
Ίσως οι μεγάλες διαφορές στην αποτελεσματικότητα ανάμεσα στις διάφορες μελέτες, τόσο ως προς την τεχνική ευρέος φάσματος, όσο και ως προς την τεχνική περιορισμένου φάσματος, να οφείλονται στην αναπόφευκτη πολυπλοκότητα των βιολογικών ιστών. Η σκέδαση στις τομές ιστών είναι σημαντική, με πιθανό αποτέλεσμα τη διαστρέβλωση του φθορίζοντος σήματος που προέρχεται από αυτούς. Επίσης, η απορρόφηση των φθορίζοντων φωτονίων μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση τεχνητών αιχμών ή κοίλων στις φασματικές καμπύλες φθορισμού. Επιπλέον, τόσο η ένταση του φθορισμού, όσο και το περίγραμμα των σχημάτων που φθορίζουν επηρεάζονται από τη γεωμετρία του φωτισμού και της συλλογής του<sup>416</sup>.

Ένα χαρακτηριστικό της οπτικής φασματοσκόπησης είναι ότι δεν έχει τη δυνατότητα μεγάλης χωρικής ανάλυσης, καθώς ανιχνεύει το φως από ένα ορισμένο χωρικό σημείο, το οποίο καθορίζεται από το μέγεθος της οπτικής ίνας. Αυτό το μειονέκτημα ισχύει ανεξάρτητα από το μέγεθος των υπό εξέταση περιοχών. Είναι φανερό η αδυναμία αυτής της διάταξης να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη μελέτη των βιολογικών ιστών, οι οποίοι, όπως έχει ήδη αναφερθεί, χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια. Άλλωστε, είναι η ετερογένεια αυτή που καθορίζει την ποικιλία των λειτουργιών τους.

Λόγω αυτής της τεράστιας ποικιλίας των δομικών χαρακτηριστικών στους ιστούς του ανθρώπινου σώματος, η συμβατική τεχνολογία θα μπορούσε να συλλέξει την επιθυμητή ποσότητα πληροφοριών με τη χρησιμοποίηση ενός τεράστιου αριθμού φασματόμετρων (πάνω από 500000) σε παράλληλη διάταξη. Σε μία τέτοια διάταξη, το καθένα τους θα κατέγραφε τη φασματική πληροφορία από ένα επιμέρους χωρικό σημείο. Κάτι τέτοιο θα ήταν οικονομικά ασύμφορο και πρακτικά μη λειτουργικό για καθημερινή, επαναλαμβανόμενη χρήση, όπως πχ στη διάρκεια μίας διαγνωστικής εξέτασης. Σε μία τέτοια υποθετική περίπτωση, θα αναμιγνύονταν τα σήματα από τους υγιείς και τους παθολογικούς ιστούς, αποκλείοντας ουσιαστικά τον εντοπισμό της «φασματικής υπογραφής», η οποία χαρακτηρίζει τον κάθε ιστό υπό δεδομένες κάθε φορά συνθήκες και αποτελεί το στόχο της φασματοσκόπησης<sup>403</sup>.

#### 7.4 Φασματική απεικόνιση- η έννοια του “φασματικού κύβου”

Αν γινόταν σύγκριση ανάμεσα σε μία συμβατική συσκευή παραγωγής έγχρωμης εικόνας και σε μία συσκευή φασματικής απεικόνισης, η χαρακτηριστική τους διαφορά θα ήταν ότι η πρώτη θα κατέγραφε τρεις μόνο, ευρέος φάσματος, χρωματικές εικόνες, που αντιστοιχούν στα τρία βασικά χρώματα (μπλε, κόκκινο, πράσινο). Με αυτό τον τρόπο χάνεται η μεγάλη πλειοψηφία των φασματικών πληροφοριών, οι οποίες «στριμώνονται» στις προαναφερθείσες εικόνες. Αντιθέτως, η συσκευή φασματικής απεικόνισης καταγράφει μία αλληλουχία εικόνων που η καθεμία τους καταγράφεται σε ένα διαφορετικό και περιορισμένο μήκος κύματος και δίνει πληροφορίες για μία περιορισμένη ζώνη του φάσματος σε κάθε εικονοστοιχείο για δεδομένη χρονική στιγμή. Ως «φασματικός κύβος» (spectral cube), χαρακτηρίζεται το σύνολο των εικόνων που προκύπτουν από την ταυτόχρονη καταγραφή των φασματικών και χωρικών χαρακτηριστικών του κάθε pixel. Αυτό είναι και το «φασματικό διάνυσμα» του συγκεκριμένου pixel, δηλαδή το συνολικό του φάσμα τη δεδομένη χρονική στιγμή. Πρόκειται για μία τρισδιάστατη απεικόνιση του υπό εξέταση χωρικού σημείου, με δύο “χωρικές” και μία “φασματική” διάσταση, που δημιουργεί ένα “σωρό” πληροφοριών για το κάθε εικονοστοιχείο (Εικ. 1).



**Εικ.1**  
Ο φασματικός κύβος

Είναι φανερό ότι το πλήθος των φασματικών πληροφοριών είναι ανάλογο με τη φασματική ανάλυση της κάθε συσκευής. Η βασική αρχή είναι η εξής: όσο πιο υψηλή είναι η δυνατότητα φασματικής ανάλυσης, τόσο πιο εξειδικευμένη είναι η διαγνωστική πληροφορία που λαμβάνεται. Επίσης, το πλήθος των φασμάτων που καταγράφονται από τη φασματοσκοπική κάμερα είναι ανάλογο και με το βαθμό χωρικής ανάλυσης του απεικονιστικού της αισθητήρα. Επομένως, όσο πιο υψηλός είναι ο βαθμός χωρικής ανάλυσης, τόσο πιο μεγάλη είναι η χωροταξική/τοπογραφική πληροφορία που αποκτάται. Στο τέλος προκύπτει ένας θεματικός χάρτης, ο οποίος είναι αποτέλεσμα της κατηγοριοποίησης τη διαδικασίας και συντίθεται από διαφορετικές αποχρώσεις του γκρι ή τεχνητά χρώματα, ανάλογα με την κλάση που ανήκει το κάθε εικονοστοιχείο. Οι κατηγοριοποιήσεις δεν αφορούν μόνο το στοιχείο μελέτης, αλλά και

όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά τα οποία αποτελούν την “εικόνα”. Για το λόγο αυτό είναι αναγκαία η σωστή κατηγοριοποίηση και όχι μόνο η αναγνώριση της παθολογίας ή όχι. Στους χάρτες αυτών, όταν αναφερόμαστε σε δύο μόνο διαφορετικές καταστάσεις, πχ η αναγνώριση των καλοήθων και κακοήθων καταστάσεων χρησιμοποιούμε τη σκάλα του γκρι. Σε αντίθετη περίπτωση, οπότε και η πληροφορία αναφέρεται σε περισσότερες από δύο καταστάσεις χρησιμοποιούμε ψευδοχρωματικούς χάρτες. Το ίδιο χρώμα αναγνωρίζει περιοχές με ίδια ή παρόμοια χαρακτηριστικά. Προκειμένου να αναγνωριστεί η ακρίβεια των θεματικών χαρτών είναι απαραίτητη η λήψη βιοψιών από τις αντίστοιχες περιοχές και η σύγκριση των αποτελεσμάτων.

### **7.5 Η δράση των βιολογικών δεικτών στα νεοπλασματικά φαινόμενα**

Η ικανότητα των βιολογικών δεικτών να εντοπίζουν τα κύτταρα-στόχους βασίζεται: α) στο βαθμό συγγένειας που εμφανίζουν ως προς συγκεκριμένα κυτταρικά στοιχεία, τα οποία χαρακτηρίζουν τα νεοπλασματικά κύτταρα-στόχους, β) στη δυνατότητα που έχουν να χρησιμοποιούν τα διαμεμβρανικά μονοπάτια και τους μηχανισμούς μεταφοράς σημάτων (signal pathways) μέσα στο κύτταρο-στόχο, αλλά και ανάμεσα στους κυτταρικούς πληθυσμούς, ώστε να καταστούν οπτικώς ενεργοί. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η μεγάλη αναπλαστική και πολλαπλασιαστική δραστηριότητα των νεοπλασματικών κυττάρων. Αυτή οδηγεί σε εκτεταμένη χρήση των μηχανισμών αναερόβιας γλυκόλυσης εκ μέρους τους, με αποτέλεσμα την πτώση του εξωκυττάρου pH. Επίσης, το γεγονός ότι ανάμεσα στα νεοπλασματικά κύτταρα δεν υπάρχουν gap junctions, δεν τους δίνει τη δυνατότητα να έχουν κάποιας μορφής συνεργασία σε μεταβολικό επίπεδο.

Οι προαναφερθείσες λειτουργικές αλλαγές μπορούν να αποτελέσουν “στόχο” προς ανίχνευση από τους κατάλληλους βιολογικούς δείκτες. Η δραστηριότητά τους, (κινητική, διασυνδεδετική ικανότητα) προκαλεί δυναμικώς μεταβαλλόμενα οπτικά σήματα. Η δυναμική υπερφασματική απεικόνιση ανιχνεύει και παρακολουθεί τα σήματα, ποσοτικοποιεί τα χαρακτηριστικά τους και τα μοντελοποιεί<sup>404</sup>.

### **7.6 Υπερφασματική Απεικόνιση**

Ο διαχωρισμός ανάμεσα στις διάφορες δυνατότητες φασματικής απεικόνισης βασίζεται στην τεχνική δυνατότητα του κάθε φασματοσκοπικού συστήματος να αναλύει ένα αριθμό φασματικών δεδομένων, που περιέχονται στις φασματικές μπάντες εκπομπής.



Τα πολυφασματικά συστήματα ανάλυσης έχουν –τυπικά- τη δυνατότητα να αναλύουν τα δεδομένα από 5-20 φασματικές μπάντες, ενώ τα υπερφασματικά συστήματα μπορούν να αναλύουν ταυτόχρονα μερικές εκατοντάδες. Η υπερφασματική απεικόνιση εξελίσσεται συνεχώς με στόχο να καταφέρει να παρέχει τη δυνατότητα ανάλυσης ορισμένων χιλιάδων από πολύ στενών φασματικών ζωνών<sup>404</sup>.

### **7.6.1 Η εφαρμογή της Δυναμικής Υπερφασματικής Απεικόνισης στον τράχηλο της μήτρας**

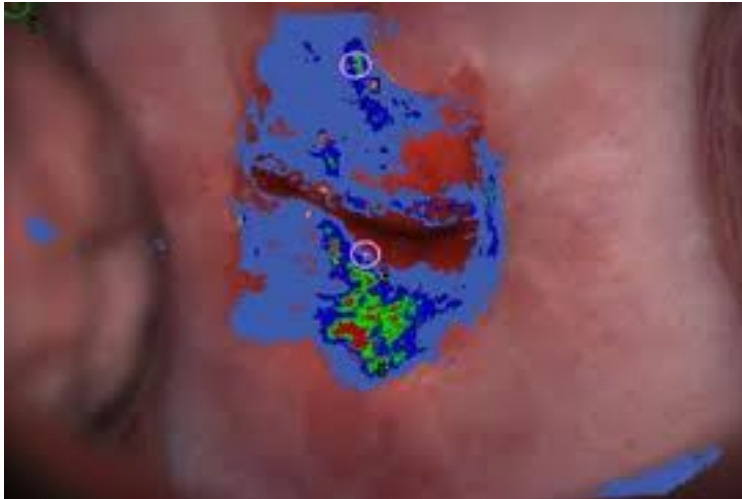
Είναι ευρέως γνωστό ότι το διάλυμα οξικού οξέος 3-5%, χρησιμοποιείται εμπειρικά κατά την κολποσκόπηση για να βελτιστοποιήσει την οπτική εικόνα του τραχήλου της μήτρας, συντελώντας στην απομάκρυνση της τραχηλικής βλέννης. Καθώς η βλέννη απομακρύνεται, οι περιοχές του τραχήλου που ενδεχομένως ενέχονται σε κάποια παθολογία αποκτούν λευκωπό χρώμα. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως "aceto-whitening".

Η εκμετάλλευση ενός βιολογικού δείκτη για την αναγνώριση λειτουργικών αλλαγών οι οποίες σχετίζονται με δυνητικές νεοπλασματικές αλλοιώσεις, εφαρμόστηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1990, με βάση την παραπάνω ευρέως διαδεδομένη τεχνική απεικόνισης του τραχήλου κατά την κολποσκόπηση<sup>417</sup>. Ο δείκτης παρέμεινε ο ίδιος, δηλαδή το διάλυμα οξικού οξέος 3-5%, αλλά το κολποσκόπιο που κατασκευάστηκε είχε τη δυνατότητα ταυτόχρονης δυναμικής και υπερφασματικής απεικόνισης. Ήταν προγραμματισμένο να λειτουργεί σε προεπιλεγμένα μήκη φωτεινού κύματος και, με τη βοήθειά του, πραγματοποιούνταν ποσοτικοποιημένες μελέτες των κινητικών ιδιοτήτων του acetowhitening για κάθε εικονοστοιχείο, με έναν απολύτως προκαθορισμένο και αναπαράξιμο τρόπο.

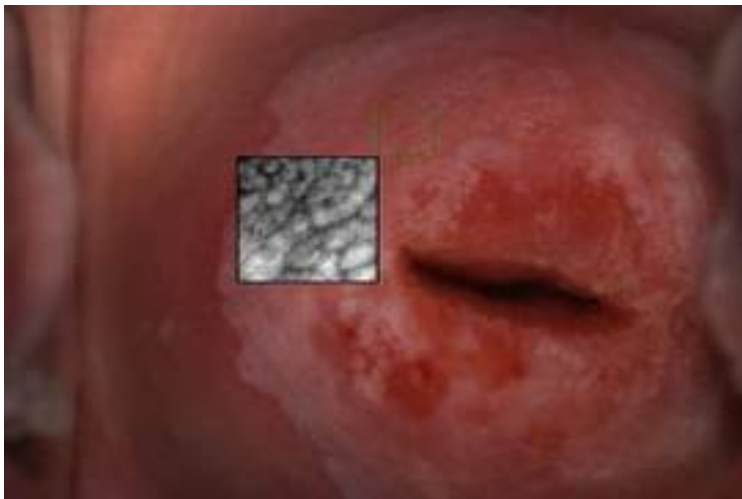
Η λήψη εικόνων από την περιοχή μελέτης (εξωτράχηλος) ξεκινούσε με τη λήψη μίας φωτογραφίας αναφοράς πριν από την εμβάπτιση του εξωτράχηλου με το διάλυμα του οξικού οξέος. Στη συνέχεια, λαμβάνονταν αυτόματα εικόνες με συχνότητα 1 ανά 5 δευτερόλεπτα, για συνολικό χρόνο 240 δευτερολέπτων. Το σύνολο των εικόνων υποβαλλόταν σε περαιτέρω επεξεργασία με βάση αλγοριθμικές ακολουθίες, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση των μικροκινήσεων της εξεταζόμενης, αλλά και των μικροσυσπάσεων του τραχήλου στην ποιότητα της τελικής εικόνας.

Από το σύνολο των εικόνων παραγόταν μία σειρά από καμπύλες που αναπαριστούσαν το λόγο της διάχυτης ανάκλασης του λευκού φωτός πάνω στην υπό εξέταση περιοχή προς το χρόνο, εκφράζοντας έτσι τα επικαιροποιημένα χαρακτηριστικά της επίδρασης του φαινομένου acetowhitening. Η αυθαίρετη απόδοση των χαρακτηριστικών αυτών με χρώματα, είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός "ψευδοχρωματικού χάρτη" (Φωτ. 3,4). Με

τη βοήθεια του χάρτη αυτού κατέστη δυνατή η χωρική απεικόνιση της κατάστασης στην υπό εξέταση περιοχή. Ο χάρτης μπορεί να υπερτεθεί στην real time εικόνα και να χρησιμοποιηθεί για την in vivo εκτίμηση των αλλοιώσεων και τη διαβάθμισή τους και για την αναγνώριση των ορίων της κάθε αλλοίωσης. Επίσης, διευκολύνει την επιλογή για τη λήψη βιοψιών από τις πιο “ύποπτες” περιοχές, συμβάλλει στον καθορισμό της έκτασης της θεραπείας και καθιστά πιο έγκυρη τη μετεγχειρητική παρακολούθηση<sup>404</sup>. Το γεγονός ότι ο χάρτης εμφανίζεται με έναν πλήρως αυτοματοποιημένο τρόπο, καθιστά την όλη διαδικασία λιγότερο εξαρτώμενη από τον εξεταστή, συμμετέχοντας έτσι στην αύξηση της αντικειμενικότητάς της.



**Φωτ.3**  
Ο Ψευδοχρωματικός  
Χάρτης



**Φωτ.4**  
Μεγέθυνση με υπέρθεση

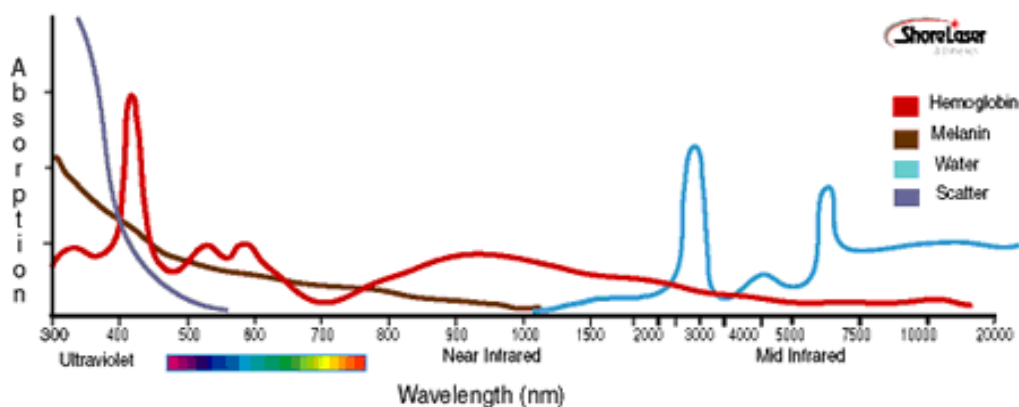
Τα αποτελέσματα από τη χρήση του συστήματος ήταν πολύ ενθαρρυντικά, δείχνοντας σημαντικό βαθμό βελτίωση στην εντόπιση ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών. Υπολογίστηκε ότι η δυναμική φασματοσκόπηση στον τράχηλο μπορούσε να αποκαλύψει 62.9% περισσότερες υψηλόβαθμες αλλοιώσεις, συγκριτικά με τη συμβατική κολποσκόπηση<sup>418</sup>. Μάλιστα, η χρήση του συστήματος και σε άλλους ιστούς, όπως το δέρμα<sup>419</sup> και ο λάρυγγας<sup>420</sup> κατέληξε επίσης σε ελπιδοφόρα αποτελέσματα για την αξία του συστήματος.

## 7.7 Οπτικό Παράθυρο

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η οπτική φασματοσκόπηση δεν έχει τη δυνατότητα να πάρει οπτικές πληροφορίες από βαθύτερα στρώματα ιστών. Το βάθος στο οποίο διεισδύει καθορίζεται από την απορροφητική ικανότητα και την ικανότητα σκέδασης που επιδεικνύουν τα συστατικά των ιστών, δηλαδή το νερό, το λίπος, η οξυαιμοσφαιρίνη ( $\text{HbO}_2$ ), η δεοξυαιμοσφαιρίνη (Hb) και η μελανίνη.

Η διεισδυτική ικανότητα του φωτός στην περιοχή του υπεριώδους-ορατή περιοχή του φάσματος ( $<700 \text{ nm}$ ) περιορίζεται σε λίγες εκατοντάδες μικρά ως ένα χιλιοστό<sup>408</sup>. Αντιθέτως, στις περιοχές κοντά στο υπέρυθρο (700-900 nm) μειώνεται αισθητά η ικανότητα των ιστών να απορροφούν το φως. Εδώ το φως μπορεί να διεισδύσει σε βάθος αρκετών χιλιοστών κάτω από την επιφάνεια των ιστών. Για αυτό το λόγο, η περιοχή του φάσματος κοντά στο υπέρυθρο χαρακτηρίζεται ως **“οπτικό παράθυρο”**<sup>421</sup>.

Η απορρόφηση του φωτός στο υπεριώδες οφείλεται στην παρουσία πρωτεϊνών και DNA. Από τη άλλη στο ορατό και στο εγγύς υπέρυθρο καθορίζεται από τη συγκέντρωση χρωμοφόρων, όπως η αιμοσφαιρίνη και η μελανίνη, ενώ στα μεγαλύτερα μήκη κύματος, στο υπέρυθρο, το νερό παρουσιάζει έντονη απορρόφηση (Εικ. 2)



Εικ. 2: Φάσματα απορρόφησης

Το μέγιστο απορρόφησης για τους αρωματικούς δακτύλιους των πρωτεϊνών εντοπίζεται στην περιοχή του υπεριώδους μεταξύ 260 και 280nm. Η απορρόφηση της αιμοσφαιρίνης είναι ισχυρά εξαρτώμενη από το μήκος κύματος. Αυξάνεται δηλαδή με ένα πολλαπλασιαστικό παράγοντα περίπου κατά 5 από το ιώδες στο κίτρινο και ελαττώνεται κατά 10 και 100 φορές για μετάβαση από το κίτρινο στο κόκκινο και στο εγγύς υπέρυθρο. Η απορρόφηση της μελανίνης παρουσιάζει μια συνεχή μείωση σε σχέση με το μήκος κύματος και ο αντίστοιχος συντελεστής μειώνεται κατά 5 από το ιώδες προς το κοντινό υπέρυθρο. Στο νερό η

απορρόφηση αυξάνεται σημαντικά για μήκη κύματος μεγαλύτερα από 1,4μm. Για μήκη κύματος  $\lambda < 250\text{nm}$  και  $\lambda > 2000\text{nm}$  το φαινόμενο που επικρατεί είναι της απορρόφησης.

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

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

## **7.8 Άλλες καινοτομίες στη διαγνωστική ενδοσκοπική απεικόνιση**

Οι τεχνικές βελτιώσεις που προσφέρονται σήμερα στους ενδοσκόπους για να προχωρήσουν σε ευκρινέστερο έλεγχο, διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) σε αυτές που έχουν ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της οπτικής απεικόνισης μίας περιοχής και β) σε αυτές που έχουν ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της οπτικής απεικόνισης ενός σημείου. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται τεχνικές όπως η χρωμοενδοσκόπηση, η απεικόνιση με αυτοφθορισμό, η απεικόνιση στενού φάσματος, καθώς και η επεξεργασία ψηφιακής εικόνας. Στη δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται οι οθόνες υψηλής ευκρίνειας και η συνεστιακή ενδομικροσκόπηση με laser.

Η εκρηκτική ανάπτυξη της τεχνολογίας στον τομέα της Ιατρικής Απεικόνισης έχει προσφέρει μέσα που προσφέρουν οπτικούς αισθητήρες υψηλής ευκρίνειας με ανάλυση εικόνας από 0.6-5 megapixels (συστήματα HDTV), αλλά και μεγάλη μεγέθυνση (ως και x 120 φορές).

Πιο αναλυτικά, οι τεχνικές βελτιώσεις της πρώτης κατηγορίας είναι οι εξής:

### **7.8.1 Χρωμοενδοσκόπηση**

Πρόκειται για τεχνική που στηρίζεται στην τοπική εφαρμογή ειδικών βαφών, ώστε να διευκολυνθεί η εντόπιση και ο χαρακτηρισμός των ιστών. Χρησιμοποιείται ευρέως στη μελέτη του γαστρεντερικού συστήματος και συνδυάζεται με μεθόδους φωτοδυναμικής θεραπείας, μολονότι μπορεί να είναι εξαιρετικά χρονοβόρα διαδικασία. Για αυτό το λόγο έχουν γίνει προσπάθειες ανάπτυξης τεχνικών “εικονικής” χρωμοενδοσκόπησης, με τη

βοήθεια της απεικόνισης στενού φάσματος και συστημάτων ενίσχυσης της ψηφιακής εικόνας (πχ Fujinon intelligent color enhancement systems-FICE). Πάντως, προς το παρόν δεν υπάρχουν παρά μόνο αναδρομικές μελέτες που να την αξιολογούν<sup>423</sup>, αλλά όχι μεγάλες, προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες. Ως προς τη χρησιμοποίησή της στην υστεροσκόπηση, η διεθνής εμπειρία είναι ελάχιστη<sup>424</sup>.

### **7.8.2 Απεικόνιση με αυτοφθορισμό**

Η τεχνική αυτή εκμεταλλεύεται τη φυσική δυνατότητα που έχουν διάφορες πρωτεΐνες των βιολογικών ιστών να φθορίζουν, όταν ακτινοβοληθούν από μήκη κύματος που ανήκουν στο μπλε ή στο υπεριώδες. Τέτοιες πρωτεΐνες είναι πχ διάφορα αμινοξέα, το κολλαγόνο κ.ά. Η εικόνα που προκύπτει επικάθεται ως “ψευδοχρωματικός χάρτης” στην εικόνα από τη συμβατική ενδοσκόπηση, δημιουργώντας με αυτόν τρόπο τις προϋποθέσεις για ευκολότερη διάγνωση των εστιακών αλλοιώσεων. Η συσκευή εκμεταλλεύεται τις ιδιότητες του μήκους κύματος που αντιστοιχεί στην περιοχή του μπλε, ώστε να επιτύχει τη μέγιστη δυνατή εκτίμηση της υποβλεννογόνιας στιβάδας του ενδομητρίου. Όταν το μπλε φως φτάσει στην υποβλεννογόνια στιβάδα του ενδομητρίου, ο υγιής ιστός φθορίζει σε πράσινη απόχρωση. Αν όμως υπάρχουν αλλοιώσεις στο βλεννογόνο του ενδομητρίου που να αντιστοιχούν σε πρώιμες καρκινικές βλάβες η ένταση του φθορισμού μειώνεται. Με αυτόν τον τρόπο καθίσταται δυνατός ο εντοπισμός ύποπτων αλλοιώσεων, οι οποίες αποδίδονται με μωβ χρώμα (υψηλή ευαισθησία και υψηλή αρνητική προγνωστική αξία). Μάλιστα, βρέθηκε ότι ο συνδυασμός της τεχνικής αυτής με απεικόνιση στενού φάσματος και υψηλής ευκρίνειας αύξησε σημαντικά τη διαγνωστική ικανότητα σε παθήσεις του κατώτερου οισοφάγου<sup>425</sup>.

### **7.8.3 Απεικόνιση Στενού Φάσματος**

Η τεχνική βασίζεται στην καταγραφή εικόνων καθώς περιστρέφονται απλά (“κόκκινο”, “μπλε”, “πράσινο”) και ειδικά φίλτρα μπροστά από την πηγή φωτισμού της υπό εξέταση περιοχής. Πιο συγκεκριμένα, καθώς αλλάζει διαδοχικά ο φωτισμός της περιοχής εξαιτίας της δράσης των φίλτρων, συλλαμβάνονται οι διαδοχικές ενδοσκοπικές εικόνες που επανασυντίθενται με προσθήκη ψευδοχρώματος. Αν οι εικόνες έχουν καταγραφεί καθώς δρούσαν τα απλά φίλτρα, θα είναι παρόμοιες με αυτές από τη συμβατική ενδοσκόπηση. Αλλιώς, προκύπτουν εικόνες από το στενό φάσμα που αντιστοιχεί στα ειδικά φίλτρα. Έτσι παράγεται ένας “ψευδοχρωματικός χάρτης”, που λειτουργεί βοηθητικά στη διάγνωση. Η βασική της αρχή έγκειται στην ελάττωση του φάσματος του λευκού φωτός σε δύο φασματικές ζώνες με χαμηλές σκεδαστικές ιδιότητες (μπλε και πράσινη). Έτσι, τα ειδικά φίλτρα επιλέγονται στο φάσμα του μπλε και του πράσινου και είναι σχεδιασμένα να αντιστοιχούν στο φάσμα απορρόφησης της αιμοσφαιρίνης. Το αποτέλεσμα είναι να βελτιώνεται η απεικόνιση των υποεπιθηλιακών αγγειακών μοντέλων του ενδομητρικού

βλεννογόνου. Όλες οι δομές που περιέχουν αιμοσφαιρίνη απεικονίζονται ιδανικά, διότι απορροφούν πολύ καλά το πράσινο και το μπλε φως. Με άλλα λόγια, η απεικόνιση περιορισμένου φάσματος αποδίδει ακόμη και τις πιο ανεπαίσθητες από τις αγγειακές δομές της υποβλεννογόνιας στιβάδας του ενδομητρίου, παρέχοντάς τους τρισδιάστατη προοπτική επί υπόβαθρου με ισχυρή αντίθεση (contrast). Έτσι αποφεύγεται η απόκρυψή τους, που συμβαίνει κατά την εξέταση με λευκό φως, λόγω της μεγάλης σκέδασης του φωτεινού μήκους κύματος που αντιστοιχεί στο κόκκινο.

Στα μειονεκτήματα της τεχνικής περιλαμβάνονται τα εξής: α) μπορεί να είναι εύκολη η απεικόνιση των τριχοειδών της επιφάνειας, όμως είναι αδύνατη η μελέτη των βαθύτερων στιβάδων λόγω του ότι το μπλε χρώμα δεν καταδύεται πέρα από τις επιφανειακές στιβάδες του βλεννογόνου, β) προς το παρόν είναι δύσκολο να εντοπιστούν πληροφορίες που προκύπτουν από ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος<sup>379</sup>.

Παρά τα μειονεκτήματά της η τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί σε μεμονωμένες μελέτες. Οι δημοσιεύσεις δείχνουν ότι η τεχνική αυτή υπερτερεί έναντι της συμβατικής υστεροσκόπησης στη διάγνωση της μείζονος παθολογίας του ενδομητρίου (υπερπλασία, εστιακό καρκίνωμα<sup>426</sup>, διερεύνηση αιτίων καθ'έξιν αποτυχίας σε προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης<sup>427</sup>, χρόνια ενδομητρίτιδα<sup>428</sup>).

#### **7.8.4 Συνεστιακή ενδομικροσκόπηση**

Πρόκειται για την αιχμή του δόρατος στην τεχνολογία ενδοσκοπικής απεικόνισης βιολογικών ιστών. Συνίσταται στην ενσωμάτωση ενός συνεστιακού μικροσκοπίου στο άπω άκρο ενός συμβατικού ενδοσκοπίου<sup>429</sup> ή σε ένα καθετήρα που μπορεί να προωθηθεί δια μέσου του καναλιού εργασίας του ενδοσκοπίου<sup>430</sup>. Με αυτόν τον τρόπο καθίσταται δυνατή η λήψη "εικονικών" δειγμάτων βιοψίας κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η τεχνική έχει δοκιμαστεί στη μελέτη του γαστρεντερικού με ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Η βασική της ιδέα είναι η μελέτη των ενδοσκοπικών εικόνων που προκύπτουν από την ανάκλαση της φωτεινής ακτινοβολίας και του αυτοφθορισμού του βλεννογόνου, μετά από τη χορήγηση φθορίζοντων παραγόντων που ενισχύουν την οπτική αντίθεση<sup>431</sup>.

## **8. Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΤΗΣ ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ-ΜΕΤΑΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ**

### **8.1 Εισαγωγή**

Είναι γνωστό ότι η υστεροσκόπηση θεωρείται απλή, οικονομική, ασφαλής και αποδεκτή διαδικασία για τη διερεύνηση της παθολογίας που κρύβεται στην ενδομητρική κοιλότητα<sup>34,35</sup>, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται ευρέως στην Ευρώπη και στην Αμερική. Μάλιστα, με τη βοήθεια της σύγχρονης τεχνολογίας κατέστη δυνατή η πραγματοποίηση διαγνωστικών υστεροσκοπήσεων σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου, καθιστώντας τη μέθοδο ιδιαίτερα χρήσιμη και αποτελεσματική για τη γρήγορη και αξιόπιστη διαχείριση των περιστατικών που συγκεντρώνουν τις ενδείξεις για να υποβληθούν σε αυτή την εξέταση.

Παρά την πρόοδο που έχει σημειώσει τις τελευταίες δεκαετίες, η διαγνωστική υστεροσκόπηση δεν έχει μπορέσει μέχρι σήμερα να δώσει πειστικές, πέρα πάσης αμφιβολίας, απαντήσεις για τη διαγνωστική της ακρίβεια απέναντι σε μία ποικιλία παθολογικών καταστάσεων της ενδομητρικής κοιλότητας. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου στο να διαγιγνώσκει καλοήθεις βλάβες, όπως οι πολύποδες και τα ινομύωματα, αλλά και βλάβες που σχετίζονται με την ανάπτυξη κακοήθειας, όπως η υπερπλασία του ενδομητρίου, καθώς και στο να εντοπίζει τον καρκίνο εμφανίζει διακυμάνσεις, ανάλογα με τις διάφορες μελέτες που την αξιολογούν.

Η ίδια η αξιολόγηση της μεθόδου είναι προβληματική όταν βασίζεται στις ήδη δημοσιευμένες μελέτες. Αυτό συμβαίνει διότι πρόκειται για μελέτες με μεγάλη ετερογένεια στο μέγεθος του πληθυσμού τους, στα δημογραφικά του χαρακτηριστικά και στο διαγνωστικό πρωτόκολλο. Αυτή η πολυπαραγοντική δυσκολία που περιβάλλει την παρούσα μετααναλυτική προσπάθεια ως προς την εξαγωγή συμπερασμάτων, την καθιστά μία φιλόδοξη πρόκληση.

### **8.2 Υλικό-Μέθοδος**

#### **8.2.1 Εντοπισμός των μελετών**

Η ανώμαλη αιμορραγία του ενδομητρίου αποτελεί μία από τις συχνότερες ενδείξεις για την πραγματοποίηση διαγνωστικής υστεροσκόπησης. Ο πρωταρχικός στόχος της μεταανάλυσης ήταν ο ποσοτικός προσδιορισμός της διαγνωστικής ακρίβειας της υστεροσκόπησης ως μεθόδου διερεύνησης της συγκεκριμένης συμπτωματολογίας. Αναζητήθηκαν μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά και βάσεις δεδομένων που περιλαμβάνονται στις ηλεκτρονικές

βιβλιοθήκες Medline και Cochrane Library, ανάμεσα στον Ιανουάριο του 1986 και τον Δεκέμβριο του 2011. Οι περιορισμοί της μελέτης ήταν οι εξής: α) γλώσσα συγγραφής η Αγγλική, β) παρέμβαση σε πληθυσμούς γυναικών με ηλικία μεγαλύτερη των 19 ετών.

Η μέθοδος αναφοράς με την οποία συγκρίνεται το αποτέλεσμα της διαγνωστικής υστεροσκόπησης σε κάθε μελέτη είναι η λήψη ιστολογικού υλικού υπό άμεση όραση (κατευθυνόμενη βιοψία).

### **8.2.2 Κριτήρια επιλογής –αποκλεισμού των μελετών**

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση των μελετών προέκυψαν από τους δυνατούς συνδυασμούς των εξής όρων: α) διαγνωστική ακρίβεια, β) ανώμαλη αιμορραγία ενδομητρίου, γ) διαγνωστική υστεροσκόπηση, δ) διαγνωστική υστεροσκόπηση και βιοψία.

Οι μελέτες που προκρίθηκαν από τη συνολική δεξαμενή αξιολογήθηκαν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές, ως προς τη μεθοδολογία και το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε, τα δημογραφικά και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, τις εξωγενείς επιρροές και το μοντέλο σύγκρισης με τη μέθοδο αναφοράς.

Οι μελέτες που αποκλείστηκαν συγκέντρωναν ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά: α) δεν ήταν γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα, β) δε διέθεταν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων τους (πχ δεν αναφερόταν τα ποσοστά των ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων), γ) η σύγκριση των αποτελεσμάτων της διαγνωστικής υστεροσκόπησης δε γινόταν με το ιστολογικό αποτέλεσμα οπτικά κατευθυνόμενης βιοψίας, δ) η κατηγοριοποίηση των αποτελεσμάτων γινόταν χωρίς σαφή διαχωρισμό των τεσσάρων κατηγοριών μελέτης της παρούσας μεταανάλυσης (ενδομητρικοί πολύποδες, υποβλεννογόνια ινομύωματα, υπερπλασία ενδομητρίου, καρκίνος ενδομητρίου). Οι κατηγορίες αυτές επιλέχθηκαν ως οι πιο ενδιαφέρουσες για τη συσχέτισή τους με περιπτώσεις ανώμαλης αιμορραγίας ενδομητρίου, καθώς έχουν τη σημαντικότερη κλινική επίπτωση στην υγεία των ασθενών. Η οριστική κατάταξη του κάθε περιστατικού γινόταν ανάλογα με την αναδειχθείσα παθολογία, με βάση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των παραπάνω τεσσάρων παθολογιών.

### **8.2.3 Κριτήρια ποιοτικής αξιολόγησης των μελετών**

Όλες οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής αξιολογήθηκαν για τη μεθοδολογία τους, τα χαρακτηριστικά και το μέγεθος του πληθυσμού τους, αλλά και τους πιθανούς παράγοντες που επηρέασαν την επιλογή της στατιστικής μεθόδου με βάση την οποία



πραγματοποιήθηκε η επεξεργασία των αρχικών δεδομένων. Για να ιεραρχηθεί η ποιότητα των μελετών, χρησιμοποιήθηκαν τα εξής κριτήρια<sup>432</sup>:

i) Αν η μελέτη βασίστηκε σε μία ανεξάρτητη, τυφλή σύγκριση δεδομένων με γνώμονα το ιστολογικό αποτέλεσμα για ένα κατάλληλο σε μέγεθος, συνεχόμενο πληθυσμό ασθενών.

ii) Αν η μελέτη βασίστηκε σε μία ανεξάρτητη, τυφλή σύγκριση δεδομένων με γνώμονα το ιστολογικό αποτέλεσμα για ένα κατάλληλο σε μέγεθος, μη συνεχόμενο πληθυσμό ασθενών, ή για ένα περιορισμένο σε μέγεθος πληθυσμό ασθενών.

iii) Αν η μελέτη βασίστηκε σε μία ανεξάρτητη, όχι τυφλή σύγκριση δεδομένων με γνώμονα το ιστολογικό αποτέλεσμα για ένα κατάλληλο σε μέγεθος, συνεχόμενο πληθυσμό ασθενών.

iv) Αν η μελέτη βασίστηκε σε μία ανεξάρτητη, όχι τυφλή σύγκριση δεδομένων με γνώμονα το ιστολογικό αποτέλεσμα για ένα κατάλληλο σε μέγεθος μη συνεχόμενο πληθυσμό ασθενών, ή για ένα μικρό σε μέγεθος πληθυσμό ασθενών.

v) Αν η μελέτη βασίστηκε σε μία ανεξάρτητη, τυφλή σύγκριση δεδομένων για ένα κατάλληλο σε μέγεθος πληθυσμό ασθενών, χωρίς όμως ο γνώμονας (δηλαδή το ιστολογικό αποτέλεσμα) να λαμβάνεται υπόψη για όλες τις περιπτώσεις της μελέτης.

Ως υψηλής ποιότητας χαρακτηρίζονται οι μελέτες που έχουν χαρακτηριστικά αντίστοιχα με αυτά που περιγράφονται από το (i) ως το (iii), ενώ ως χαμηλής ποιότητας αυτές που έχουν χαρακτηριστικά αντίστοιχα με αυτά που περιγράφονται από το (iv) και το (v).

#### **8.2.4 Ορισμοί**

Υπολογίστηκε ο απόλυτος αριθμός αληθώς θετικών, αληθώς αρνητικών, ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών, με βάση τα αρχικά δεδομένα που αναφέρονται στις μελέτες. Η διάγνωση ενός περιστατικού οριζόταν ως “αληθώς θετική” (ΑΘ) όταν η υστεροσκοπική διάγνωση εντόπιζε την παθολογία, που, εν συνεχεία, επιβεβαιωνόταν από το ιστολογικό αποτέλεσμα. Ο ορισμός της “αληθώς αρνητικής” (ΑΑ) διάγνωσης δινόταν όταν η υστεροσκόπηση δεν εντόπιζε καμία ανωμαλία και αυτό επιβεβαιωνόταν ιστολογικά. Ο ορισμός της “ψευδώς θετικής” (ΨΘ) διάγνωσης δινόταν όταν η υστεροσκόπηση εντόπιζε ανωμαλία που δεν επιβεβαιωνόταν από το ιστολογικό αποτέλεσμα. Ο ορισμός της “ψευδώς αρνητικής” (ΨΑ) διάγνωσης δινόταν όταν η υστεροσκόπηση δεν εντόπιζε τίποτε, αλλά στο ιστολογικό αποτέλεσμα εντοπιζόταν παθολογία.

### 8.2.5 Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις που αναφέρονται στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των STATA 9,0. Υπολογίστηκαν η ευαισθησία και η ειδικότητα της διαγνωστικής υστεροσκόπησης ανά μελέτη, για καθεμία από τις παθολογίες που εξετάστηκαν (πολύποδες ενδομητρίου, υποβλεννογόνια ινομυώματα, υπερπλασία ενδομητρίου, καρκίνος ενδομητρίου). Για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Moses-Litterberg<sup>433</sup>, με ταυτόχρονο υπολογισμό του 95%διαστήματος εμπιστοσύνης. Ο υπολογισμός των δύο παραμέτρων γίνεται ξεχωριστά, γεγονός που εγκυώνει τον κίνδυνο υποεκτίμησης της διαγνωστικής ακρίβειας της μεθόδου<sup>434</sup>. Για την εξαγωγή των συμολικών αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Bivariate<sup>435</sup>, με το οποίο συγκρίθηκε η ευαισθησία και η ειδικότητα κατά Moses-Litterberg. Ο σκοπός ήταν να υπογραμμιστεί η διαφορά ανάμεσα στις καθορισμένες και τις τυχαίοποιημένες επιδράσεις του μοντέλου σύνθεσης.

Τα γραφήματα που χρησιμοποιούνται αναπαριστούν καμπύλες HSROC, με βάση το μοντέλο των Rutter-Gatsonis<sup>436</sup>, ενώ υπολογίστηκαν και οι καμπύλες ROC. Ο λόγος για τον οποίο επιλέχθηκε το μοντέλο αυτό για την απεικόνιση των αποτελεσμάτων, είναι ότι ισοδυναμεί με το μοντέλο Bivariate στην περίπτωση έλλειψης άλλων μεταβλητών παραμέτρων. Σε κάθε σημείο του διαγράμματος HSROC απεικονίζεται η ευαισθησία και η ειδικότητα κάθε καμπύλης. Αυθαίρετα θεωρήθηκε δεδομένη η συμμετρία των διαγραμμάτων SROC, εφόσον σε κάθε άλλη περίπτωση δε θα ήταν δυνατό να αποδοθούν τα σχήματα με αξιοπιστία. Από κάθε καμπύλη ROC μπορεί να υπολογιστεί η ειδικότητα σε μία δεδομένη τιμή ευαισθησίας (και αντιστρόφως)<sup>437</sup>.

Σε κάθε γράφημα αποδίδεται η συνολική ευαισθησία και η ειδικότητα με τη βοήθεια της περιοχής πρόβλεψης, που είναι ένα μέτρο της ετερογένειας των μελετών που αποτελούν τη δεξαμενή της μεταανάλυσης. Η περιοχή πρόβλεψης αντιστοιχεί στην περιοχή στην οποία κατά 95% θα βρίσκεται η πραγματική ευαισθησία και η ειδικότητα μίας μελλοντικής μελέτης πάνω στη διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης για κάθε μία από τις εξετασθείσες παθολογίες<sup>438</sup>.

Στη συγκεκριμένη μεταανάλυση δεν υπολογίστηκε η θετική και αρνητική προγνωστική αξία, δεδομένου ότι είναι παράμετροι που εξαρτώνται από τη συχνότητα των λόγων πιθανότητας, που μπορεί να ποικίλλει ανάμεσα στις διάφορες μελέτες, εφόσον δε λαμβάνουν υπόψη τις συσχετίσεις ανάμεσα σε θετικούς και αρνητικούς λόγους πιθανότητας και –θεωρητικά τουλάχιστον- μπορεί να καταλήξουν σε συμπεράσματα ή εκτιμήσεις που να μην εδράζονται σε πραγματική βάση.

### 8.3 Αποτελέσματα

Από την ηλεκτρονική αναζήτηση προέκυψαν συνολικά 53 μελέτες οι οποίες πραγματεύονταν τη διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης. Από αυτές, αποκλείστηκαν τελικώς οι 36 και η μεταανάλυση βασίστηκε σε 17 μελέτες συνολικά.

Από τις μελέτες που αποκλείστηκαν, οι 14 μελέτες δεν παρουσίαζαν ολοκληρωμένα διαγνωστικά αποτελέσματα, ενώ 8 μελέτες ανέφεραν μερικώς ή δεν ανέφεραν καθόλου τα ιστολογικά αποτελέσματα. Από τις υπόλοιπες μελέτες, οι 6 δεν παρουσίαζαν πλήρη δεδομένα για κάθε μία από τις στατιστικές παραμέτρους που αναφέρθηκαν προηγουμένως, ενώ άλλες 6 δε διευκρίνιζαν επαρκώς ποια είναι τα ιστολογικά και ποια τα υστεροσκοπικά ευρήματα. Τέλος, σε 2 μελέτες δημοσιεύονταν case reports.

Στις 17 μελέτες που προκρίθηκαν (Πίνακας 1), ο συνολικός πληθυσμός ασθενών που μελετήθηκε ήταν 9464.

Μελέτη	Έτος	Τύπος Μελέτης	Κατάσταση Εμμηνορυσίας	Μέθοδος αναφοράς	Πληθυσμός Μελέτης	ΜΟ Ηλικίας
Neis	1986	Προοπτική	Άγνωστη	Βιοψία	307	Άγνωστος
Bocanera	1994	Αναδρομική	Ενεργός/Απούσα	Βιοψία	68	52
Widrich	1995	Προδρομική	Ενεργός	Βιοψία	64	44.8
Loverro	1996	Άγνωστος	Ενεργός/Απούσα	Βιοψία	980	42.5
Haller	1996	Προοπτική	Απούσα	Βιοψία	81	60
Vercellini	1997	Προοπτική	Ενεργός	Βιοψία	770	41.5
Yehuda	1998	Αναδρομική	Ενεργός/Απούσα	Βιοψία	373	48
Schwarzler	1998	Προοπτική	Ενεργός/Απούσα	Βιοψία	98	42.5
Loverro	1999	Προοπτική	Απούσα	Βιοψία	106	63
Loizzi	2000	Προοπτική	Απούσα	Βιοψία	155	54
Ahmed	2001	Αναδρομική	Απούσα	Βιοψία	50	52
Epstein	2001	Προοπτική	Απούσα	Βιοψία	105	65
Sameera	2001	Αναδρομική	Ενεργός/Απούσα	Βιοψία	556	Άγνωστος
Krampl	2001	Προοπτική	Ενεργός/Απούσα	Βιοψία	88	Άγνωστος
Deckardt	2002	Προοπτική	Ενεργός/Απούσα	Βιοψία	1286	>47
Lasmar	2006	Αναδρομική	Ενεργός/Απούσα	Βιοψία	4054	Άγνωστος
Angioni	2007	Προοπτική	Απούσα	Βιοψία	319	>45

**Πίνακας 1:** Οι μελέτες στις οποίες βασίστηκε η μεταανάλυση (σ.σ.: με τον όρο “βιοψία” εννοείται η οπτικώς κατευθυνόμενη βιοψία)

### 8.3.1 Ενδομητρικοί πολύποδες

Η διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης μελετήθηκε σε 9 από τις 17 μελέτες. Στον Πίνακα 2 αναφέρεται η ευαισθησία για καθεμία από τις μελέτες (κατάταξη κατ'αύξουσα τιμή). Στον Πίνακα 3 φαίνεται η ειδικότητα για τις αντίστοιχες μελέτες (κατάταξη κατ'αύξουσα τιμή). Με βάση το μοντέλο bivariate, η συνολική ευαισθησία ανέρχεται στο 95.4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 87.4%-98.45%), ενώ η συνολική ειδικότητα ανέρχεται στο 96.4%(95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 93.7- 98.0%). Αν χρησιμοποιηθεί η μέθοδος Moses-Linderberg, οι παραπάνω παράμετροι λαμβάνουν διαφορετικές συνολικές τιμές. Πιο συγκεκριμένα, η ευαισθησία υπολογίζεται στο 91.0% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 87.4%-93.8%), ενώ η ειδικότητα φθάνει στο 94.7% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 93.4%-95.8%).

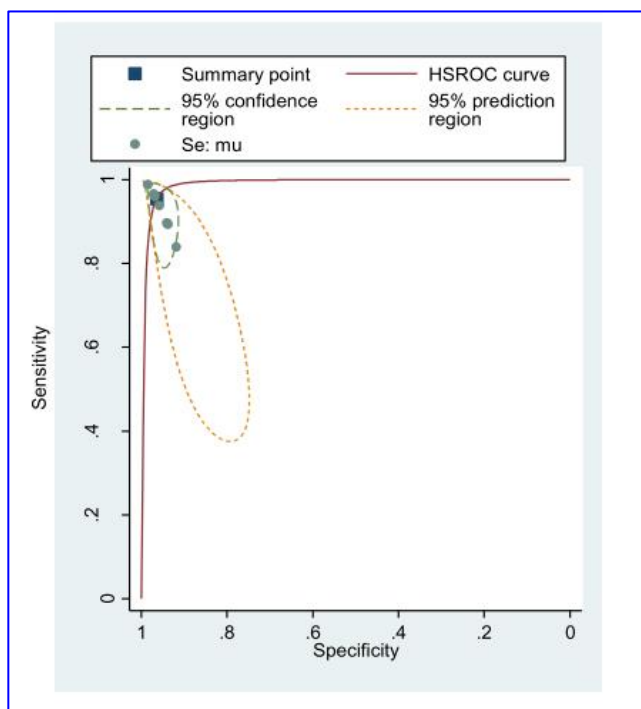
Μελέτη	Ευαισθησία	95%CI	AΘ/(AΘ+ΨA)	AA/(AA+ΨΘ)
Sameera	0.815	0.700-0.901	53/65	451/491
Angioni	0.893	0.827-0.940	117/131	175/188
Bocanera	0.909	0.587-0.998	10/11	119/124
Schwarzler	0.920	0.740-0.990	23/25	73/73
Widrich	0.938	0.698-0.998	15/16	43/48
Loizzi	1.000	0.903-1.000	36/36	119/119
Ahmed	1.000	0.664-1.000	9/9	40/41
Neis	1.000	0.846-1.000	22/22	275/285
Haller	1.000	0.815-1.000	18/18	61/63

**Πίνακας 2:** Ευαισθησία μεθόδου για τη διάγνωση πολυπόδων ενδομητρίου (κατάταξη κατ'αύξουσα σειρά)

Μελέτη	Ειδικότητα	95%CI	$A\Theta/(A\Theta+\Psi A)$	$AA/(AA+\Psi\Theta)$
Widrich	0.90	0.770-0.970	53/65	451/491
Sameera	0.92	0.890-0.940	117/131	175/188
Angioni	0.93	0.880-0.960	10/11	119/124
Neis	0.96	0.940-0.980	23/25	73/73
Bocanera	0.96	0.910-0.990	15/16	43/48
Haller	0.97	0.890-1.000	36/36	119/119
Ahmed	0.98	0.870-1.000	9/9	40/41
Loizzi	1.000	0.970-1.000	22/22	275/285
Schwarzler	1.000	0.95-1.000	18/18	61/63

**Πίνακας 3:** Ειδικότητα μεθόδου για τη διάγνωση πολυπόδων ενδομητρίου (κατάταξη κατ'αύξουσα σειρά).

Στη γραφική παράσταση του σχήματος 1 απεικονίζεται η περιοχή εμπιστοσύνης (“confidence region”), αλλά και η περιοχή πρόβλεψης (“prediction region”) για την ευαισθησία και την ειδικότητα. Απεικονίζεται επίσης και το σημείο στο οποίο αντιστοιχεί η ευαισθησία και η ειδικότητα στην καμπύλη HSROC. Η δυσκολία της μεταανάλυσης, που οφείλεται στη μεγάλη ετερογένεια των μελετών, φαίνεται: α) από την παρατήρηση της κατανομής της περιοχής πρόβλεψης, β) από την παρατήρηση ότι η περιοχή εμπιστοσύνης είναι λιγότερο ευρεία για την ειδικότητα από ότι για την ευαισθησία.



**Σχήμα 1:** Καμπύλη HSROC για τους πολύποδες του ενδομητρίου

### 8.3.2 Υποβλεννογόνια ινομύματα

Η διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης ως προς τα υποβλεννογόνια ινομύματα μελετήθηκε σε 7 από τις 17 μελέτες. Στον Πίνακα 3 αναφέρεται η ευαισθησία για καθεμία από τις μελέτες (κατάταξη κατ'αύξουσα τιμή). Στον Πίνακα 4 φαίνεται η ειδικότητα για τις αντίστοιχες μελέτες (κατάταξη κατ'αύξουσα τιμή). Με βάση το μοντέλο bivariate, η συνολική ευαισθησία ανέρχεται στο 97.0% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 89.8%-99.2%), ενώ η συνολική ειδικότητα ανέρχεται στο 98.9%(95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 93.3%-99.8%). Αν χρησιμοποιηθεί η μέθοδος Moses-Linderberg, οι παραπάνω παράμετροι λαμβάνουν διαφορετικές συνολικές τιμές. Πιο συγκεκριμένα, η ευαισθησία υπολογίζεται στο 97.1% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 91.6%-99.4%), ενώ η ειδικότητα φθάνει στο 96.3% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 95%-97.2%).

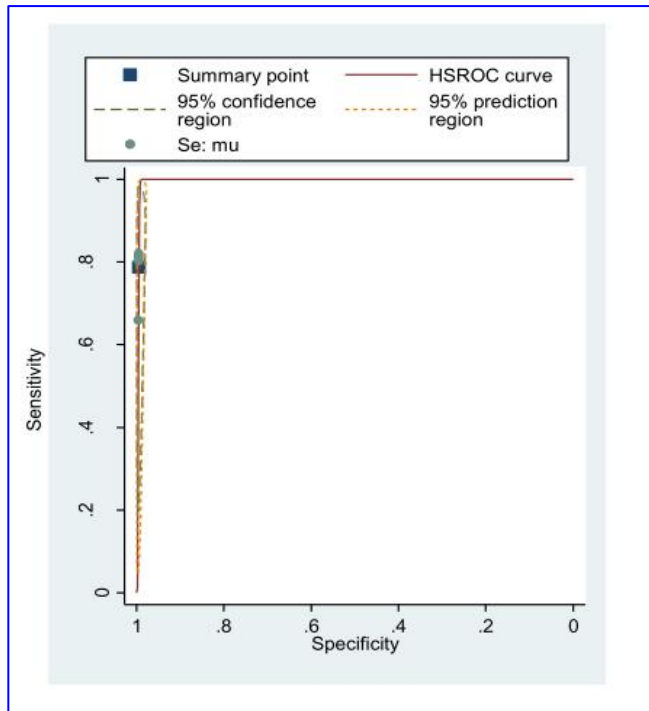
Μελέτη	Ευαισθησία	95%CI	ΑΘ/(ΑΘ+ΨΑ)	ΑΑ/(ΑΑ+ΨΘ)
Schwarzler	0.882	0.636-0.985	15/17	81/81
Sameera	0.971	0.847-0.999	33/34	489/522
Angioni	1.000	0.631-1.000	8/8	309/311
Widrich	1.000	0.753-1.000	13/13	49/51
Krampl	1.000	0.805-1.000	17/17	62/71
Loizzi	1.000	0.664-1.000	9/9	146/146
Ahmed	1.000	0.398-1.000	4/4	46/46

**Πίνακας 3:** Ευαισθησία μεθόδου για τη διάγνωση υποβλεννογόνιων ινομωμάτων (κατάταξη κατ'αύξουσα σειρά)

Μελέτη	Ειδικότητα	95%CI	ΑΘ/(ΑΘ+ΨΑ)	ΑΑ/(ΑΑ+ΨΘ)
Krampl	0.873	0.773-0.940	17/17	62/71
Sameera	0.937	0.912-0.956	33/34	489/522
Widrich	0.961	0.865-0.995	13/13	49/51
Angioni	0.994	0.977-0.999	8/8	309/311
Schwarzler	1.000	0.955-1.000	15/17	81/81
Loizzi	1.000	0.975-1.000	9/9	146/146
Ahmed	1.000	0.923-1.000	4/4	46/46

**Πίνακας 4:** Ειδικότητα μεθόδου για τη διάγνωση υποβλεννογόνιων ινομωμάτων (κατάταξη κατ'αύξουσα σειρά).

Στη γραφική παράσταση του σχήματος 2 απεικονίζεται η περιοχή εμπιστοσύνης (“confidence region”), αλλά και η περιοχή πρόβλεψης (“prediction region”) για την ευαισθησία και την ειδικότητα. Από την καμπύλη προκύπτει και πάλι η ετερογένεια των μελετών. Απεικονίζεται επίσης και το σημείο στο οποίο αντιστοιχεί η ευαισθησία και η ειδικότητα στην καμπύλη HSROC.



**Σχήμα 2:** Καμπύλη HSROC για τα υποβλεπνογόνια ινομύωματα

### 8.3.3 Υπερπλασία ενδομητρίου

Η διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης ως προς την υπερπλασία του ενδομητρίου μελετήθηκε σε 12 από τις 17 μελέτες. Στον Πίνακα 5 αναφέρεται η ευαισθησία για καθεμία από τις μελέτες (κατάταξη κατ'αύξουσα τιμή). Στον Πίνακα 6 φαίνεται η ειδικότητα για τις αντίστοιχες μελέτες (κατάταξη κατ'αύξουσα τιμή). Με βάση το μοντέλο bivariate, η εκτιμώμενη συνολική ευαισθησία ανέρχεται στο 75.2% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 55.4%-88.1%), ενώ η συνολική ειδικότητα ανέρχεται στο 91.5% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 85.7%- 95.0%). Αν χρησιμοποιηθεί η μέθοδος Moses-Linderberg, οι παραπάνω παράμετροι λαμβάνουν διαφορετικές συνολικές τιμές. Πιο συγκεκριμένα, η ευαισθησία υπολογίζεται στο 56.4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 53.6%-59.2%), ενώ η ειδικότητα φθάνει στο 90.4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 89.6%-91.2%).

<b>Μελέτη</b>	<b>Ευαισθησία</b>	<b>95%CI</b>	<b>AΘ/(AΘ+ΨA)</b>	<b>AA/(AA+ΨΘ)</b>
Krampl	0.222	0.028-0.600	2/9	69/79
Widrich	0.429	0.099-0.816	3/7	57/57
Lasmar	0.480	0.443-0.517	345/719	3067/3335
Yehuda	0.525	0.393-0.654	32/61	177/287
Sameera	0.554	0.483-0.624	112/202	285/354
Bocanera	0.632	0.384-0.837	12/19	98/114
Haller	0.652	0.427-0.836	15/23	49/58
Angioni	0.733	0.603-0.839	44/60	241/259
Nels	0.821	0.631-0.939	81/83	850/897
Loverro	0.957	0.926-0.978	23/28	267/279
Loizzi	1.000	0.664-1.000	9/9	144/146
Ahmed	1.000	0.8552-1.000	23/23	24/27

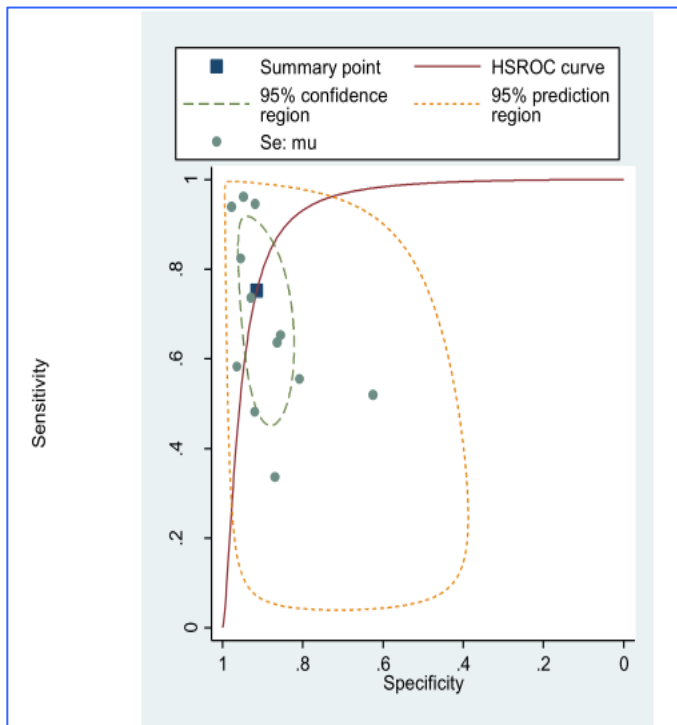
**Πίνακας 5:** Ευαισθησία μεθόδου για τη διάγνωση υπερπλασίας ενδομητρίου (κατάταξη κατ'αύξουσα σειρά)

<b>Μελέτη</b>	<b>Ειδικότητα</b>	<b>95%CI</b>	<b>AΘ/(AΘ+ΨA)</b>	<b>AA/(AA+ΨΘ)</b>
Yehuda	0.617	0.558-0.673	32/61	177/287
Sameera	0.805	0.760-0.845	112/202	285/354
Haller	0.845	0.726-0.927	15/23	49/58
Bocanera	0.860	0.782-0.918	12/19	98/114
Krampl	0.873	0.780-0.938	2/9	69/79
Ahmed	0.889	0.708-0.976	23/23	24/27
Lasmar	0.920	0.910-0.929	345/719	3067/3335
Angioni	0.931	0.892-0.958	44/60	241/259
Loverro	0.948	0.931-0.961	81/83	850/897
Nels	0.957	0.926-0.978	23/28	267/279
Loizzi	0.986	0.951-0.998	9/9	144/146
Widrich	1.000	0.937-1.000	3/7	57/57

**Πίνακας 6:** Ειδικότητα μεθόδου για τη διάγνωση υπερπλασίας ενδομητρίου (κατάταξη κατ'αύξουσα σειρά)



Στη γραφική παράσταση του σχήματος 3 απεικονίζεται η περιοχή εμπιστοσύνης (“confidence region”), αλλά και η περιοχή πρόβλεψης (“prediction region”) για την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου ως προς την υπερπλασία του ενδομητρίου. Για μία ακόμη φορά φαίνεται καθαρά η ετερογένεια των μελετών που αποτέλεσαν τη δεξαμενή της μεταανάλυσης.



**Σχήμα 3:** Καμπύλη HSROC για την υπερπλασία του ενδομητρίου

Θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι στις προοπτικές μελέτες αυξάνεται η συνολική ευαισθησία της μεθόδου, φτάνοντας το 70.6% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 62.2%-78.1%). Αντιθέτως, στις προοπτικές μελέτες φτάνει μόλις στο 54.7% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 51.7%-57.6%). Τα παραπάνω αναλύονται ως εξής: στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η ευαισθησία φτάνει στο 79.1% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 70.6%-86.1%), ενώ αν προστεθούν και οι γυναίκες της εμμηνόπαυσιακής ηλικίας είναι πολύ χαμηλότερη, μόλις 54.7% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 51.2%-57.1%).

Η ειδικότητα παραμένει σταθερή, ανεξάρτητα με τον τύπο της μελέτης. Από την καμπύλη προκύπτει HSROC προκύπτει ότι η περιοχή εμπιστοσύνης είναι ευρύτερη για την ευαισθησία από ότι για την ειδικότητα.

### 8.3.4 Καρκίνος του ενδομητρίου

Η διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης ως προς την υπερπλασία του ενδομητρίου μελετήθηκε σε 9 από τις 17 μελέτες. Στον Πίνακα 7 αναφέρεται η ευαισθησία για καθεμία από τις μελέτες (κατάταξη κατ' αύξουσα τιμή). Στον Πίνακα 8 φαίνεται η ειδικότητα για τις αντίστοιχες μελέτες (κατάταξη κατ' αύξουσα τιμή). Με βάση το μοντέλο bivariate, η εκτιμώμενη συνολική ευαισθησία ανέρχεται στο 82.6% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 66.9%-91.8%), ενώ η συνολική ειδικότητα ανέρχεται στο 99.7% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI, 98.1%- 99.9%). Αν χρησιμοποιηθεί η μέθοδος Moses-Linderberg, οι παραπάνω παράμετροι λαμβάνουν διαφορετικές συνολικές τιμές. Πιο συγκεκριμένα, η ευαισθησία υπολογίζεται στο 81.1% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 75.9%-85.6%), ενώ η ειδικότητα φθάνει στο 99.4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 99.2%-99.6%).

Μελέτη	Ευαισθησία	95%CI	ΑΘ/(ΑΘ+ΨΑ)	ΑΑ/(ΑΑ+ΨΘ)
Deckardt	0.655	0.457-0.821	19/29	1256/1257
Lasmar	0.816	0.727-0.885	84/103	3930/3951
Epstein	0.840	0.639-0.955	21/25	68/80
Bocanera	0.909	0.587-0.998	10/11	122/122
Nels	0.915	0.796-0.976	43/47	260/260
Loverro	1.000	0.872-1.000	27/27	77/79

**Πίνακας 7:** Ευαισθησία μεθόδου για τη διάγνωση καρκίνου ενδομητρίου (κατάταξη κατ' αύξουσα σειρά)

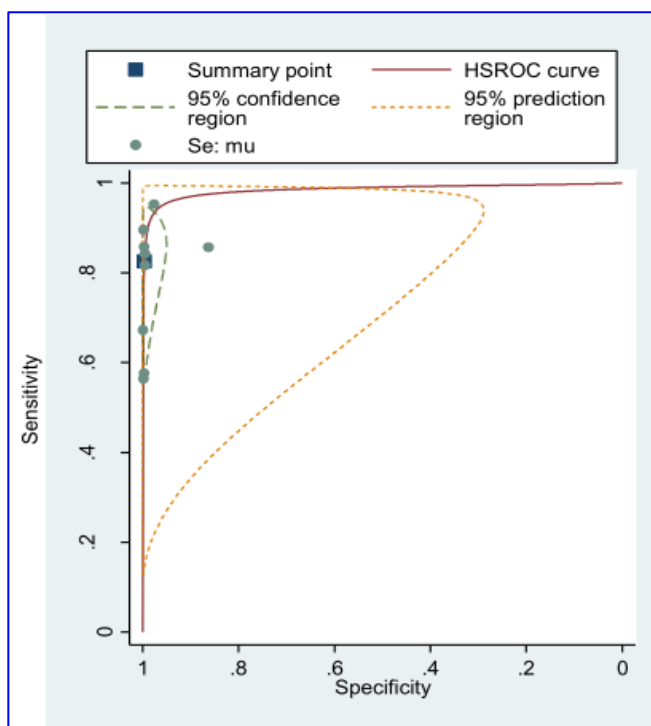
Μελέτη	Ευαισθησία	95%CI	ΑΘ/(ΑΘ+ΨΑ)	ΑΑ/(ΑΑ+ΨΘ)
Epstein	0.850	0.753-0.920	21/25	68/80
Loverro	0.975	0.912-0.997	27/27	77/79
Lasmar	0.995	0.992-0.997	84/103	3930/3951
Deckardt	0.999	0.996-1.000	10/29	1256/1257
Nels	1.000	0.986-1.000	43/47	260/260
Bocanera	1.000	0.970-1.000	10/11	122/122

**Πίνακας 8:** Ειδικότητα μεθόδου για τη διάγνωση καρκίνου ενδομητρίου (κατάταξη κατ' αύξουσα σειρά)

Αν χρησιμοποιηθεί η μέθοδος Moses-Linderberg, οι παραπάνω παράμετροι λαμβάνουν διαφορετικές συνολικές τιμές. Πιο συγκεκριμένα, η ευαισθησία υπολογίζεται στο 81.1%

(95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 75.9%-85.6%), ενώ η ειδικότητα φθάνει στο 99.4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI 99.2%-99.6%).

Στη γραφική παράσταση του σχήματος 4 απεικονίζεται η περιοχή εμπιστοσύνης (“confidence region”), η περιοχή πρόβλεψης (“prediction region”), αλλά και το αντίστοιχο σημείο για την ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου ως προς τον καρκίνο του ενδομητρίου. Πέρα από το ότι η γραφική παράσταση της πρόβλεψης αναδεικνύει για μία ακόμη φορά την ετερογένεια των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν, φαίνεται ότι η περιοχή εμπιστοσύνης είναι στενή για την ειδικότητα και πιο ευρεία για την ευαισθησία.



**Σχήμα 4:** Καμπύλη HSROC για τον καρκίνο του ενδομητρίου

#### 8.4 Συζήτηση

Από τη μελέτη των αποτελεσμάτων φαίνεται ότι η διαγνωστική υστεροσκόπηση μπορεί να αποκλείσει με μεγαλύτερη ακρίβεια την παρουσία πολύποδα ή υποβλεννογόνιου ινομυώματος στην ενδομητρική κοιλότητα, συγκριτικά με τον αποκλεισμό της παρουσίας υπερπλασίας ή καρκίνου, καθώς εμφανίζει υψηλή ευαισθησία για τις δύο πρώτες παθολογίες.

Από την άλλη πλευρά, η υψηλή ειδικότητα της μεθόδου για τη διάγνωση του καρκίνου και των πολυπόδων δείχνει ότι η μέθοδος μπορεί να εμφανίσει μεγαλύτερη ακρίβεια στη διάγνωση των παραπάνω παθολογιών, σε σύγκριση με τη διάγνωση των υποβλεννογόνιων ινομυωμάτων και της υπερπλασίας.

Αν εστιάσουμε στην ακρίβεια της μεθόδου ως προς τη διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου, διαπιστώνουμε ότι υπάρχει πιθανότητα 99.7% να διαγνωστεί η συγκεκριμένη παθολογία, εφόσον υπάρχει σχετική αλλοίωση. Αυτό αποδεικνύει τη μεγάλη αξία της υστεροσκόπησης στην καθ'ημέρα κλινική πράξη, στο πλαίσιο της διαγνωστικής προσπέλασης μίας ανώμαλης αιμορραγίας του ενδομητρίου. Το παραπάνω αποτέλεσμα είναι ακόμη σημαντικότερο, αν συνυπολογιστεί και το γεγονός ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην ειδικότητα της διαγνωστικής υστεροσκόπησης ανάμεσα σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας και σε αυτές που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση. Η τελευταία παρατήρηση ισχύει και για την ευαισθησία της μεθόδου.

### **8.5 Συμπεράσματα**

Η μελέτη που παρουσιάστηκε αποτελεί ακόμη μία απόδειξη για τη σημαντική αξία της διαγνωστικής υστεροσκόπησης ως προς την έγκυρη διαγνωστική προσπέλαση των διαφόρων τύπων της ενδομήτρια παθολογίας. Μεγάλη επιτυχία της μεθόδου φαίνεται ότι σημειώνεται στη διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου: με βάση την υψηλότερη ειδικότητα που επιτυγχάνεται, προκύπτει ότι η μέθοδος είναι σχεδόν αδύνατο να “αστοχήσει”, εφόσον υπάρχει αντίστοιχη αλλοίωση.

Αντιθέτως, φάνηκε ότι η μέθοδος δεν έχει ακόμη την επιθυμητή αποτελεσματικότητα ως προς τη διάγνωση της υπερπλασίας του ενδομητρίου. Αυτό δείχνει ότι υπάρχουν πολλά περιθώρια για να βελτιωθεί η ακρίβεια της μεθόδου. Όσο για τη διάγνωση καλοήθων αλλοιώσεων, όπως οι πολύποδες και τα υποβλεννογόνια ινομυώματα, η διαγνωστική υστεροσκόπηση εμφανίζει σημαντικού βαθμού αποτελεσματικότητα, που όμως έχει επίσης περιθώρια να βελτιωθεί.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφής η χρησιμότητα της διαγνωστικής υστεροσκόπησης στη διερεύνηση της ενδομήτριας παθολογίας, καθώς πρόκειται για μία γρήγορη, άμεση, εύχρηστη, φθηνή και ασφαλή μέθοδο. Ταυτόχρονα, τα ποσοστά αποτυχίας της μεθόδου δείχνουν ότι η βελτίωση των ικανοτήτων του υστεροσκόπου και η εξέλιξη του τεχνικού εξοπλισμού μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τις διαγνωστικές απώλειες και να μεγιστοποιήσουν τα οφέλη από τη μέθοδο.

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



*“There comes a time when, for every addition of knowledge, you forget something that you knew before. It is of the highest importance, therefore, not to have useless facts elbowing out the useful ones”*

Sir Arthur Conan Doyle





## **1.ΤΕΧΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΥΠΕΡΦΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ**

### **1.1 Εισαγωγή**

Το σύστημα αποτελείται από τα εξής: α) ένα εξελιγμένο Γραμμικό Μεταβλητό Φίλτρο, β) μία πηγή Ψυχρού Φωτισμού Xenon, γ) το καλώδιο οπτικής ίνας, δ) το υστεροσκόπιο, ε) την υπερφασματική κάμερα. Όλο το σύστημα ελέγχεται μέσω ενός λογισμικού που αναπτύχθηκε ειδικά για αυτό και είναι εγκατεστημένο σε ηλεκτρονικό υπολογιστή.

### **1.2 Η βασική ιδέα και οι τεχνικές προκλήσεις**

Τα συστήματα φασματικής απεικόνισης βασίζονται στη συνδυαστική χρήση κατάλληλων οπτικών στοιχείων, οπτικών ανιχνευτών, λογισμικού καταγραφής και επεξεργασίας των εικόνων και σε ένα απεικονιστικό μονοχρωμάτορα. Ο μονοχρωμάτορας λειτουργεί ως ρυθμιζόμενο οπτικό φίλτρο και επιτρέπει τον έλεγχο και την απομόνωση πολλαπλών εικόνων στενού φάσματος σε όλο το εύρος των συχνοτήτων του. Αν, μάλιστα, η χωρική ανάλυση είναι υψηλή, επιτρέπει την καταγραφή του πλήρους φάσματος για κάθε εικονοστοιχείο (pixel).

Ανάλογα με την κάθε εφαρμογή (από την Αστρονομία ως τη Μικροσκόπηση), υπάρχουν διάφορες παραλλαγές απεικονιστικών μονοχρωματόρων, που κατατάσσονται σε 3 γενικές κατηγορίες: α) Acousto-Optic Tunable Filters (AOTF), β) Liquid Crystal Tunable Filters (LCTF), γ) Furier Transformed Interferometers (FTI). Η ενσωμάτωσή τους σε κοινές συσκευές, πχ οπτικά μικροσκόπια ή κάμερες, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη χρήσιμων διαγνωστικών εργαλείων. Παρόλα αυτά, δεν έχουν δοθεί ακόμη λύσεις σε μία σειρά από ζητήματα που σχετίζονται με τη λειτουργία τους, όπως πχ το περιορισμένο φάσμα (AOTFs, LCTFs), η περιορισμένη δυνατότητα επεξεργασίας δεδομένων (AOTFs, LCTFs), η αποσταθεροποίηση της εικόνας κατά την αλλαγή συχνότητας (AOTFs), η αδυναμία φασματικής απεικόνισης σε πραγματικό χρόνο (FTI) και η χρονοβόρα απεικόνιση (FTI). Οι παραπάνω περιορισμοί δυσχεραίνουν την απεικόνιση των βιολογικών ιστών και την απόκτηση της ποιότητας και ποσότητας πληροφοριών που είναι αναγκαία για να υποστηριχθεί η διάγνωση. Έτσι, η ομάδα του Τμήματος Ηλεκτρονικών Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Πολυτεχνείου Κρήτης, υπό τον αναπληρωτή καθηγητή Κωνσταντίνο Μπάλα, σχεδίασε ένα πρωτότυπο σύστημα υπερφασματικής απεικόνισης, βασισμένο στη χρήση ενός Γραμμικώς Μεταβλητού Φίλτρου.

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

Η υπεροχή του έναντι των υπόλοιπων φίλτρων βασίζεται στο ότι επιτρέπει την εισροή μεγάλου όγκου πληροφοριών για μεγάλο τμήμα του φάσματος, συνολικά για 265 διαφορετικές φασματικές μπάντες (από το ορατό μέχρι το εγγύς υπέρυθρο). Επίσης, δεν παρατηρείται διαταραχή της εικόνας κατά την αλλαγή των συχνοτήτων και δεν προκαλούνται εκτροπές στις αποχρώσεις των εικόνων κατά την αλλαγή των ρυθμίσεων. Ακόμη, προσφέρει τη δυνατότητα απομόνωσης εικόνων και επεξεργασίας τους σε πραγματικό χρόνο, ο οποίος καθορίζεται από την ταχύτητα της υπερφασματικής κάμερας. Το κόστος κατασκευής δεν ήταν αυξημένο, ενώ η συσκευή χαρακτηρίζεται από ευκολία στο χειρισμό ("user-friendly") και ανθεκτικότητα. Η κάμερα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε άλλες ενδοσκοπικές εφαρμογές και δεν περιορίζεται μόνο στην υστεροσκόπηση, λόγω του ότι διαθέτει ποικιλία ρυθμίσεων. Η συσκευή είναι φορητή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάτω από όλες τις συνθήκες, χωρίς να επηρεάζεται η ποιότητα λειτουργίας της.

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

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

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

Για την ταξινόμηση των δεδομένων μας χρησιμοποιήσαμε το φασματικό αλγόριθμο Spectral Angle Mapper (SAM). Ο αλγόριθμος SAM είναι ένας ταξινομητής χωρίς επίβλεψη, βασιζόμενος στη γωνία μεταξύ του φάσματος αναφοράς και του μετρούμενου φάσματος. Τα φάσματα αντιμετωπίζονται ως διανύσματα σε ένα χώρο με διαστάσεις ίσες με τον αριθμό των φασματικών ζωνών, ενώ η γωνία που σχηματίζεται μεταξύ αυτών των διανυσμάτων χρησιμοποιείται ως μέτρηση της φασματικής ομοιότητας. Οι μικρότερες γωνίες αντιπροσωπεύουν μεγαλύτερη ομοιότητα μεταξύ των μετρούμενων φασμάτων και των φασμάτων αναφοράς. Ο αλγόριθμος SAM έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών για την επιλογή ενός βέλτιστου υποσυνόλου των φασματικών ζωνών. Σκοπός μας είναι η παροχή ποσοτικών διαγνωστικών κριτηρίων για τη μελέτη της ενδομήτριας κοιλότητας, τα οποία μέχρι σήμερα μόνο κλινικά μπορούν να διακριθούν.

Όσο για τα μειονεκτήματα της συσκευής, αυτά εντοπίζονται κυρίως στο ότι δεν παρέχει τη δυνατότητα τυχαιοποιημένης απεικόνισης σε πραγματικό χρόνο για όλα τα μήκη κύματος του φάσματος, καθώς το φίλτρο δεν αντιστοιχίζεται στο επιθυμητό μήκος κύματος αυτόματα, αλλά πρέπει να “περάσει” πρώτα από όλα τα ενδιάμεσα μήκη. Αυτό, βεβαίως, δεν επηρεάζει τη βασική λειτουργία στην οποία βασίστηκε η κλινική μελέτη της διατριβής και είναι η απόκτηση “φασματικών κύβων”.

Η επιλογή του σημείου για την τοποθέτηση του μονοχρωμάτορα ήταν μία σχεδιαστική πρόκληση, καθώς έπρεπε να αποφευχθεί να γίνει κοντά στο υστεροσκόπιο γιατί κάτι τέτοιο θα αύξανε το βάρος του και θα δυσχέρανε τους χειρισμούς κατά την εξέταση. Τελικά, αποφασίστηκε να τοποθετηθεί κοντά στην έξοδο του καλωδίου Ψυχρού Φωτισμού, διότι διαπιστώθηκε ότι αυτό δεν επηρέαζε την απόδοση του οπτικού φίλτρου. Η δυνατότητα εστίασης και αλλαγής εστίασης του φίλτρου χωρίς να αλλοιώνεται η ποιότητα εικόνας κατά την κίνηση του υστεροσκοπίου, εξασφαλίστηκε με τη χρησιμοποίηση γραμμικής κινητής πλατφόρμας, που απορροφούσε τους μικροκραδασμούς από τη μετακίνηση και παρείχε ακρίβεια στις μετρήσεις των αποστάσεων. Για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα, αλλά με μεγαλύτερη ταχύτητα, χρησιμοποιήθηκε κωδικοποιητής, ο οποίος ενίσχυσε ακόμη περισσότερο την ακρίβεια και τη σταθερότητα της εφαρμογής.

### 1.3 Ηλεκτρονικές Ρυθμίσεις

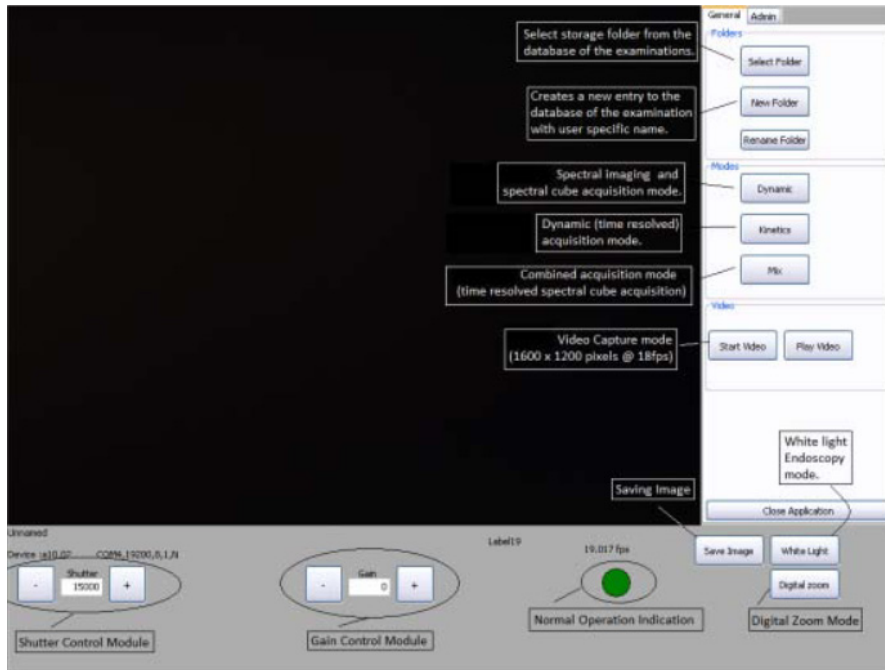
Το σύστημα υπερφασματικής απεικόνισης διαθέτει τη δυνατότητα επικοινωνίας με Η/Υ μέσω θύρας USB, διακόπτες μετακίνησης του φίλτρου προς τα δεξιά και αριστερά και πλήκτρο επανεκκίνησης της διαδικασίας. Επίσης, διαθέτει μηχανισμό αυτοελέγχου και αναφοράς βλαβών, μέσω του λογισμικού που είναι αποθηκευμένο στον ηλεκτρονικό υπολογιστή που το συνοδεύει.

Για την όλη κατασκευή χρησιμοποιήθηκαν εξελεγμένα ολοκληρωμένα κυκλώματα (πχ Atmega162, FT232R, L293E, L7805), ενώ το λογισμικό αναπτύχθηκε ειδικά για τη λειτουργία του συστήματος. Οι δυνατότητες που παρέχει το λογισμικό περιλαμβάνουν:

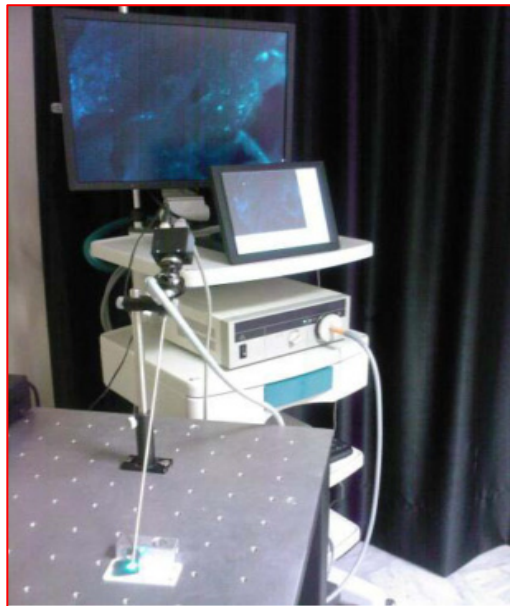
- α) τον έλεγχο της θέσης του φίλτρου και, επομένως, το μήκος κύματος της πηγής,
- β) τον έλεγχο των ρυθμίσεων της κάμερας (άνοιγμα κλείστρου, σύλληψη/απομόνωση εικόνων),
- γ) την προβολή των εικόνων σε δύο οθόνες,
- δ) τη δημιουργία απλής βάσης δεδομένων για την ασθενή/εξεταζόμενη,
- ε) την αυτοματοποιημένη σχεδίαση του φασματικού κύβου, μετά από επιλογή συγκεκριμένου αριθμού από φασματικές μπάντες,
- στ) την αυτοματοποιημένη σύλληψη διαδοχικών εικόνων, ώστε να διευκολυνθεί η μελέτη φαινομένων που εξελίσσονται μέσα στο χρόνο,
- ζ) την αυτοματοποιημένη σχεδίαση του φασματικού κύβου με προκαθορισμένη χρονική διαδοχή (συνδυασμός των εφαρμογών (ε) και (στ)),
- η) τη ρύθμιση της πηγής Ψυχρού Φωτισμού και των παραμέτρων αυτόματης σύλληψης κατά την εξέταση.

Στη φωτογραφία 1 φαίνεται η αρχική εικόνα που λαμβάνει ο χρήστης από την οθόνη του συστήματος, που περιλαμβάνει όλες τις δυνατές εφαρμογές. Ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να τις ενεργοποιήσει πιέζοντας τα αντίστοιχα σημεία της οθόνης (“touch screen system”).

Το σύστημα παρέχει τη δυνατότητα ρύθμισης της εστίασης και της ευκρίνειας της εικόνας σε πραγματικό χρόνο, δηλαδή κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης. Το αποτέλεσμα της εξέτασης μπορεί να αποθηκευθεί στο φάκελο που έχει δημιουργηθεί ειδικά για αυτή, σε μορφή video υψηλής ευκρίνειας. Το video μπορεί να αναπαραχθεί ως ενότητα, ή να απομονωθούν από αυτό συγκεκριμένες εικόνες.



**Φωτ. 1<sup>379</sup>**: Η αρχική εικόνα



**Φωτ.2:** Ο υστεροσκοπικός πύργος (πειραματική διάταξη)<sup>379</sup>

Στη φωτογραφία 2 φαίνεται ο υστεροσκοπικός πύργος με τις συσκευές που συναποτελούν το σύστημα που περιγράφηκε προηγουμένως.

#### 1.4 Σχετικά με τις ρυθμίσεις των φασματικών χαρακτηριστικών

Πριν από την πειραματική χρήση του συστήματος σε κλινικές μελέτες, ήταν απαραίτητη η πραγματοποίηση όλων των πειραματικών μετρήσεων που καθορίζουν το βαθμό της φασματικής ανάλυσης, καθώς και την ακρίβεια και επαναληψιμότητα των κινήσεων για να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα του συστήματος.

Πραγματοποιήθηκαν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε διαφορετικές συχνότητες (πχ 550nm, 450nm, 650nm), που έδειχναν κάθε φορά ότι η διαφορά ανάμεσα στο μέγιστη και την ελάχιστη απόκλιση από τη θέση του φίλτρου ήταν πολύ μικρή, πιστοποιώντας τη δυνατότητα του συστήματος να επαναλαμβάνει ακριβείς μετρήσεις. Επίσης, πριν από την κλινική μελέτη, έγιναν ρυθμίσεις ώστε να διασφαλιστεί ότι η κάθε φασματική μπάντα θα καταγράφεται με την ίδια ακριβώς ένταση κάθε φορά (βαθμονόμηση του συστήματος). Επίσης, για να ρυθμιστεί σωστά η χρωματική απόδοση κατά την καταγραφή, χρησιμοποιήθηκε ο ειδικός πίνακας MacBeth ColorChecker Chart, που φαίνεται στην εικόνα 1<sup>440</sup>.

([www.macbeth.film.bigbestmovie.com/macbethcolorchecker](http://www.macbeth.film.bigbestmovie.com/macbethcolorchecker)).



Εικ.1: Ο πίνακας MacBeth ColorChecker Chart (πηγή:internet)

## **2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΥΠΕΡΦΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΝΕΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΥΠΕΡΦΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ: ΕΙΔΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **2.1 Εισαγωγή**

Η διαγνωστική προσπέλαση συχνών προβλημάτων της ενδομητρικής κοιλότητας και του τραχηλικού καναλιού όπως πχ η μητρορραγία, αποτελούσε πάντοτε μία πρόκληση για τους γυναικολόγους. Στο παρελθόν, η πρόκληση αυτή αντιμετωπιζόταν με τις λεγόμενες “τυφλές” μεθόδους, με κύρια εκπρόσωπο τη διαγνωστική απόξεση, αλλά και την ενδομήτρια βιοψία. Το μεγάλο εύρος αποτελεσμάτων ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα των παραπάνω μεθόδων, αλλά και η εκρηκτική διάδοση των καινοτομιών της σύγχρονης τεχνολογίας προκάλεσαν την επιστημονική κοινότητα να αναρωτηθεί αν μπορεί να αναπτυχθεί ένας σύγχρονος τρόπος αντιμετώπισης των πολλών διαγνωστικών προκλήσεων που συγκεντρώνονται στη σχισμοειδή ενδομητρική κοιλότητα και το τραχηλικό κανάλι.

Η απάντηση δόθηκε με την ανάπτυξη της διαγνωστικής υστεροσκόπησης: πρόκειται για την επισκόπηση της ενδομητρικής κοιλότητας και του τραχηλικού καναλιού με τη βοήθεια ειδικού εξοπλισμού και αποτελεί πλέον μία καθιερωμένη μέθοδο διερεύνησης της παθολογίας στο εσωτερικό της μήτρας, καθώς παρέχει τη δυνατότητα ελέγχου υπό άμεση όραση και σε πραγματικό χρόνο. Δίνει έτσι τη δυνατότητα στο χειριστή να προσαρμόσει την εξέταση ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του κάθε περιστατικού, ενώ έχει την ευχέρεια να προχωρήσει σε λήψη βιοπτικού υλικού επιλεκτικώς, δηλαδή από συγκεκριμένες περιοχές του ενδομητρίου, που συγκεντρώνουν μεγαλύτερη υποψία να είναι παθολογικές. Μάλιστα, με την κατασκευή “μίνι” υστεροσκοπίων και την εξέλιξη των τεχνικών υστεροσκόπησης δόθηκε η δυνατότητα να πραγματοποιούνται διαγνωστικές υστεροσκοπήσεις σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου, χωρίς την ανάγκη τοπικής ή περιοχικής αναισθησίας, ούτε καν αναλγησίας<sup>9,16,17,441,442</sup>.

Όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος (κεφάλαιο 4.1), η διαγνωστική υστεροσκόπηση έχει συμβάλει σημαντικά στη διαγνωστική αντιμετώπιση καλοήθων και κακοήθων παθολογικών καταστάσεων της ενδομητρικής κοιλότητας<sup>233</sup>. Ειδικά πριν από τη χειρουργική αντιμετώπιση της ενδομήτριας παθολογίας, η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται από πολλούς ως “χρυσός κανόνας”, καθώς με τη βοήθειά της καθορίζεται η θεραπευτική στρατηγική<sup>443</sup>.

Η διαχρονική ανάγκη βελτίωσης της διαγνωστικής ευκρίνειας της μεθόδου οδήγησε στην ανάπτυξη μίας νέας τεχνολογίας που εκμεταλλεύεται τον πλούτο των πληροφοριών που μεταφέρονται στο μη ορατό φάσμα της οπτικής ακτινοβολίας που προσπίπτει στους υπό εξέταση ιστούς. Η τεχνολογική καινοτομία συνίσταται στην κατασκευή ενός νέου συστήματος υπερφασματικής απεικόνισης του ενδομητρίου, με τη χρήση του οποίου είναι δυνατή η ταυτόχρονη λήψη υστεροσκοπικών εικόνων από ένα σημείο (εικονοστοιχείο) σε εκατοντάδες διαφορετικά μήκη φωτεινού κύματος. Έτσι, σχηματίζεται ένας “φασματικός κύβος” που οι τρεις του διαστάσεις εκφράζουν τις χωρικές και φασματικές μεταβλητές του συγκεκριμένου σημείου. Επειδή η κάμερα του συστήματος μπορεί να λαμβάνει και συμβατικές υστεροσκοπικές εικόνες, καθίσταται δυνατή η σύγκρισή τους με τις αντίστοιχες υπερφασματικές, καθώς και η εξαγωγή χρήσιμων διαγνωστικών συμπερασμάτων.

## **2.2 Υλικό-Μέθοδος**

Το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και εφαρμόστηκε κατά το χρονικό διάστημα από την 1<sup>η</sup> Μαρτίου 2011 ως την 31<sup>η</sup> Νοεμβρίου 2011 στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, το οποίο αποτελεί τρίτοβάθμιο φορέα παροχής Υπηρεσιών Υγείας. Όλες οι υστεροσκοπήσεις πραγματοποιήθηκαν στο χώρο του Ιατρείου Διαγνωστικής Υστεροσκόπησης της Κλινικής από τον ίδιο χειριστή, ο οποίος έχει ασχοληθεί επισταμένως με το συγκεκριμένο αντικείμενο και διαθέτει την κλινική εμπειρία και τη θεωρητική κατάρτιση για να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις του εγχειρήματος.

Στη μελέτη συμμετείχε πληθυσμός 95 συνεχόμενων γυναικών. Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν είχαν προηγουμένως ενημερωθεί πλήρως για της διαδικασία (πλεονεκτήματα, πιθανές επιπλοκές, προσδοκώμενα οφέλη) και έδωσαν τη γραπτή τους συγκατάθεση. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 46.08 έτη (ηλικιακό εύρος: 29 έτη-71 έτη). Από αυτές, οι 67 (70.52%) ήταν προεμμηνοπαυσιακές και οι 28 (29.47%) μετεμμηνοπαυσιακές.

Από τις 95 γυναίκες, οι 79 (83.35%) (57 προεμμηνοπαυσιακές και 22 μετεμμηνοπαυσιακές) είχαν τουλάχιστον ένα τοκετό στο ιστορικό τους, ενώ οι 16 (16.84%) ήταν άτοκες. Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος (μ ΔΜΣ) ήταν 27.1 (20.1-35.5). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρατίθενται στον πίνακα 1.



	ΠΑΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ	ΔΜΣ
Προεμμηνοπαυσιακές:	67	70.52%	25.8
Μετεμμηνοπαυσιακές:	28	29.47%	28.4
Τεκούσες:	79	83.35%	27.9
Άτοκες:	16	16.84%	26.1

**Πίνακας 1:** Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά της μελέτης

Τα κριτήρια επιλογής των γυναικών ήταν τα εξής: α) κλινική συμπτωματολογία υπαινικτική ενδομήτριας παθολογίας (πχ ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία), β) απεικόνιση πιθανής παθολογίας στην ενδομητρική κοιλότητα, κατά τη διάρκεια τυχαίας υπερηχογραφικής εκτίμησης.

Ως κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα εξής: α) χρόνια πάθηση υπό συστηματική αγωγή, β) θεραπευτική αγωγή με ορμονικά σκευάσματα το τελευταίο 6μηνο πριν από την υστεροσκόπηση, γ) αραιομηνόρροια (εμμηνορυσία που εμφανιζόταν σε χρονικά διαστήματα >35 ημερών ανά κύκλο), δ) αδυναμία πραγματοποίησης διαγνωστικής υστεροσκόπησης σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου.

Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε διακολπικό υπερηχογράφημα (Transvaginal Sonogram-TVS) κατά την προσέλευσή τους στην κλινική. Το υπερηχογράφημα γινόταν ανεξάρτητα από τη φάση του κύκλου στην οποία βρισκόταν η κάθε συμμετέχουσα.

Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη προγραμματίστηκαν για διαγνωστική υστεροσκόπηση με τη βοήθεια υστεροσκοπίου Bettocchi (Karl Storz Company) με διάμετρο 2.9mm, στο εγγύς άκρο του οποίου είχε προσαρμοσθεί καταλλήλως η υπερφασματική κάμερα. Ως πηγή ψυχρού φωτισμού χρησιμοποιήθηκε Xenon. Για τη διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας χρησιμοποιήθηκε φυσιολογικός ορός (0.9% NaCl, CE 0123, B. Braun Company, Germany).

Όλες οι υστεροσκοπήσεις πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο της “υστεροσκόπησης χωρίς επαφή” ή αλλιώς “Vaginoscopic Approach”, τα χαρακτηριστικά της οποίας παρατίθενται στη συνέχεια.

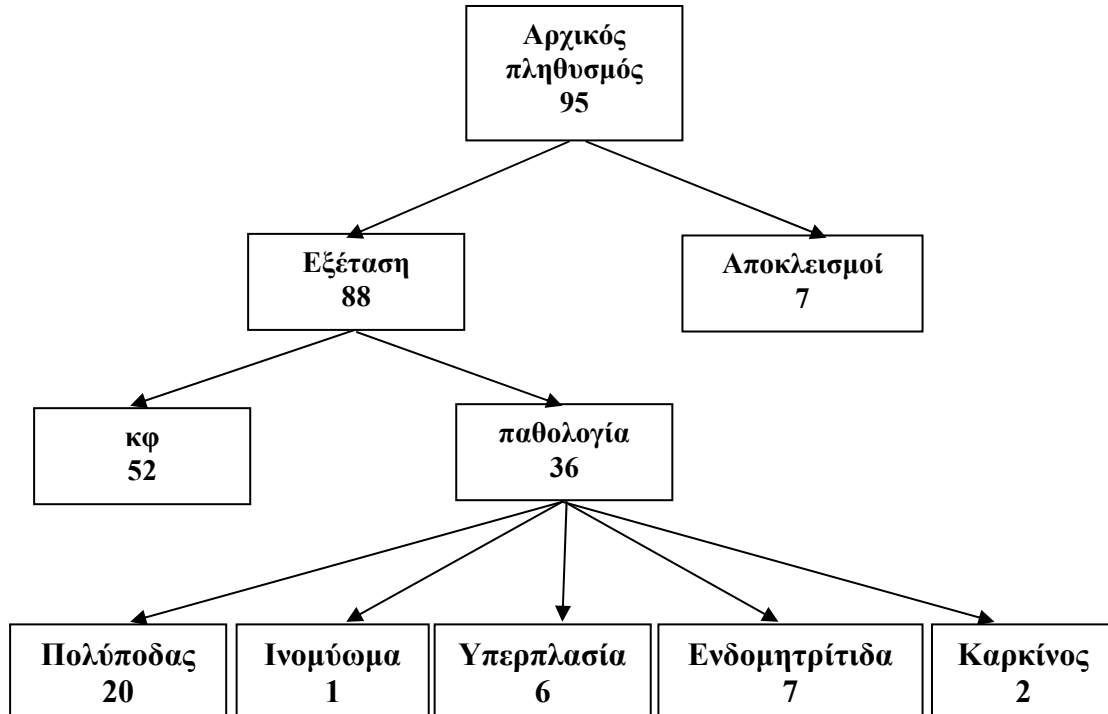
Σε καμία από τις γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη δε χορηγήθηκε από του στόματος ή τοπική/περιοχική αναλγησία, με δεδομένη την υψηλότερη αποδοχή της μεθόδου<sup>9,16,17,441,442</sup>.

Παρόλα αυτά, η διαδικασία εγκαταλείφθηκε σε 7 περιπτώσεις διαμορφώνοντας το ποσοστό αποδοχής της μεθόδου στο %, που συμφωνεί με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Η συνηθέστερη αιτία διακοπής της εξέτασης ήταν σύμπτυξη τραχήλου (4 περιστατικά, ποσοστό 4.21%), ακολουθούμενη από συμφύσεις εξωτραχήλου (2 περιστατικά, ποσοστό 2.10%) και άλγος κατά την εξέταση (1 περιστατικό, ποσοστό 1.05%).

Με βάση τα αποτελέσματα της διαγνωστικής υστεροσκόπησης, οι υπόλοιπες 88 γυναίκες ταξινομήθηκαν στις εξής κατηγορίες:

- α) φυσιολογικό ενδομήτριο: 52
- β) ενδομητρικός πολύποδας: 20
- γ) υποβλεννογόνιο ινομύωμα: 1
- δ) υπερπλασία ενδομητρίου: 6
- ε) ενδομητρίτιδα: 7
- στ) καρκίνος ενδομητρίου: 2

Με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια εισαγωγής/αποκλεισμού, το διάγραμμα ροής της μελέτης φαίνεται στο σχ. 1.



Σχ.1: Διάγραμμα Ροής του πληθυσμού της κλινικής μελέτης

### **2.3 “Vaginoscopic Approach”: Η υστεροσκόπηση χωρίς επαφή. Τα γνωρίσματα της τεχνικής**

Η υστεροσκόπηση χωρίς επαφή αναπτύχθηκε με στόχο να είναι πολύ καλύτερα ανεκτή από την ασθενή σε σύγκριση με την κλασική υστεροσκόπηση. Οι πρώτες δημοσιεύσεις σχετικά με τη νέα τεχνική χρονολογούνται εδώ και μία δεκαπενταετία περίπου<sup>9,16,444</sup>. Έκτοτε, αποτελεί τη σημαντικότερη επιλογή από την άποψη της τεχνικής.

Η τεχνική της κλασικής υστεροσκόπησης περιλαμβάνει την εισαγωγή στον κόλπο ενός κολποδιαστολέα τύπου Sims ή Cuscoe. Η διάνοιξη του κολποδιαστολέα έχει ως αποτέλεσμα τη μετατόπιση του τραχήλου σε μία περισσότερο οξεία γωνία σε σχέση με τον άξονα του κόλπου. Έτσι γίνεται ευκολότερη η έκθεση του έξω τραχηλικού στομίου. Η οξεία γωνία που σχηματίζει ο άξονας του τραχήλου σε σχέση με τον άξονα του κόλπου δυσχεραίνει την απευθείας εισαγωγή του υστεροσκοπίου, με αποτέλεσμα να απαιτείται ο ευθειασμός του τραχηλικού αυλού. Αυτό επιτυγχάνεται με τη σύλληψη του προσθίου χείλους του έξω τραχηλικού στομίου με τη βοήθεια μίας λαβίδας σύλληψης (πχ μονοοδοντωτής ή λαβίδας Vulsellum).

Η παραπάνω τεχνική συνέβαλε σημαντικά στη δυσφορία της ασθενούς σε τέτοιο βαθμό που, σε ορισμένες περιπτώσεις, η προετοιμασία της υστεροσκόπησης (τοποθέτηση κολποδιαστολέα, σύλληψη τραχήλου) ήταν πιο επώδυνη από την ίδια την υστεροσκοπική εξέταση. Ένα ενδιάμεσο βήμα αποτέλεσε η χρησιμοποίηση κολποδιαστολέα ανοικτού τύπου, ο οποίος μπορούσε να αφαιρεθεί μετά από την εισαγωγή του υστεροσκοπίου στον τραχηλικό αυλό, αλλά η δυσφορία της ασθενούς παρέμενε σημαντική.

Το χαρακτηριστικό της υστεροσκόπησης χωρίς επαφή είναι ότι δε χρησιμοποιεί κανένα άλλο εργαλείο, εκτός από το υστεροσκόπιο. Η τεχνική συνίσταται στην εισαγωγή του άπω άκρου του υστεροσκοπίου μέσα στον κόλπο, ενώ αυτός διαστέλλεται λόγω της συνεχούς ροής φυσιολογικού ορού. Στη συνέχεια, το υστεροσκόπιο προωθείται με ήπιες κινήσεις προς τον οπίσθιο κολπικό θόλο. Κατά την πορεία του αυτή, το υστεροσκόπιο συναντά τον τράχηλο και, ακολουθώντας τον κατά μήκος της πορείας της οπίσθιας επιφάνειάς του, καταλήγει στο έξω τραχηλικό στόμιο.

Η εισαγωγή του υστεροσκοπίου στον τραχηλικό αυλό δεν πρέπει να είναι βίαιη. Απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η διάταση του αυλού με φυσιολογικό ορό. Η αυξημένη υδροστατική πίεση εντός του αυλού επιτρέπει την απρόσκοπτη πορεία του οργάνου κατά μήκος του, μέχρι την ενδομητρική κοιλότητα.

Η δυσκολία που υπάρχει με τη συγκεκριμένη τεχνική είναι ο εντοπισμός του έξω τραχηλικού στομίου. Οι ακόλουθες παρατηρήσεις κάνουν τη διαδικασία φιλικότερη προς τον εξεταστή:

α) Το υστεροσκόπιο πρέπει να διατηρείται πάντοτε στη μέση γραμμή, κατά τη διάρκεια της πορείας του μέσα στον κόλπο, β) όταν η μήτρα έχει πρόσθια κλίση και κάμψη, η πορεία του υστεροσκοπίου πρέπει να στοχεύει προς τον οπίσθιο κολπικό θόλο, από τον οποίο θα οδηγηθεί στο οπίσθιο χείλος του τραχήλου και τελικά στο έξω τραχηλικό στόμιο, γ) όταν η μήτρα έχει οπίσθια κλίση και κάμψη, ο τράχηλος ήδη είναι στραμμένος προς τα εμπρός, καθιστώντας την όλη διαδικασία περισσότερο εύκολη και γρήγορη, δ) ο εντοπισμός της τραχηλικής βλέννης (που ταλαντεύεται μέσα στο φυσιολογικό ορό) είναι ο πιο χαρακτηριστικός “δείκτης” σχετικά με τον προσανατολισμό του υστεροσκοπίου. Ακολουθώντας τη, φτάνει με ευκολία στον έξω τραχηλικό στόμιο, ε) αν όλα αποτύχουν, ο εξεταστής μπορεί να καθοδηγήσει “ψηλαφητά” το υστεροσκόπιο μέχρι το έξω τραχηλικό στόμιο, χρησιμοποιώντας το δείκτη του αριστερού του χεριού (εφόσον χειρίζεται την κάμερα με το δεξί χέρι).

Τα πλεονεκτήματα της τεχνικής “vaginoscopic approach” είναι πολλά: α) “αναγκάζει” τον εξεταστή να επισκοπήσει το τμήμα του τοιχώματος του κόλπου, το έξω τραχηλικό στόμιο και τον τραχηλικό αυλό, πριν καταλήξει στην ενδομητρική κοιλότητα, β) Ελαχιστοποιεί την πιθανότητα τραυματισμού του τραχήλου ή της μήτρας (διάτρηση), καθώς η εισαγωγή του οργάνου γίνεται κατόπιν της διάνοιξης του αυλού λόγω αυξημένης υδροστατικής πίεσης, και όχι με άσκηση μηχανικής πίεσης από τον εξεταστή, γ) για τον ίδιο λόγο μειώνεται η πιθανότητα να προσανατολιστεί το υστεροσκόπιο προς το τοίχωμα και όχι προς τον αυλό, δημιουργώντας έτσι τραυματικό κανάλι (“false passage”), δ) επίσης, φαίνεται ότι παρέχει μεγαλύτερη ευχέρεια κινήσεων στον υστεροσκόπο, η οποία γίνεται ανεκτή από τη συντριπτική πλειοψηφία των εξεταζόμενων γυναικών, ανεξάρτητα από την ηλικία τους, την κλινική συμπτωματολογία τους ή την παθολογία που διαγιγνώσκεται. Η μόνη προϋπόθεση είναι να γίνονται οι χειρισμοί του εξεταστή έχοντας πάντα υπόψη τη δεδομένη κλίση 30° του υστεροσκοπίου.

Τα παραπάνω πλεονεκτήματα μπορούν να αποβούν καθοριστικά για την επιτυχία της εξέτασης ειδικά σε ορισμένες κατηγορίες εξεταζόμενων γυναικών, όπως:

- (i) στις γυναίκες με κινητικά προβλήματα των κάτω άκρων (πχ αδυναμία απαγωγής των ισχίων),
- (ii) στις γυναίκες που αδυνατούν να λάβουν ύπτια θέση (πχ λόγω αναπνευστικών δυσκολιών),
- (iii) στις γυναίκες που είναι παχύσαρκες,
- (iv) στις άτοκες,
- (v) στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ατροφία έξω γεννητικών οργάνων,

(vi) στις γυναίκες που δεν ανέχονται ευρείας έκτασης και διάρκειας επαφή με την περιοχή των γεννητικών τους οργάνων για ψυχολογικούς λόγους (πχ εξαιτίας ιστορικού γενετήσιας προσβολής τους).

## 2.4 Αποτελέσματα Μελέτης

Ο τρόπος με τον οποίο παρουσιάζονται οι φωτογραφίες από τη διαγνωστική υστεροσκόπηση δεν είναι τυχαίος: η συμβατική υστεροσκοπική εικόνα τοποθετείται πρώτη, ακολουθεί η υπερφασματική εικόνα και, τελευταίος, παρατίθεται ο ψευδοχρωματικός χάρτης. Η συγκεκριμένη σειρά παρουσίασης επιλέχθηκε για να περιγραφεί κατά το δυνατόν ακριβέστερα η εντύπωση του υστεροσκόπου στη διάρκεια της εξέτασης.

Πριν παρουσιαστούν αναλυτικά τα αποτελέσματα, είναι καλό να διευκρινιστούν οι χρωματικές αναφορές που χρησιμοποιήθηκαν κατά το σχεδιασμό του ψευδοχρωματικού χάρτη: η επιλογή των χρωμάτων έγινε αυθαίρετα, αλλά, από τη στιγμή που αποθηκεύτηκε στο σύστημα, παρέμεινε η ίδια σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η αντιστοίχιση του κάθε χρώματος με την “ιστολογική ταυτότητα” της περιοχής στην οποία εντοπίστηκε, φαίνεται στον Πίνακα 2.

<b>“Ιστολογική ταυτότητα”</b>	<b>Κυρίαρχο χρώμα ή συνδυασμός χρωμάτων</b>
Λειτουργικό ενδομήτριο	Αποχρώσεις πράσινου
Φλεγμονή	Έντονο μωβ-μπλε
Σύνθετη Υπερπλασία	Κόκκινο-Ροζ-Κίτρινο
Ίνωση	Κίτρινο
Νεοεξεργασία	Ποικιλία χρωμάτων

**Πίνακας 2:** Η “μετάφραση” του Ψευδοχρωματικού Χάρτη

### (i) Ενδομητρικοί πολύποδες

Η υστεροσκοπική απεικόνιση των ενδομητρικών πολυπόδων είναι χαρακτηριστική: εμφανίζονται ως μονήρη ή πολλαπλά επάρματα του ενδομητρίου, με ποικίλο μέγεθος και σχήμα και πιθανή εντόπιση σε όλες τις επιφάνειες της ενδομητρικής κοιλότητας (φωτ.1). Το χρώμα τους είναι συνήθως αντίστοιχο με το χρώμα του περιβάλλοντος ιστού, αν και αρκετές φορές εμφανίζονται ως λευκωπές προβολές, με ένα τουλάχιστον κεντρικό (τροφοφόρο) αγγείο. Η πρόσφυσή τους στο τοίχωμα μπορεί να είναι μέσω λεπτού μίσχου ή να είναι πλατιά, σε σημείο που καθιστά δυσχερή τη διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε ένα τέτοιου τύπου πολύποδα και ένα υποβλεννογόνιο ινομύωμα. Οι πολύποδες δεν είναι πάντοτε

αδιαπέραστοι στο φως και συμπαγείς: συχνά, οι λεγόμενοι “λειτουργικοί” πολύποδες, δηλαδή αυτοί που αποτελούν λειτουργικά επάρματα του ενδομητρίου και αποπίπτουν με την εμμηνόρροια, δίνουν την εντύπωση λεπτότερης υφής.

Η συμβατική υστεροσκόπηση δεν μπορεί να δώσει ιδιαίτερες πληροφορίες σχετικά με την υφή και την ποιότητα των ιστών που τους αποτελούν<sup>445</sup>. Οι πληροφορίες που προκύπτουν, έχουν σχέση με τον αριθμό και την αδρή εκτίμηση του μεγέθους τους, το χρώμα τους, καθώς και την τοπογραφία τους μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα. Κατά την περιγραφή τους μπορεί να σχολιαστεί η παρουσία αγγειακού δικτύου, αλλά και ενδεχόμενες διαφοροποιήσεις που μπορεί να εντοπιστούν σε κάποιο σημείο τους, δίνοντας την εντύπωση αλλοίωσης συγκριτικά με τη συνολική τους εικόνα.



**Φωτ 1:** Ενδομητρικοί πολύποδες

Ακολούθως, παρατίθενται οι εικόνες των 20 γυναικών της μελέτης στις οποίες διαγνώστηκαν πολύποδες.

1.

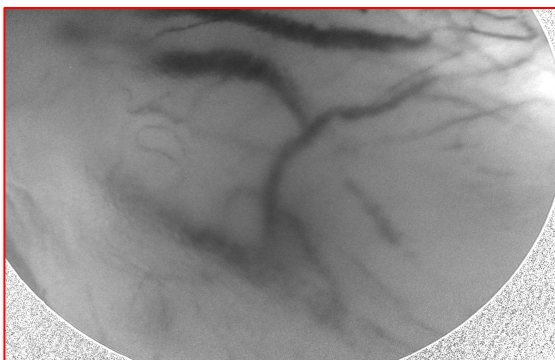
Ηλικία: 34

Ένδειξη Υστεροσκόπησης: Τυχαίο εύρημα (TVS)



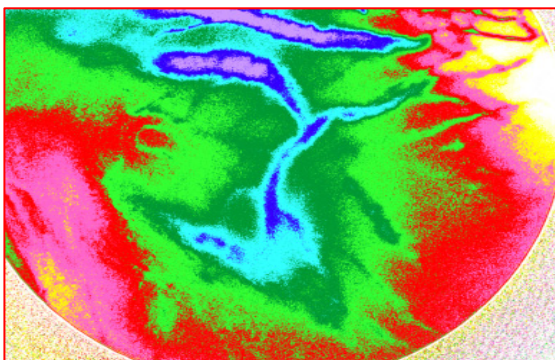
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Ευδιάκριτο έπαρμα του ενδομητρίου, με ροζ-λευκό χρώμα. Παρουσία ομαλά διασταυρούμενων κυρίαρχων αγγείων, παρουσία μέτριου αριθμού μικρότερων αγγείων.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα, ευκρινέστερη απεικόνιση του αγγειακού δικτύου, αναγνωρίζεται μεγαλύτερος αριθμός αγγειακών διακλαδώσεων, δυνατότητα ακριβέστερης εκτίμησης του πάχους των κυρίαρχων αγγείων.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

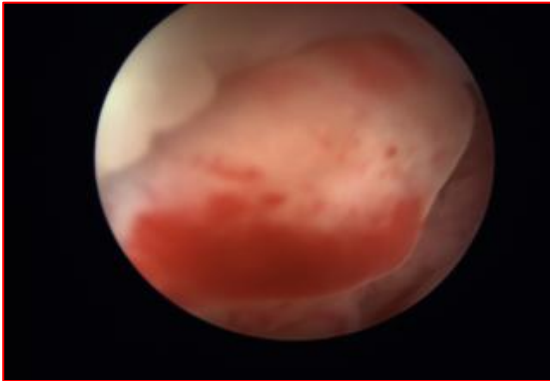
Απεικνίζονται τα αγγεία (μωβ). Ο κύριος όγκος του ιστού αποτελείται από λειτουργικά στοιχεία ενδομητρίου (αποχρώσεις πράσινου), ενώ αναγνωρίζονται περιφερικές εστίες ινώδους ιστού (κόκκινο-ροζ) και υπερπλασίας (συμβολή κόκκινου-ροζ-κίτρινου).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Ενδομητρικός πολύποδας

2.

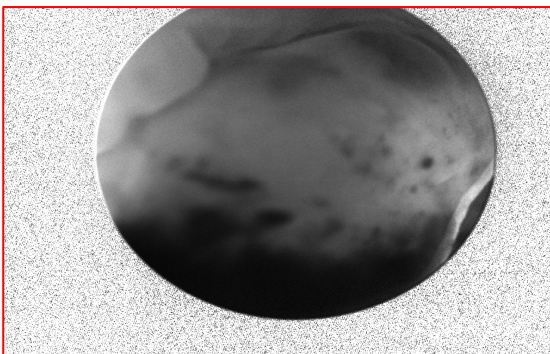
Ηλικία:48

Ένδειξη Υστεροσκόπησης: Τυχαίο εύρημα (TVS)



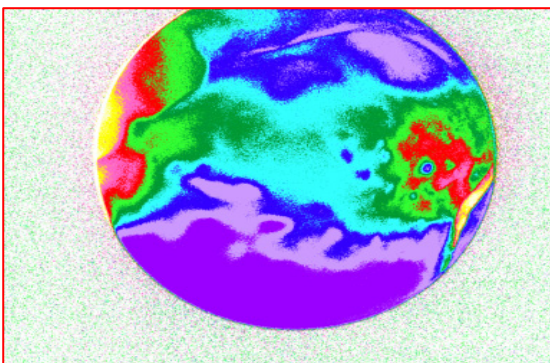
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Ευδιάκριτο έπαρμα του ενδομητρίου, με ροζ-κόκκινο χρώμα. Παρουσία αιμορραγικής περιοχής με δορυφορικές στικτές αιμορραγίες. Δεν αναγνωρίζεται κυρίαρχο αγγείο.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκρίζο χρώμα, ευκρινέστερη απεικόνιση των αιμορραγικών αλλοιώσεων, που στο κέντρο και τα πλάγια είναι στικτές και στο κάτω τμήμα συρρέουσες.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Απεικονίζονται τα αγγεία (μωβ). Στην περιοχή της συρρέουσας αιμορραγίας κυριαρχεί το μωβ. Στοιχεία αυξημένης αγγείωσης και δύο μικρές νησίδες πιθανής ατυπίας στα πλάγια τμήματα (μπλε-μωβ, κόκκινο-κίτρινο).

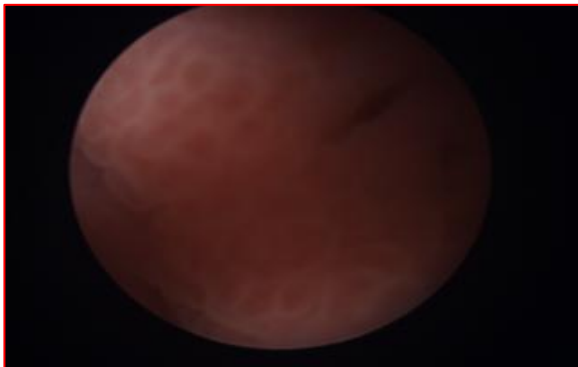
Αποτέλεσμα βιοψίας: Λειτουργικός πολύποδας ενδομητρίου



3.

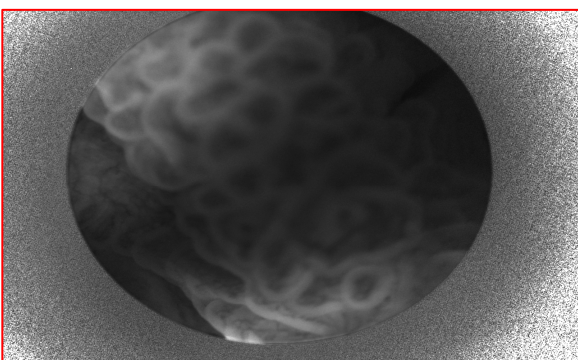
Ηλικία: 43

Ένδειξη Υστεροσκοπησης: Τυχαίο εύρημα (TVS)



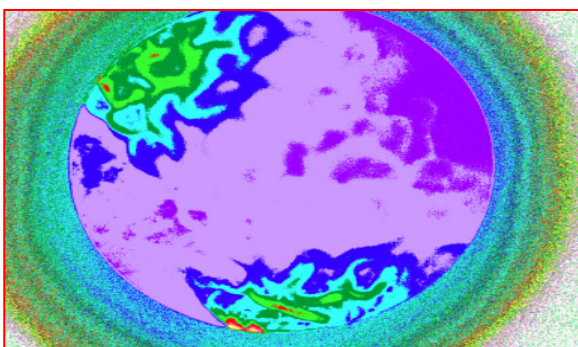
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Πολυλοβωτό έπαρμα του ενδομητρίου. Βαθύ-Αχνό ροζ χρώμα, δεν αναγνωρίζεται αγγειακό δίκτυο.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα, ευκρινέστερη απεικόνιση των λοβών του μορφώματος, που φαίνεται ότι έχουν χαρακτήρες μικροπολυπόδων και καταλαμβάνουν και το αριστερό πλάγιο της εικόνας. Δεν αναγνωρίζεται αγγειακό δίκτυο, υπάρχει όμως έντονη αιμάτωση στον κάθε λοβό και ο περίξ ιστός φαίνεται πεπαχυσμένος.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

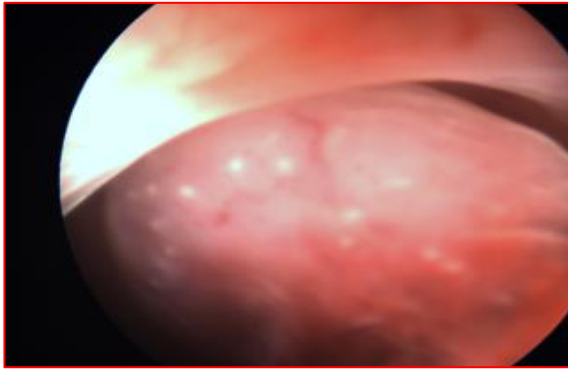
Κυρίαρχη η παρουσία του αίματος (αχνό-έντονο μωβ) μέσα σε καθένα από τους λοβούς του μορφώματος. Στοιχεία λειτουργικού πολύποδα (πράσινο) στις άκρες της εικόνας που αφορίζονται από πιθανή ιστική πάχυνση (μπλε).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Φλεγμονώδης πολύποδας ενδομητρίου

4.

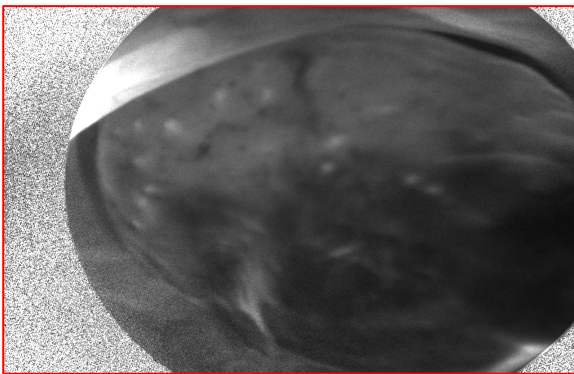
Ηλικία: 37

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Τυχαίο εύρημα (TVS)



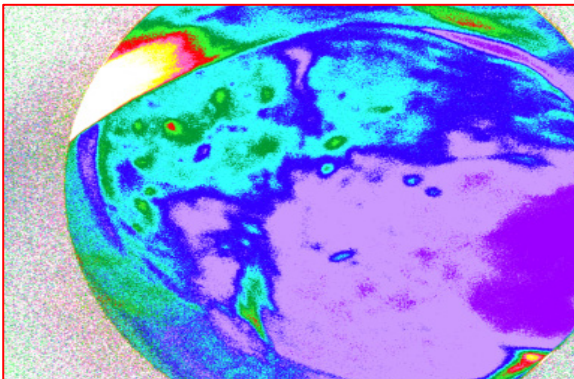
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Πεπλατυσμένο έπαρμα του ενδομητρίου. Ροζ-αχνό κόκκινο χρώμα, με λευκά στίγματα. Αναγνωρίζεται αιμορραγική περιοχή στο κάτω τμήμα της εικόνας, καθώς και υποτυπώδη αγγεία.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Αναδεικνύονται τα λευκωπά στίγματα και επιβεβαιώνεται η παρουσία αιμορραγίας στο κάτω τμήμα της εικόνας. Δεν αναδεικνύεται αγγειακό δίκτυο.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Η αιμορραγική περιοχή χρωματίζεται μωβ, ενώ οι περιοχές που αντιστοιχούν στα στίγματα χρωματίζονται πράσινες, δίνοντας την εντύπωση νησίδων λειτουργικού πολύποδα.

Αποτέλεσμα βιοψίας: Αιμορραγικός πολύποδας ενδομητρίου

5.

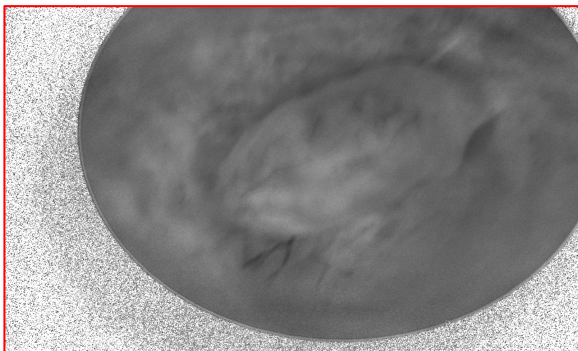
Ηλικία: 40

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πεπαχυσμένο ενδομήτριο



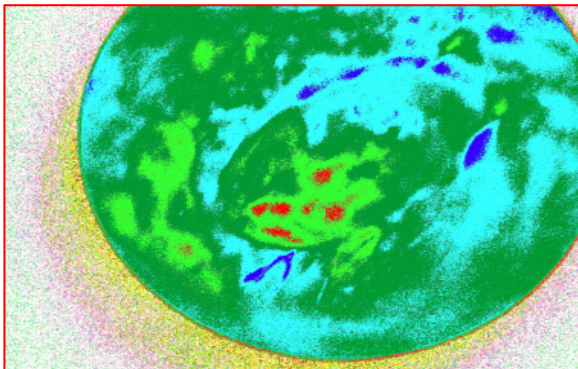
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Έπαρμα που εκφύεται από το οπίσθιο τοίχωμα του ενδομητρίου με λεπτό μίσχο. Το χρώμα του (ροζ-κόκκινο) δε διαφέρει από αυτό που χαρακτηρίζει τον περίξ ιστό. Δεν αναγνωρίζεται ευκρινώς το αγγειακό δίκτυο.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων, αλλά και πάλι δεν αναγνωρίζεται σαφώς το αγγειακό δίκτυο.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

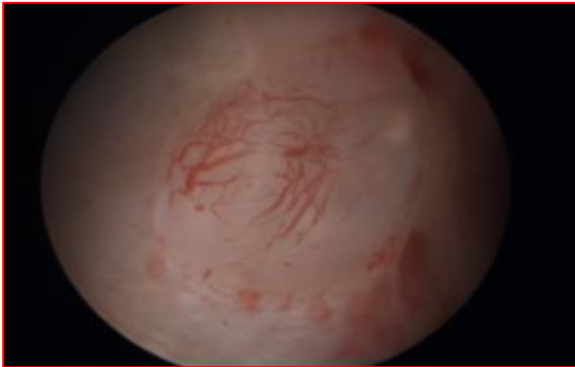
Κυριαρχεί το πράσινο χρώμα, σε διάφορες αποχρώσεις, βοηθώντας την αντιστοίχιση της αλλοίωσης με λειτουργικό πολύποδα.

Αποτέλεσμα βιοψίας: Λειτουργικός πολύποδας ενδομητρίου

6.

Ηλικία: 59

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πεπαχυσμένο ενδομήτριο



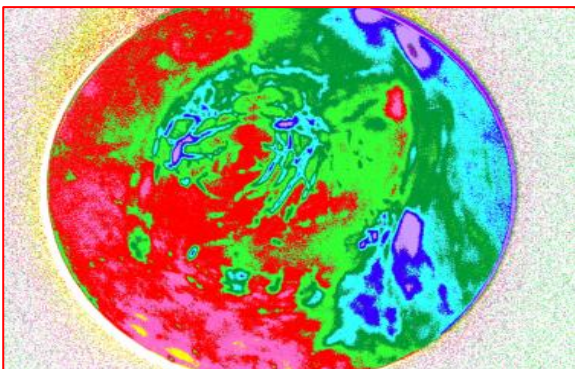
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Έπαρμα του οπίσθιου τοιχώματος, με πλατιά βάση και περιφερική υπέγερση που το διαχωρίζει από τον περίξ ιστό. Στο κέντρο του διακρίνεται δίκτυο αγγείων που διακλαδίζονται σε δύο μεγάλες ομάδες, καθεμία εκ των οποίων εμφανίζει ένα κυρίαρχο αγγείο. Παρατηρούνται πετεχειώδεις αιμορραγικές εστίες στην περιφέρεια.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων και των διακλαδώσεών τους. Ευκρινέστερα τα όρια της αλλοίωσης.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Στο αριστερό πλάγιο της εικόνας κυριαρχεί το πράσινο, παραπέμποντας σε λειτουργικό ιστό ενδομητρίου. Στο δεξιό πλάγιο εμφανίζονται στοιχεία πιθανής άτυπης υπερπλασίας (κόκκινο-ροζ). Διάσπαρτα στοιχεία φλεγμονής (μωβ-μπλε).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Πολύποδας ενδομητρίου



7.

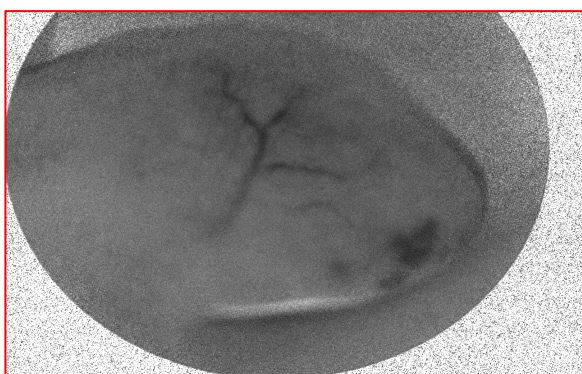
Ηλικία: 28

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πεπαχυσμένο ενδομήτριο



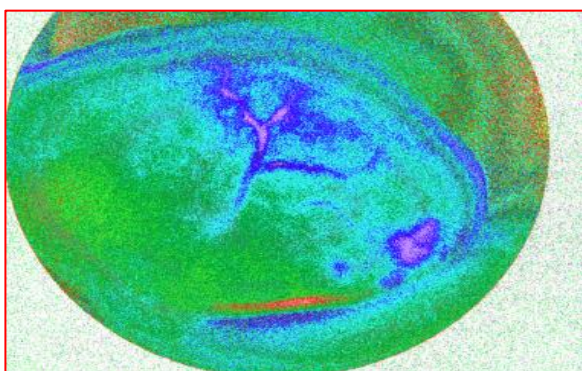
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Έπαρμα που εκφύεται με μίσχο από το αριστερό πλάγιο τοίχωμα. Διακρίνεται αγγείο με διακλάδωση στην επιφάνεια της αλλοίωσης, που έχει απαλό ροζ χρώμα, παρόμοιο με αυτό του περίξ ιστού. Μονήρης πετέχεια στην κορυφή της αλλοίωσης.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζό χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων, αλλά και της πετέχειας.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Στη βάση του μορφώματος τα στοιχεία δείχνουν ότι ο ιστός είναι φυσιολογικός. Στο περίγραμμα του τμήματος που προβάλλει στην κοιλότητα κυριαρχεί το μπλε-μωβ, δείχνοντας προς πιθανή υπερπλασία ή φλεγμονή. Τα αιμορραγικά στοιχεία αναδεικνύονται χαρακτηριστικά (μωβ).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Πολύποδας ενδομητρίου

8.

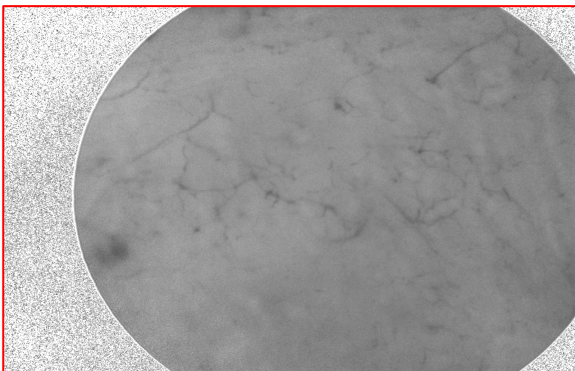
Ηλικία: 31

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Δευτεροπαθής υπογονιμότητα



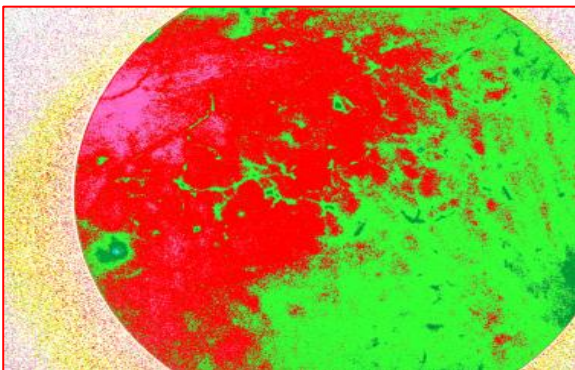
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Υπόλευκο-ροζ χρώμα στον ενδομητρικό ιστό. Δε διακρίνονται αυξημένη αγγείωση ή επαρματικού τύπου αλλοιώσεις. Δε διακρίνεται ευκρινώς το αγγειακό δίκτυο.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων, αλλά δεν υπάρχει αυξημένη αγγείωση. Δεν αναγνωρίζονται υπεγέρσεις.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

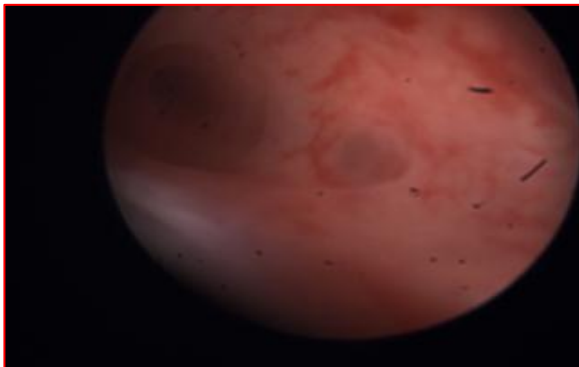
Στο αριστερό πλάγιο του τμήματος κυριαρχεί το πράσινο, δείχνοντας προς φυσιολογικό ενδομήτριο. Στο δεξιό πλάγιο παρατηρούνται στοιχεία πιθανής ίνωσης (κόκκινο).

Αποτέλεσμα βιοψίας: φυσιολογικό ενδομήτριο

9.

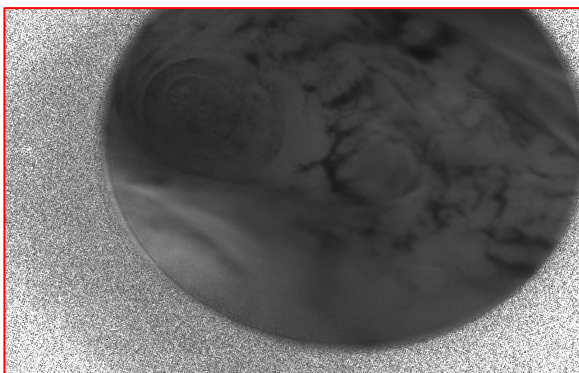
Ηλικία: 64

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πολύποδας ενδομητρίου



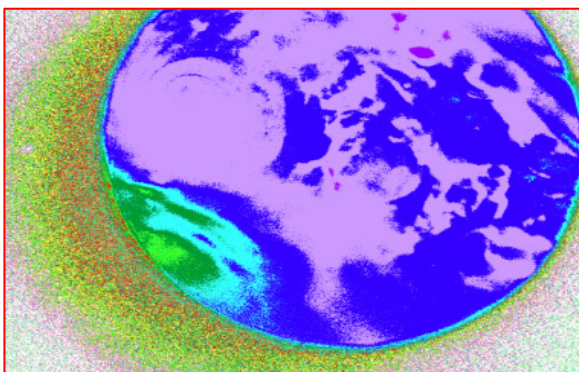
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Ανώμαλο περίγραμμα στον πυθμένα και το αριστερό πλάγιο τοίχωμα, με υπεραιμία και κυστικόμορφες αλλοιώσεις οι οποίες εισέχουν στην επιφάνεια του ενδομητρίου ως εντυπώματα.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων και των αιμορραγικών εστιών, καθώς και του περιγράμματος των εντυπωμάτων.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Κυριαρχεί το μπλε-μωβ, δείχνοντας την πιθανότητα φλεγμονώδους διεργασίας.

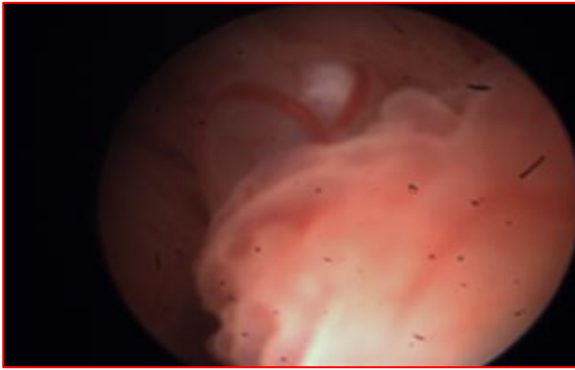
Αποτέλεσμα βιοψίας: Υπερπλαστικός πολύποδας ενδομητρίου



10.

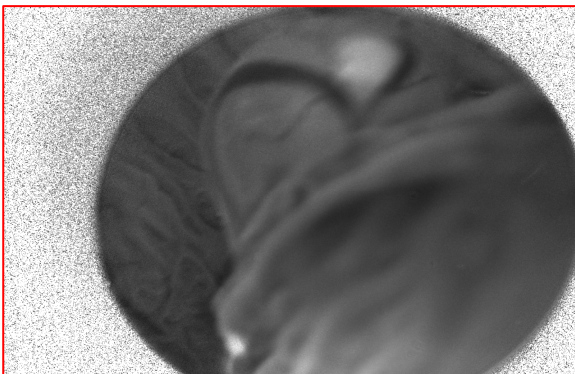
Ηλικία:

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ενδομητρικός πολύποδας



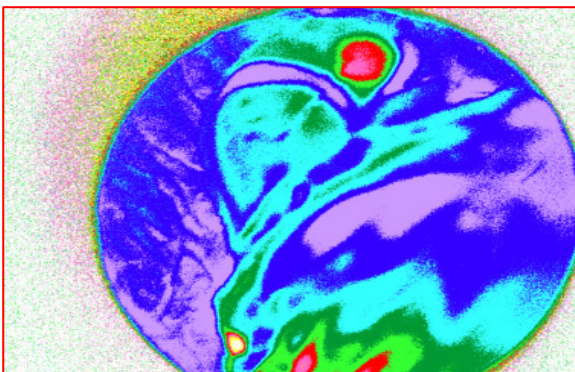
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Έπαρμα με ανώμαλο σχήμα που εκφύεται από το αριστερό πλάγιο τοίχωμα του ενδομητρίου. Το χρώμα του (ροζ-κόκκινο) δε διαφέρει από αυτό που χαρακτηρίζει τον πέριξ ιστό. Αναγνωρίζεται περιοχή του με πιο λεπτή υφή, στην οποία υπάρχει κύριαρχο αγγείο. Σχεδόν στο κέντρο της εντοπίζεται υπόλευκη, σαφώς αφοριζόμενη αλλοίωση. Δεν αναγνωρίζεται ευκρινώς το λοιπό αγγειακό δίκτυο



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων και στο δεξιό πλάγιο τοίχωμα. Από τις αποχρώσεις του γκριζου φαίνεται ότι η περιοχή γύρω από το κυρίαρχο αγγείο είναι λεπτότερης υφής.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Στα πλάγια της εικόνας υπάρχουν στοιχεία που παραπέμπουν σε φλεγμονώδη διεργασία (έντονο μωβ-μπλε). Η υπόλευκη περιοχή που αναγνωρίστηκε στη συμβατική εικόνα παραπέμπει σε πιθανή άτυπη υπερπλαστική αλλοίωση. Εντοπίζεται στην κορυφή λειτουργικού ιστού ενδομητρίου.

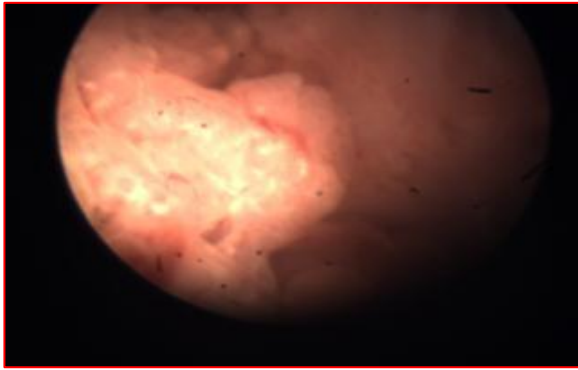
Αποτέλεσμα βιοψίας: Λειτουργικός πολύποδας ενδομητρίου



11.

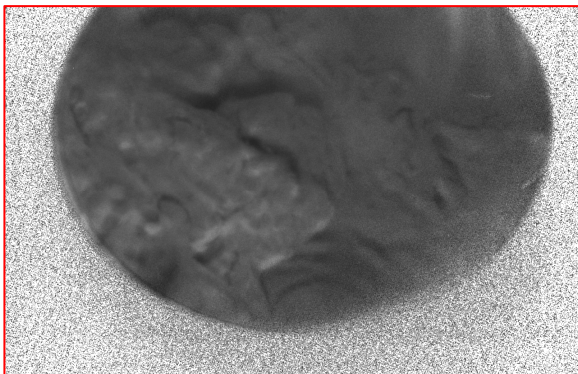
Ηλικία: 58

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ανώμαλη αιμορραγία ενδομητρίου



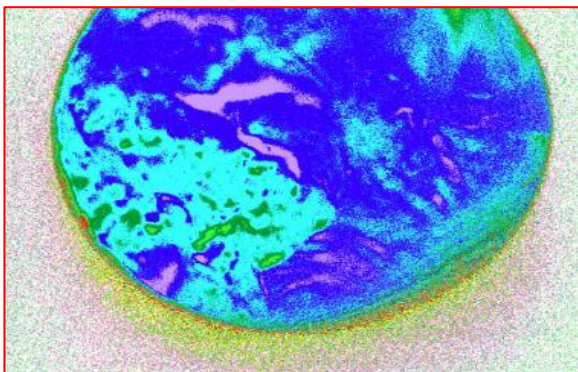
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Μόρφωμα που εκφύεται από το δεξιό πλάγιο τοίχωμα του ενδομητρίου με πλατιά βάση. Το χρώμα του (ροζ) δε διαφέρει από αυτό που χαρακτηρίζει τον περίξ ιστό. Παρατηρούνται μικρά επάρματα επί του μορφώματος. Δεν αναγνωρίζεται ευκρινώς το αγγειακό δίκτυο



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων, αλλά και πάλι δεν αναγνωρίζεται αγγειακό δίκτυο



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

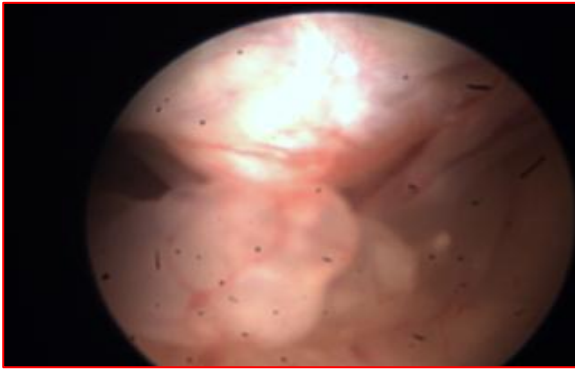
Έντονα φλεγμονώδη στοιχεία στο μεγαλύτερο τμήμα της εικόνας (έντονο μωβ-μπλε).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Φλεγμονώδης πολύποδας ενδομητρίου

12.

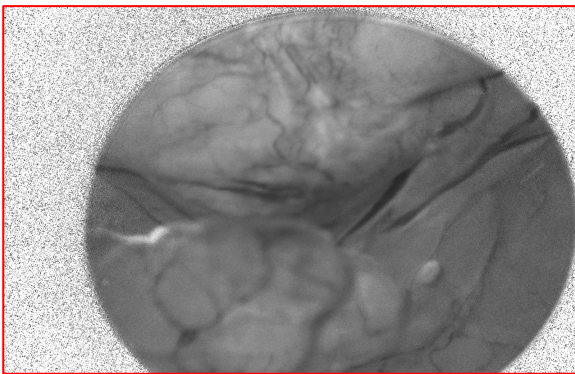
Ηλικία: 44

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ενδομητρικός πολύποδας



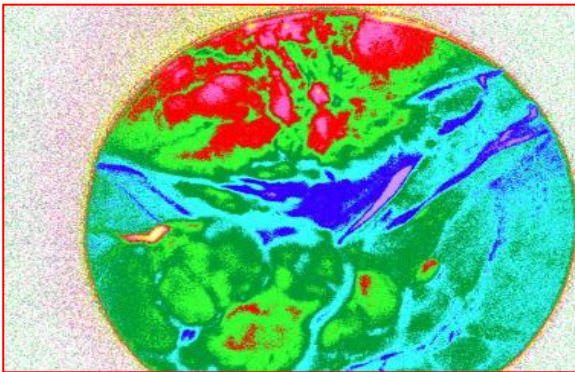
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Μόρφωμα λεπτής υφής από το δεξιό πλάγιο τοίχωμα, με πολυλοβωτή κορυφή. Αναγνωρίζεται λεπτό αγγείο που διατρέχει το τελικό του τμήμα. Έναντι αυτού, παρατηρείται έπαρμα πλατιάς βάσης από το πρόσθιο τοίχωμα. Δεν αναγνωρίζεται αγγειακό δίκτυο.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων στις δύο αλλοιώσεις, καθώς και τα περιγράμματά τους.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

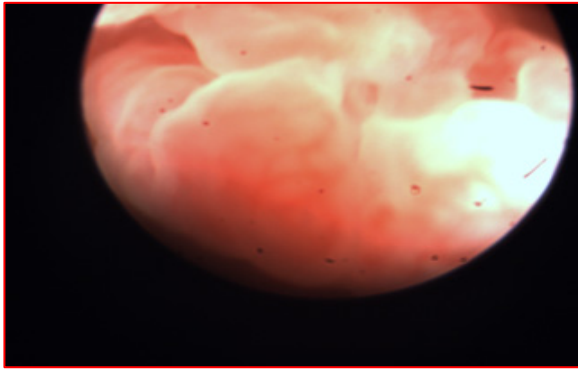
Το μόρφωμα του δεξιού τοιχώματος φαίνεται να αποτελείται κυρίως από λειτουργικό ιστό (αποχρώσεις πράσινου). Αντιθέτως, το μόρφωμα του προσθίου τοιχώματος περιέχει σημαντική συγκέντρωση υπερπλαστικού ιστού με πιθανή ατυπία (κόκκινο-ροζ).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Ενδομητρικός πολύποδας

13.

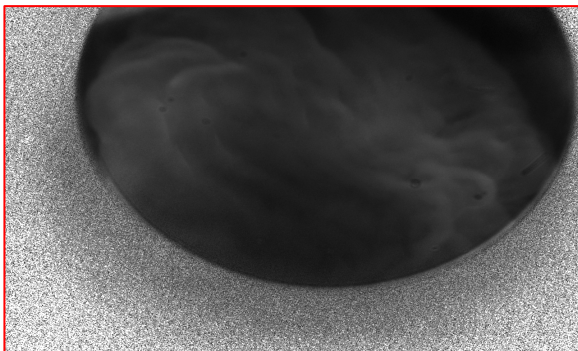
Ηλικία: 36

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πρωτοπαθής υπογονιμότητα



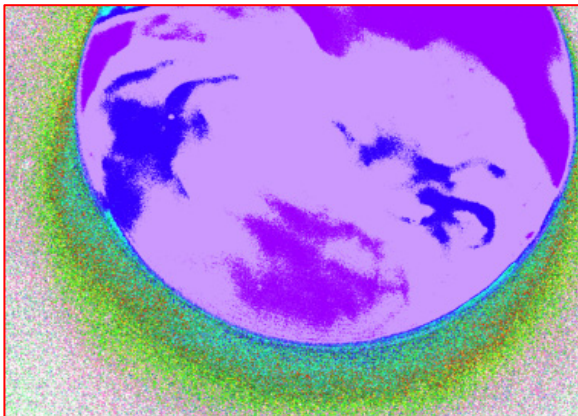
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Ανώμαλου σχήματος αλλοίωση από το οπίσθιο τοίχωμα, με επίταση του αγγειακού της δικτύου, που όμως δεν αναγνωρίζεται ευκρινώς.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων, αλλά και πάλι δεν αναγνωρίζεται αγγειακό δίκτυο.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Κυριαρχούν οι αποχρώσεις του μωβ-μπλε, παραπέμποντας σε πιθανές υπερπλαστικές αλλοιώσεις.

Αποτέλεσμα βιοψίας: Ενδομητρικός πολύποδας



14.

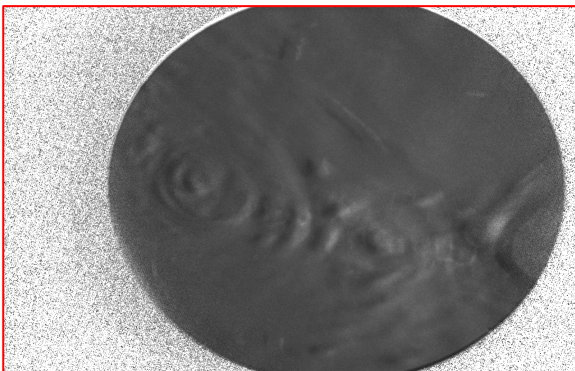
Ηλικία: 70

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ανώμαλη αιμορραγία ενδομητρίου



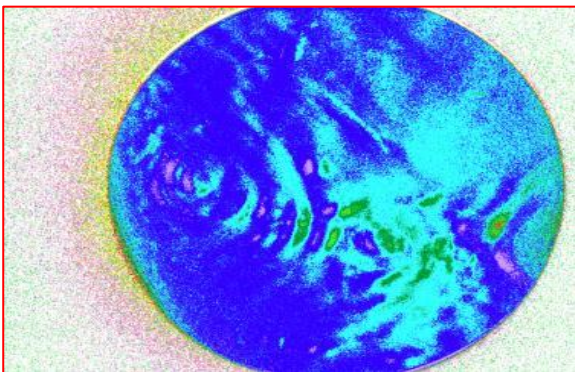
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Άλλοίωση στο όριο του πυθμένα με το οπίσθιο τοίχωμα, που δίνει την αρχική εντύπωση συμφύσεων. Εντύπωμα στα πλάγια της εικόνας και κεντρική υπεραιμία, κατά μήκος του άξονα της αλλοίωσης.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζό χρώμα. Παρατήρονται με ευκολία τα μικρά επάρματα που συναποτελούν την αλλοίωση και έχουν σαφή όρια. Δεν αναγνωρίζεται αγγειακό δίκτυο.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Στοιχεία που παραπέμπουν σε υπερπλασία χωρίς ατυπία (μωβ-μπλε) κυριαρχούν σε όλη την εικόνα.

Αποτέλεσμα βιοψίας: Ενδομητρικός πολύποδας

15.

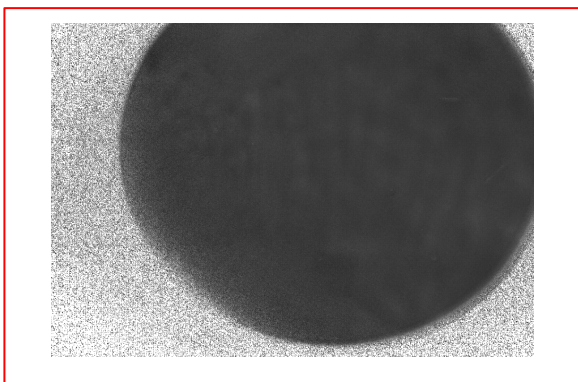
Ηλικία: 66

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πολύποδας ενδομητρίου



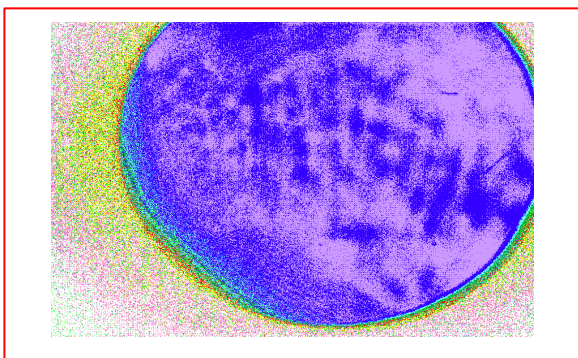
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Λεπτό ενδομήτριο με απαλό ροζ χρώμα και απουσία υπεραγγείωσης. Δεν παρατηρείται αλλοίωση.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Δεν αναγνωρίζεται αγγειακό δίκτυο, ενώ δεν διακρίνεται καμία σαφής ανατομική ανωμαλία.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

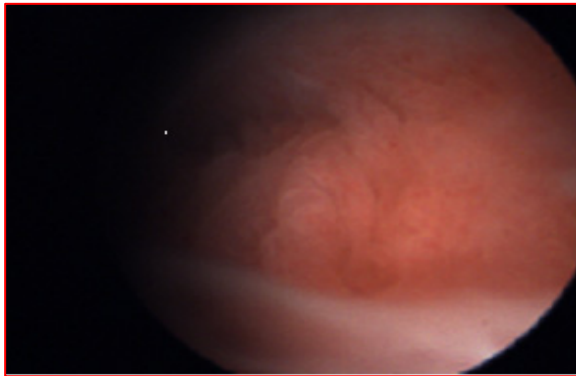
Καθολική κυριαρχία του μωβ-μπλε, που παραπέμπει σε διάχυτη φλεγμονώδη διεργασία.

Αποτέλεσμα βιοψίας: φυσιολογικό ενδομήτριο

16.

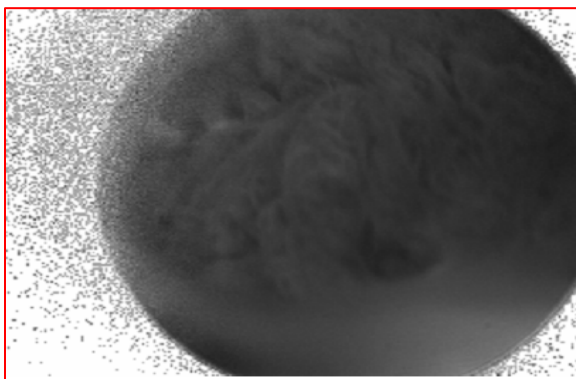
Ηλικία: 33

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πολύποδας ενδομητρίου



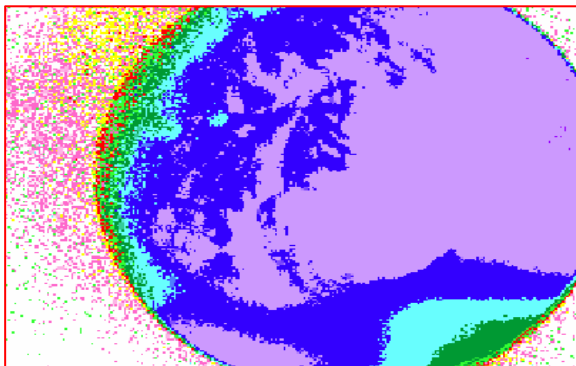
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Έπαρμα που εκφύεται από το οπίσθιο τοίχωμα του ενδομητρίου και αποτελείται από τέσσερεις λοβούς που έχουν κοινή βάση. Το χρώμα της αλλοίωσης δε διαφέρει από αυτό του περίξ ιστού. Αναγνωρίζονται στικτές αιμορραγικές εστίες επί του επάρματος και γύρω από αυτό.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Διακρίνονται ευκολότερα τα όρια των λοβών και τα αιμορραγικά στοιχεία.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Όλη η περιοχή της αλλοίωσης βάφεται με αποχρώσεις μωβ-μπλε, παραπέποντας σε υπερπλαστικού τύπου διαταραχή.

Αποτέλεσμα βιοψίας: Υπερπλαστικός πολύποδας ενδομητρίου

17.

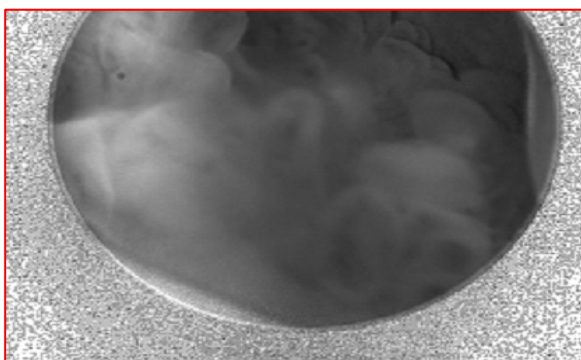
Ηλικία: 39

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ενδομητρικός πολύποδας



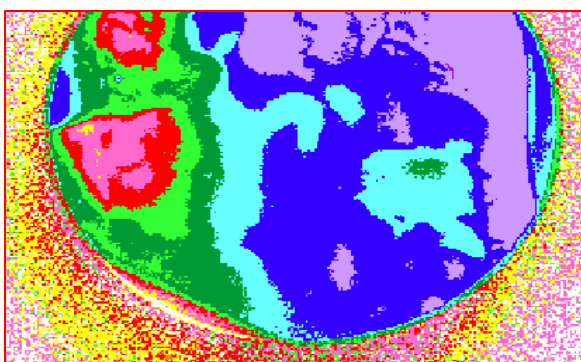
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Πολλαπλοί μικροπολύποδες στο οπίσθιο τοίχωμα, με σαφή όρια και ομαλό σχήμα. Δεν αναγνωρίζεται αυξημένη αγγείωση. Το χρώμα τους (απαλό ροζ) δε διαφέρει από το χρώμα του πέριξ φυσιολογικού ιστού.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζό χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των πολυποειδικών αλλοιώσεων, ορισμένες εκ των οποίων δείχνουν να έχουν λεπτή υφή. Δεν αναγνωρίζεται σαφώς η παρουσία αυξημένου αγγειακού δικτύου.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Η εικόνα εμφανίζει στο αριστερό της πλάγιο φυσιολογικό ιστό (αποχρώσεις πράσινου), μέσα στον οποίο διακρίνονται δύο νησίδες πιθανής υπερπλασίας με ατυπία (κόκκινο-ροζ). Στο δεξιό πλάγιο κυριαρχούν στοιχεία φλεγμονής (έντονο μπλε-μωβ).

Αποτέλεσμα βιοψίας: φυσιολογικό ενδομήτριο

18.

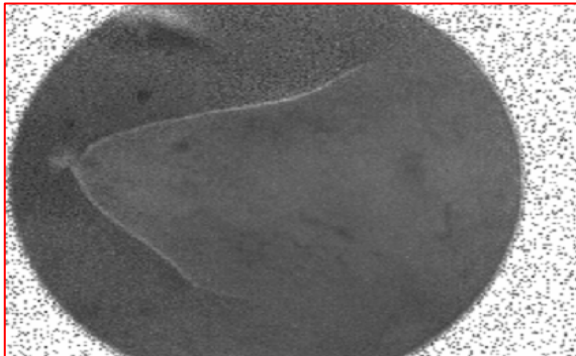
Ηλικία: 29

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ενδομητρικός πολύποδας



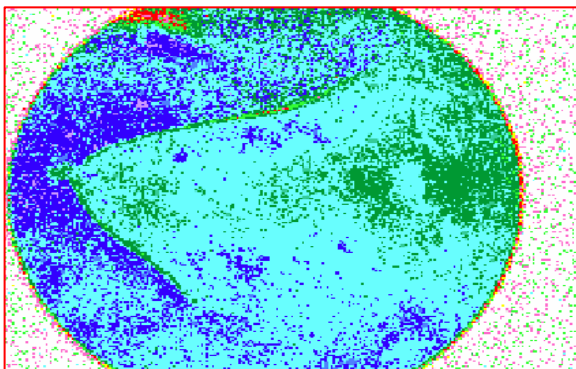
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Έπαρμα από το αριστερό πλάγιο τοίχωμα, που αφορίζεται σαφώς από τον πέριξ ιστό με ομαλό περίγραμμα. Δε διαφέρει το χρώμα του από αυτό του πέριξ ιστού. Δε διακρίνεται τροφοφόρο αγγείο.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζό χρώμα. Το περίγραμμα του μορφώματος είναι σαφές. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων, αλλά και πάλι δεν αναγνωρίζεται αγγειακό δίκτυο



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Κυριαρχεί το πράσινο, σε διάφορες αποχρώσεις, παραπέμποντας σε λειτουργικό ενδομήτριο.

Αποτέλεσμα βιοψίας: φυσιολογικό ενδομήτριο



19.

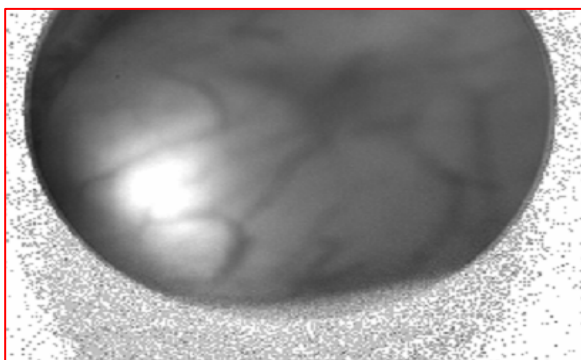
Ηλικία: 50

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ενδομητρικός πολύποδας



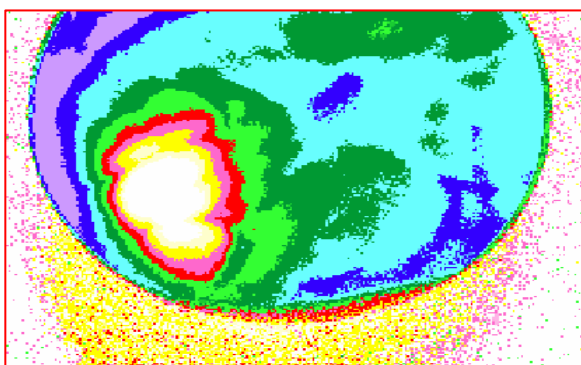
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Έπαρμα πλατιάς βάσης που εκφύεται από τον πυθμένα του ενδομητρίου. Το χρώμα του (ροζ-κόκκινο) δε διαφέρει από αυτό που χαρακτηρίζει τον πέριξ ιστό. Δεν αναγνωρίζεται ευκρινώς το αγγειακό δίκτυο, αλλά υπάρχουν ορισμένα λεπτά αγγεία που διατρέχουν την επιφάνεια του μορφώματος.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων και οι διακλαδώσεις του αγγειακού δικτύου. Στο αριστερό πλάγιο της εικόνας αναγνωρίζεται υπόλευκη περιοχή με σαφές περίγραμμα.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Στο μεγαλύτερο τμήμα της η αλλοίωση παραπέμπει σε λειτουργικό πολύποδα (αποχρώσεις πράσινου), αλλά το περίγραμμά της αναδεικνύει φλεγμονώδη στοιχεία (μωβ). Αντίστοιχα προς την υπόλευκη περιοχή παρατηρείται αλλοίωση με στοιχεία πιθανής άτυπης υπερπλασίας (κόκκινο-κίτρινο-ροζ).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Υπερπλαστικός πολύποδας ενδομητρίου

20.

Ηλικία: 46

Ενδείξεις υστεροσκόπησης: Ανώμαλη αιμορραγία ενδομητρίου



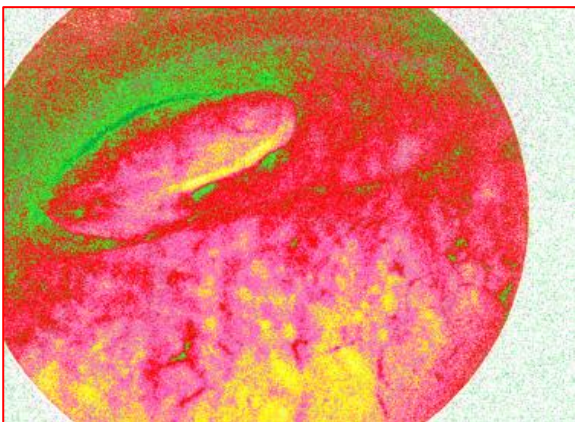
#### **Συμβατική υστεροσκόπηση**

Μορφώμα που εκφύεται από το οπίσθιο τοίχωμα του ενδομητρίου με λεπτό μίσχο. Το χρώμα του (ροζ-κόκκινο) δε διαφέρει από αυτό που χαρακτηρίζει τον πέριξ ιστό. Δεν αναγνωρίζεται ευκρινώς το αγγειακό δίκτυο. Η φωτεινότητα της εικόνας δεν είναι βοηθητική.



#### **Υπερφασματική υστεροσκόπηση**

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Διακρίνεται σαφώς το περίγραμμα του μορφώματος, αλλά όχι κυρίαρχο αγγείο που να το διατρέχει.



#### **Ψευδοχρωματικός Χάρτης**

Τόσο το μορφώμα, όσο και ο πέριξ αυτού ιστός χαρακτηρίζονται από στοιχεία που παραπέμπουν σε πιθανή άτυπη υπερπλασία (ροζ-κόκκινο-κίτρινο).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Υπερπλαστικός πολύποδας ενδομητρίου

## (ii) Υποβλεννογόνια ινομώματα

Η εντύπωση που προκαλεί η παρουσία ενός υποβλεννογονίου ινομώματος (φωτ. 2) στον άπειρο υστεροσκόπο παραπέμπει στη διάγνωση ενός πολύποδα με ευρεία βάση. Αυτό συμβαίνει διότι τα ινομώματα προβάλλουν στην ενδομητρική κοιλότητα σε ποσοστό που αγγίζει το 80%<sup>165</sup>. Είναι συνηθέστερο να έχουν ευρεία πρόσφυση στο τοίχωμα από το οποίο προβάλλουν κατά βαθμό που καθορίζει και τον τύπο τους (κεφάλαιο 4.1.1.β, υποβλεννογόνια ινομώματα). Η παρουσία μισχωτών ινομωμάτων είναι λιγότερο πιθανή.

Τα χαρακτηριστικά του ινομώματος στη συμβατική υστεροσκόπηση είναι παρόμοια με αυτά του ενδομητρικού πολύποδα: έχει ποικίλη χρωματική απόδοση, που εκτείνεται από το υπόλευκο/ωχροκίτρινο ως το κόκκινο-καφέ, ανάλογα με το ποσοστό ινώδους ιστού που και το βαθμό εκφύλισής του (υαλοειδής, σαρκωματώδης, κυστική, ερυθρά). Είναι δυνατή η εντόπιση τουλάχιστον ενός αγγείου, που συνήθως διατρέχει τον κεντρικό του άξονα και είναι υπεύθυνο για τη συντήρησή του<sup>260,446,447</sup>.

Στις κλινικές του εκδηλώσεις περιλαμβάνεται η αιμορραγία και το άλγος (όταν υπάρχει έντονη εκφύλιση).



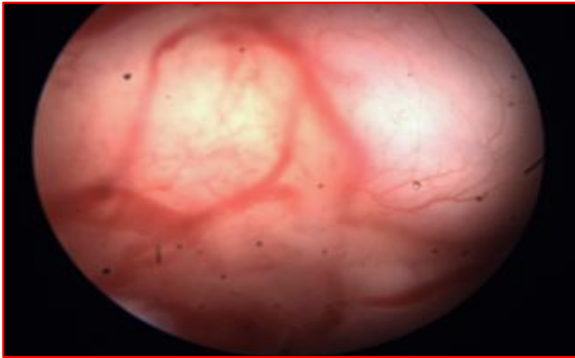
**Φωτ.2:** Υποβλεννογόνια ινομώματα

Ακολούθως, παρατίθενται οι εικόνες της 1 ασθενούς της μελέτης στην οποία διαγνώστηκε υποβλεννογόνιο ινομώμα.

1.

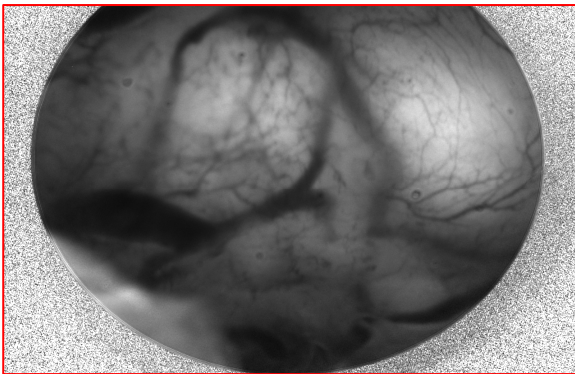
Ηλικία: 37

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Υποβλεννογόνιο ινομύωμα (TVS)



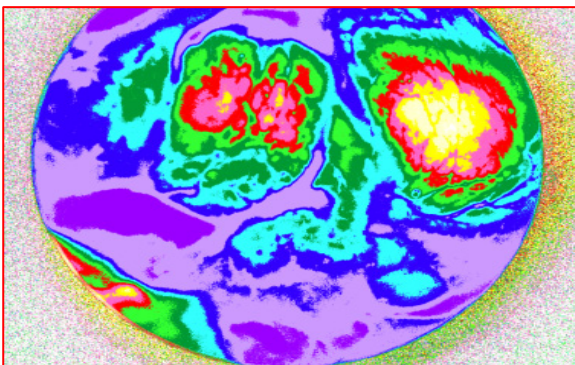
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Έπαρμα που εκφύεται από το πρόσθιο τοίχωμα του ενδομητρίου. Δίνει την εντύπωση πολυλοβωτής διαμόρφωσης. Το χρώμα του (ροζ-κόκκινο) δε διαφέρει από αυτό που χαρακτηρίζει τον πέριξ ιστό. Αναγνωρίζεται ευκρινώς το αγγειακό δίκτυο και διακρίνονται κυρίως και δευτερεύοντα αγγεία.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζό χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων, ακόμη και των τριχοειδικών τους αναστομώνσεων. Σαφής η εικόνα για το αγγειακό δίκτυο. Λόγω της διαφοράς στην ένταση του λευκού χρώματος, οι λοβοί περιγράφονται με μεγαλύτερη ακρίβεια.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Στο κεντρικό τμήμα κυριαρχεί η υπερπλαστική αλλοίωση (κόκκινο-ροζ), με νησίδες πιθανής ίνωσης (κόκκινο-κίτρινο). Πέριξ αυτής υπάρχει απλή υπερπλασία (αποχρώσεις του μωβ), αλλά και στοιχεία φλεγμονής (μπλε-μωβ).

Αποτέλεσμα βιοψίας: ινομύωμα

### (iii) Υπερπλασία

Η υπερπλασία (Φωτ.3) είναι η μόνη από τις διάφορες παθολογικές καταστάσεις που μπορούν να εντοπιστούν στην ενδομητρική κοιλότητα, που διαγιγνώσκεται ευκολότερα σε υστεροσκόπηση κατά τη μεσότητα του κύκλου και όχι κατά το τέλος της πρώιμης παραγωγικής φάσης (7<sup>η</sup>-8<sup>η</sup> ημέρα κύκλου) ή κατά την αρχή της όψιμης παραγωγικής φάσης (9<sup>η</sup>-10<sup>η</sup> ημέρα κύκλου). Δυστυχώς, ως σήμερα δεν είναι δυνατή η σαφής διάκριση των τύπων της υπερπλασίας, με βάση τα υστεροσκοπικά τους χαρακτηριστικά. Η ποικιλομορφία των υστεροσκοπικών εικόνων δημιουργεί δικαιολογημένη σύγχυση στον χειριστή ως προς το πότε θα χαρακτηρίσει μία υπερπλασία χαμηλού ή υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας.

Στην πρώτη περίπτωση, το ενδομήτριο εμφανίζεται ανομοιόμορφα παχύ και πλούσια αγγειωμένο. Δεν είναι απίθανη η εντόπιση κυστικών ανευρύνσεων του, καθώς και μικροπολύποδες στα όρια του πεπαχυσμένου τμήματος. Τέλος, είναι πιθανή η εντόπιση εικόνων που παραπέμπουν σε νεκρωτικές βλάβες<sup>228,448</sup>.

Στη δεύτερη περίπτωση τα πράγματα είναι ακόμη πιο συγκεχυμένα, αφού δεν υπάρχει κάποιο ιδιαίτερο διαφοροδιαγνωστικό χαρακτηριστικό γνώρισμα. Αυτό που παρατηρείται είναι αύξηση της αγγείωσης με ποικιλία στο μέγεθος των αγγείων και εμφάνιση σπειροειδών αρτηριολίων. Είναι συχνότερη η εντόπιση πολυλοβωτών μορφωμάτων με χαρακτηριστικά μικροπολυπόδων<sup>228,448</sup>.



**Φωτ.3:** Υπερπλασία ενδομητρίου

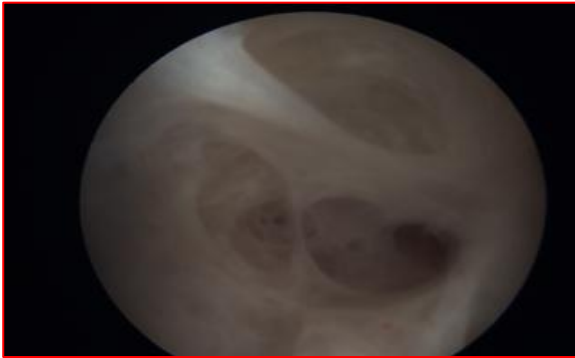
Ακολούθως, παρατίθενται οι εικόνες των 6 γυναικών της μελέτης στις οποίες διαγνώστηκε υπερπλασία ενδομητρίου.



1.

Ηλικία: 45

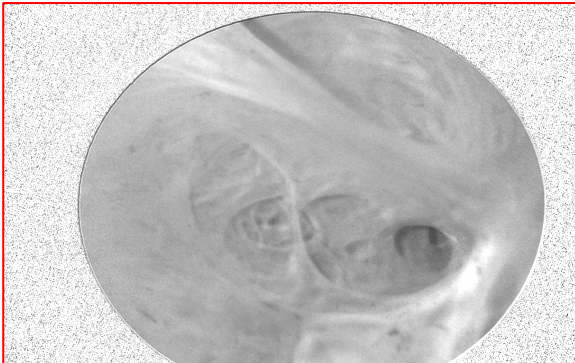
Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ενδομητρικός πολύποδας (TVS)



#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Ανώμαλη, εστιακή πάχυνση του ενδομητρίου, κυρίως στο οπίσθιο και τα πλάγια τοιχώματα. Δίνεται η εντύπωση κυστικών ανευρύνσεων και άτυπης “διαμερισματοποίησης” της κοιλότητας.

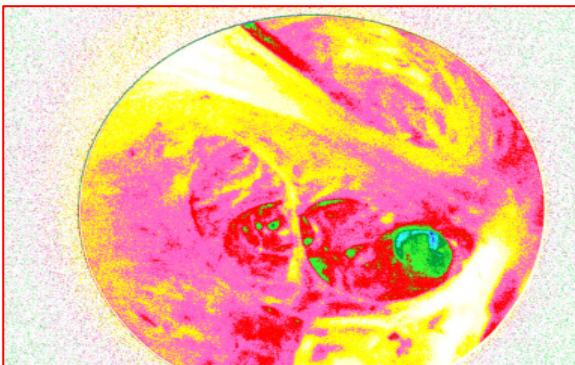
Αδύνατη η εντόπιση αγγειακού δικτύου. Κυριαρχεί το υπόλευκο/ωχρό χρώμα, χωρίς να υπάρχει διαφοροποίηση με τον περίεξ ιστό



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα.

Παρατηρούνται κατά τόπους αγγεία, αλλά δεν υπάρχει σαφής προσδιορισμός του αγγειακού δικτύου.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

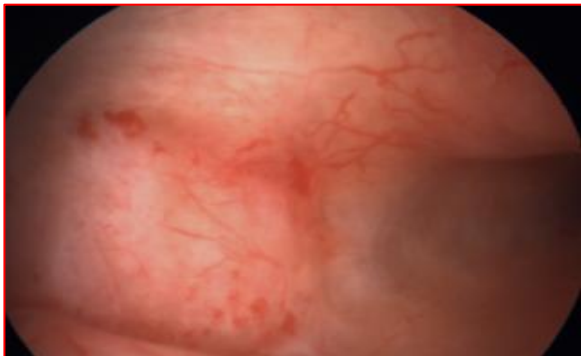
Σαφής η κυριαρχία των χρωμάτων που αντιστοιχούν σε υπερπλασία με ατυπία (απόχρωσεις κόκκινο-κίτρινο-ροζ). Νησίδα λειτουργικού ενδομητρίου (αποχρώσεις πράσινου).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Σύνθετη άτυπη υπερπλασία

2.

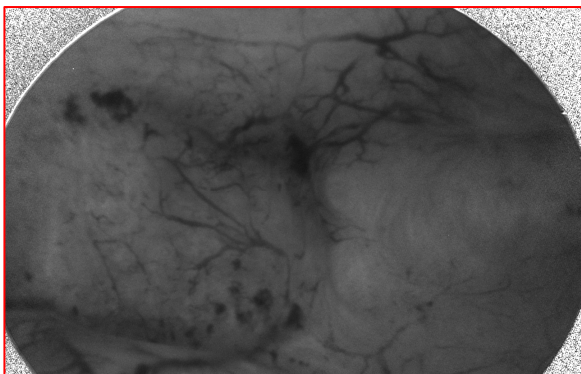
Ηλικία: 57

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Υπερπλασία ενδομητρίου



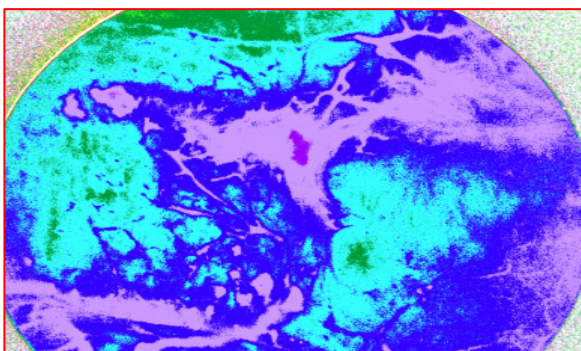
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Εστιακή πάχυνση του ενδομητρίου, κυρίως στον πυθμένα και το πρόσθιο τοίχωμα. Αναγνωρίζονται ποικίλου μεγέθους αγγεία, ορισμένα εκ των οποίων εμφανίζουν σπυροειδές σχήμα. Κυριαρχεί απαλό ροζ χρώμα και δεν υπάρχει σαφής χρωματικός διαχωρισμός με τον περίξ ιστό



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Σαφέστερη εικόνα του αγγειακού δικτύου και της ποικιλίας των διακλαδώσεων. Φαίνεται ότι το μέγεθος του δικτύου είναι μεγαλύτερο από αυτό που αναδεικνύεται με τη συμβατική υστεροσκόπηση



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Σαφής η κυριαρχία των χρωμάτων που αντιστοιχούν σε οίδημα ιστού /ενδομητρίτιδα (έντονο μωβ-μπλε). Νησίδες λειτουργικού ενδομητρίου (πράσινο) στο αριστερό πλάγιο και στο άνω τμήμα της εικόνας

Αποτέλεσμα βιοψίας: Ενδομητρίτιδα

3.

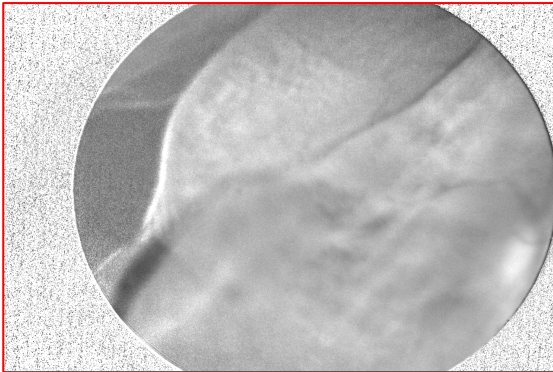
Ηλικία: 61

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ενδομητρικός πολύποδας (TVS)



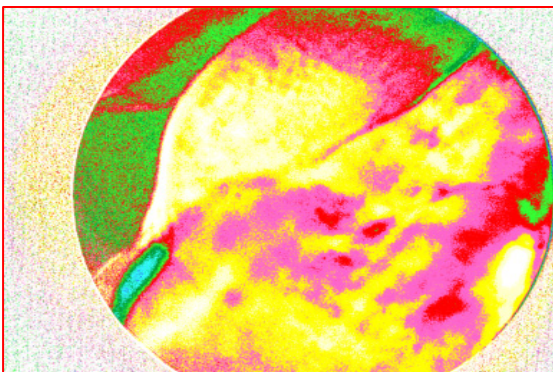
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Εστιακή πάχυνση του ενδομητρίου, κυρίως στο AP πλάγιο τοίχωμα. Δεν αναγνωρίζεται αγγειοβρίθεια. Οι πεπαχυσμένες πτυχές δίνουν την εντύπωση μαλακής υφής. Κυριαρχεί απαλό ροζ-υπόλευκο χρώμα και δεν υπάρχει σαφής χρωματικός διαχωρισμός με τον πέριξ ιστό.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Δεν υπάρχει σαφής εικόνα του αγγειακού δικτύου και της ποικιλίας των διακλαδώσεων. Ευκρινέστερος διαχωρισμός των ορίων των υπερπλαστικών πτυχών.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Σαφής η κυριαρχία των χρωμάτων που αντιστοιχούν σε πιθανή σύνθετη άτυπη υπερπλασία (κόκκινο, κίτρινο, ροζ). Νησίδες λειτουργικού ενδομητρίου (πράσινο) στο αριστερό πλάγιο και στο άνω τμήμα της εικόνας.

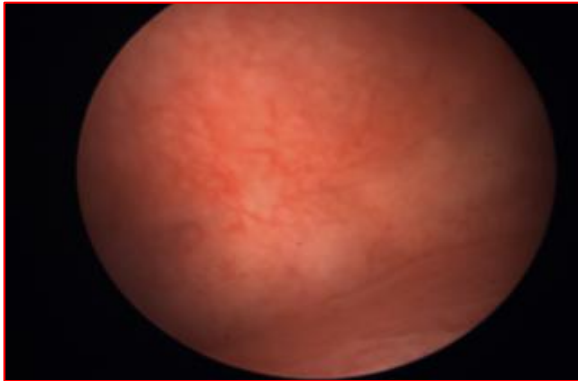
Αποτέλεσμα βιοψίας: Σύνθετη άτυπη υπερπλασία



4.

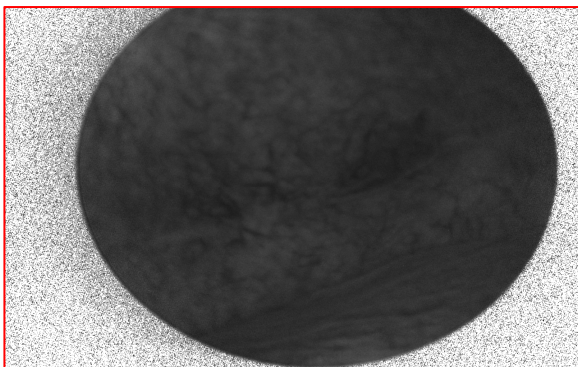
Ηλικία: 39

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ενδομητρικός πολύποδας (TVS)



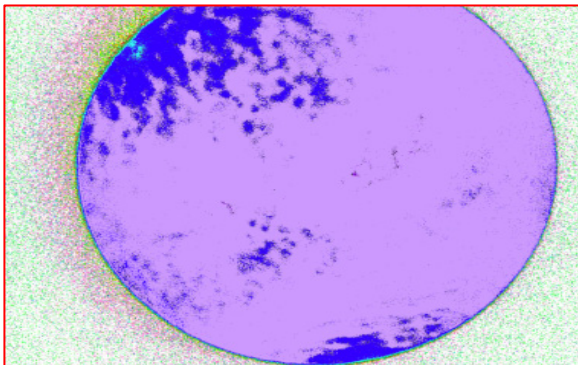
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Αναγνωρίζεται ήπια πάχυνση στον πυθμένα. Είναι σημαντική η νεοαγγείωση, με ποικίλου αριθμού και σχήματος αγγεία που φαίνεται ότι εμφανίζουν διακλαδώσεις. Κυριαρχεί το ροζ-ανοικτό κόκκινο, αλλά δεν υπάρχει χρωματική διαφοροποίηση με τον περίξ ιστό.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Η ανάδειξη του αγγειακού δικτύου (αριθμός αγγείων, διακλαδώσεις, σχήμα, μέγεθος) είναι χαρακτηριστική υπερπλασίας.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

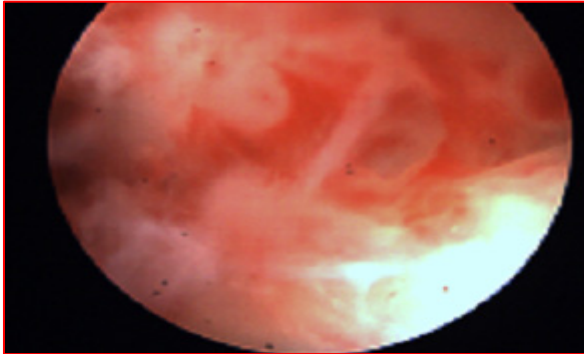
Σχεδόν ολοκληρωτική επικράτηση των αποχρώσεων που αντιστοιχούν σε φλεγμονώδη/αγγειογενετική διαδικασία (μωβ-μπλε).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Απλή υπερπλασία

5.

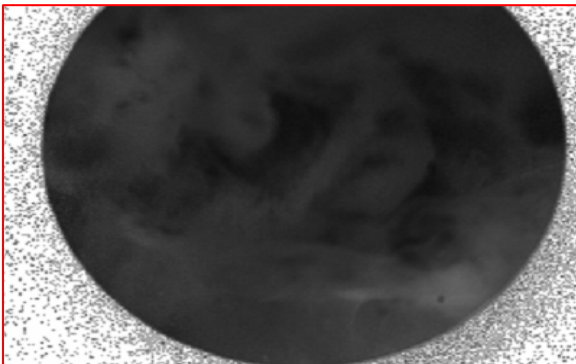
Ηλικία: 47

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ανώμαλη αιμορραγία ενδομητρίου



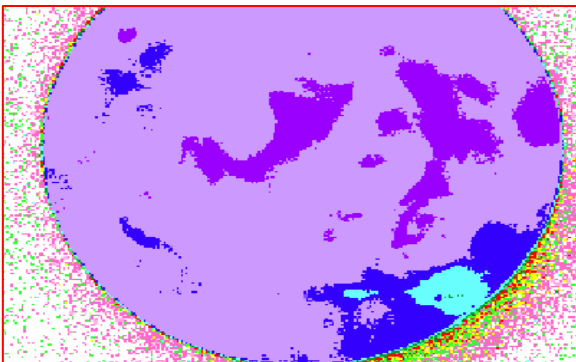
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Ανώμαλη πάχυνση του πρόσθιου τοιχώματος και του πυθμένα. Δεν αναγνωρίζεται αγγειοβρίθεια, αλλά υπάρχουν αιμορραγικές περιοχές. Το απαλό ροζ-υπόλευκο χρώμα κυριαρχεί. Στο δεξιό κάτω τμήμα της εικόνας παρατηρείται περιοχή σε λευκή απόχρωση, ίσως και λόγω κακής αντανάκλασης του ψυχρού φωτισμού.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκρίζο χρώμα. Δεν υπάρχει σαφής εικόνα του αγγειακού δικτύου και της ποικιλίας των διακλαδώσεων, αλλά αφορίζονται ακριβέστερα οι αιμορραγικές περιοχές. Στο δεξιό κάτω τμήμα της εικόνας παρατηρείται υπόλευκη περιοχή που δεν αφορίζεται σαφώς από το υπόλοιπο παρέγχυμα.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

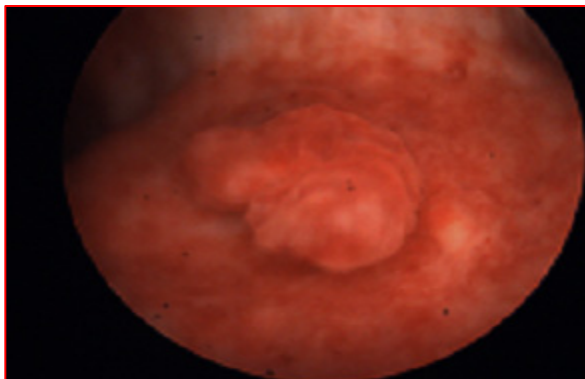
Σαφής η κυριαρχία των χρωμάτων που αντιστοιχούν σε ενδομητρίτιδα (μωβ-μπλε). Το δεξιό κάτω τμήμα της εικόνας αναγνωρίζεται σαφώς αφοριζόμενη περιοχή με έντονα φλεγμονώδη στοιχεία (έντονο μπλε).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Σύνθετη άτυπη υπερπλασία

6.

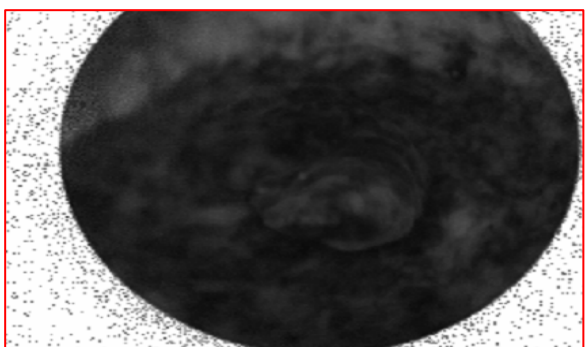
Ηλικία: 58

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ανώμαλη αιμορραγία ενδομητρίου



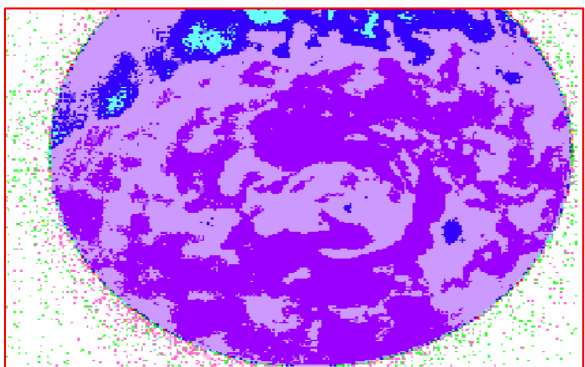
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Εστιακή πάχυνση του ενδομητρίου στο οπίσθιο τοίχωμα, που παραπέμπει σε πολύποδα. Παρατηρείται γενικευμένη υπεραιμία, αλλά η αλλοίωση δεν εμφανίζει σαφές αγγειακό δίκτυο. Αφορίζεται σαφώς από τον περίξ ιστό. Κυριαρχεί το κόκκινο χρώμα.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Δεν υπάρχει σαφής εικόνα του αγγειακού δικτύου και της ποικιλίας των διακλαδώσεων, αλλά είναι ευκρινέστερη η σειρά των αιμορραγικών αλλοιώσεων που περιβάλλει το μόρφωμα.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

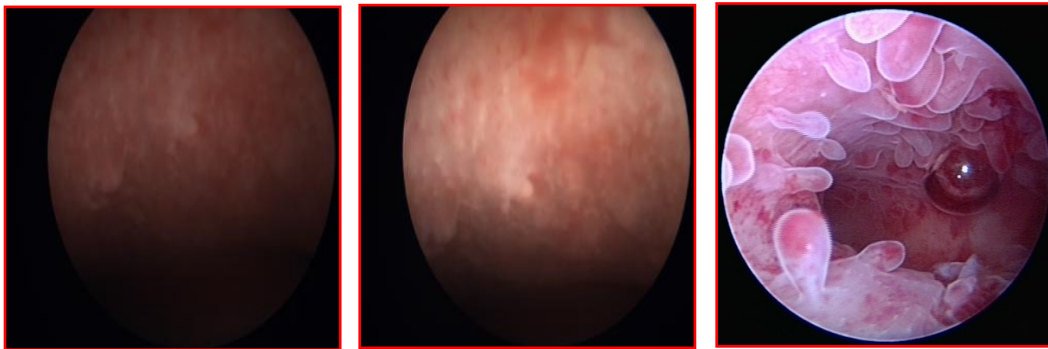
Σαφής η κυριαρχία των χρωμάτων που αντιστοιχούν σε φλεγμονή (μπλε-μωβ). Νησίδες έντονης φλεγμονής στο πάνω τμήμα της εικόνας.

Αποτέλεσμα βιοψίας: Ενδομητρίτιδα

#### **(iv) Ενδομητρίτιδα**

Η υστεροσκοπική εικόνα της ενδομητρίτιδας (φωτ. 4) είναι αυτή της κλασικής φλεγμονής: υπεραιμία, αιμορραγία, πετέχειες με εστιακή υπέγερση του ενδομητρίου, οίδημα και αύξηση του αριθμού των αγγείων που όμως διατηρούν το ομαλό τους περίγραμμα. Η αλλοίωση μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια, εστιακή ή διάχυτη. Είναι συχνή η εικόνα μικροπολυποδίασης.

Λόγω του ότι η υστεροσκοπική διάγνωση ενδομητρίτιδας δεν καθιστά αναγκαία τη λήψη βιοπτικού υλικού, θεωρήθηκε αντιδεοντολογικό να υποβληθούν σε μία μη αναγκαία επέμβαση οι 7 γυναίκες που εντάσσονται σε αυτή την κατηγορία.



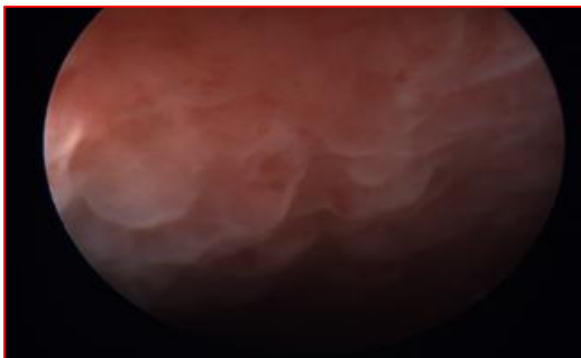
**Φωτ.4:** Ενδομητρίτιδα

Ακολούθως παρατίθενται οι εικόνες των 7 γυναικών της μελέτης στις οποίες διαγνώστηκε ενδομητρίτιδα.

1.

Ηλικία: 34

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πρωτοπαθήζυπογονιμότητα



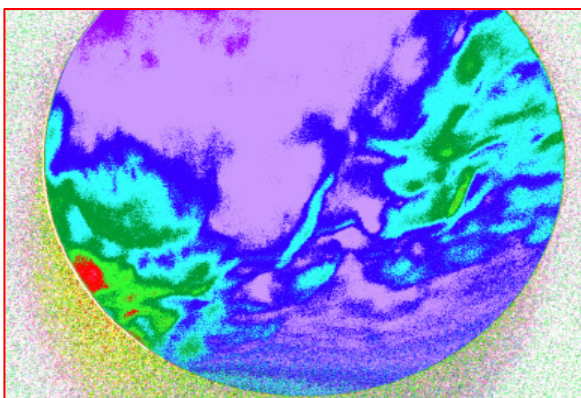
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Εστιακή πάχυνση του ενδομητρίου, κυρίως στο πρόσθιο τοίχωμα. Δεν αναγνωρίζεται ευκρινώς αγγειοβρίθεια. Οι πεπαχυσμένες πτυχές δίνουν την εντύπωση μαλακής υφής. Κυριαρχεί απαλό ροζ-υπόλευκο χρώμα και δεν υπάρχει σαφής χρωματικός διαχωρισμός με τον πέριξ ιστό.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζό χρώμα. Δεν υπάρχει σαφής εικόνα του αγγειακού δικτύου και της ποικιλίας των διακλαδώσεων. Ευκρινέστερος διαχωρισμός των κορυφών των οιδηματωδών πτυχών.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

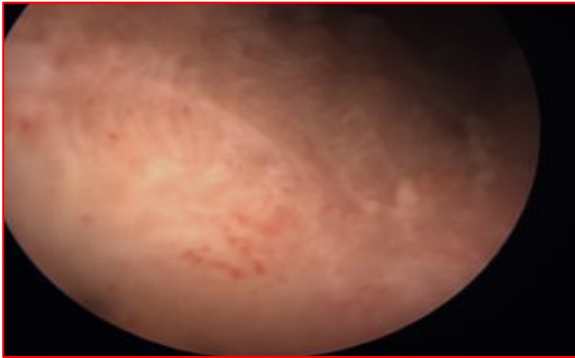
Σαφής η κυριαρχία των χρωμάτων που αντιστοιχούν σε ήπια φλεγμονώδη διαδικασία (απαλό μωβ-μπλε, χωρίς εκτεταμένη παρουσία έντονου μωβ). Νησίδες λειτουργικού ενδομητρίου (πράσινο) στο αριστερό και δεξιό πλάγιο της εικόνας. Στο αριστερό κάτω τμήμα διακρίνεται μία εστία πιθανής άτυπης υπερπλασίας (κόκκινο).



2.

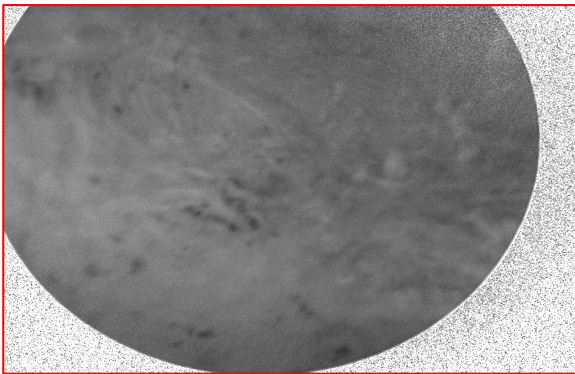
Ηλικία: 45

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ανώμαλη αιμορραγία ενδομητρίου



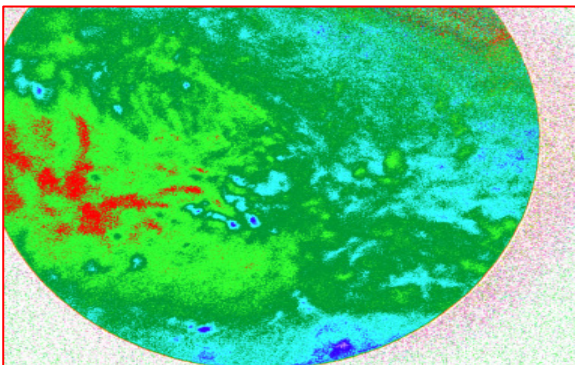
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Ήλια πάχυνση του ενδομητρίου στον πυθμένα. Αναγνωρίζονται εστιακές πετέχειες, καθώς και περιοχές με υπόλευκο χρώμα, που ίσως αντιστοιχούν σε ινώδεις αλλοιώσεις χρόνιας φλεγμονής.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Δεν υπάρχει σαφής εικόνα του αγγειακού δικτύου, αλλά οι πολλαπλές πετεχειώδεις αλλοιώσεις αναγνωρίζονται ευκολότερα.



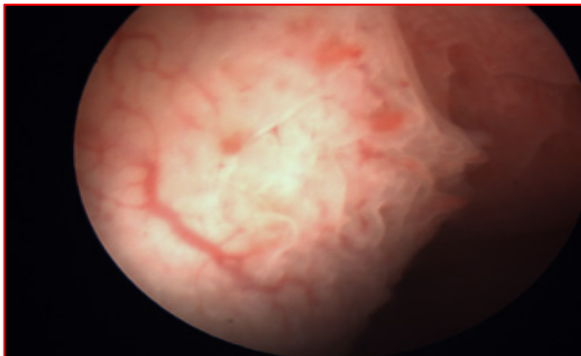
#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Σαφής η κυριαρχία των χρωμάτων που αντιστοιχούν στην παρουσία λειτουργικών εστιών ενδομητρίου (αποχρώσεις πράσινου). Μικρή συμμετοχή νησίδων πιθανής άτυπης υπερπλασίας στο αριστερό πλάγιο της εικόνας (κόκκινο).

3.

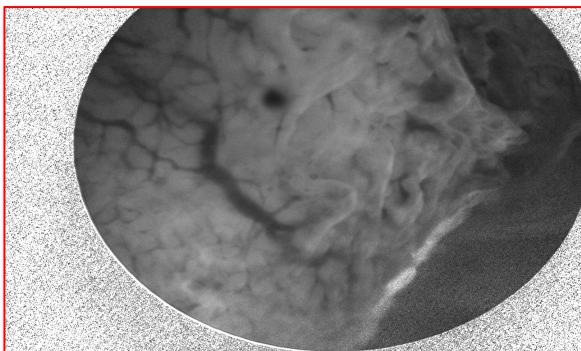
Ηλικία: 33

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πρωτοπαθής υπογονιμότητα



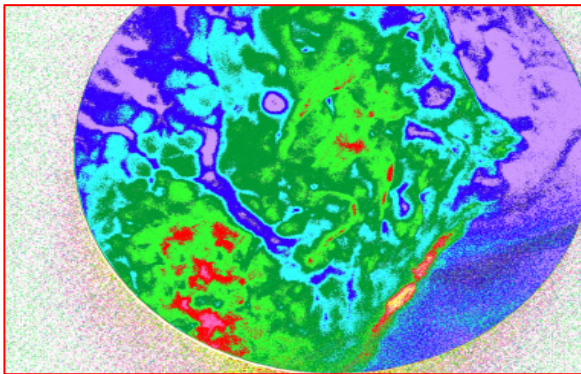
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Έντονη εστιακή πάχυνση του ενδομητρίου στο ΔΕ πλάγιο τοίχωμα. Πολλαπλά μικροεπάρματα στο όριο της πάχυνσης δίνουν την εντύπωση μικροπολυποδίασης. Κυρίαρχο αγγείο στο όριο της πάχυνσης, που εμφανίζει σπειροειδές σχήμα στα λακρα του. Πετεχειώδεις αιμορραγίες. Απαλο ροζ-κόκκινο χρώμα.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Το αγγειακό δίκτυο του κυρίαρχου αγγείου αναδεικνύεται ιδανικά.



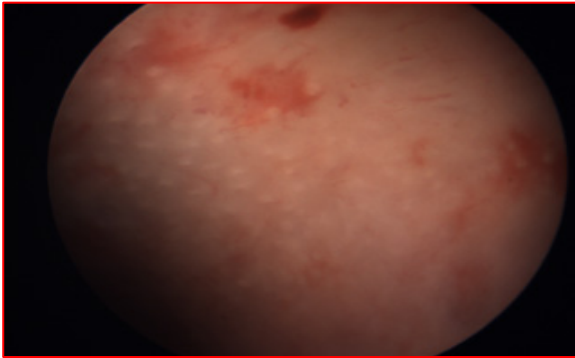
#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Στο κεντρικό τμήμα της εικόνας κυριαρχούν στοιχεία λειτουργικού ενδομητρίου (αποχρώσεις του πράσινου), ενώ στα πλάγια υπάρχουν στοιχεία φλεγμονής (έντονο μωβ). Μικρή συμμετοχή νησίδων πιθανής άτυπης υπερπλασίας στο κάτω τμήμα της εικόνας (κόκκινο).

4.

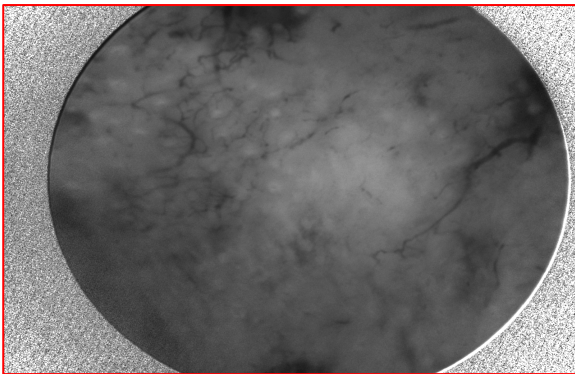
Ηλικία: 38

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πρωτοπαθής υπογονιμότητα



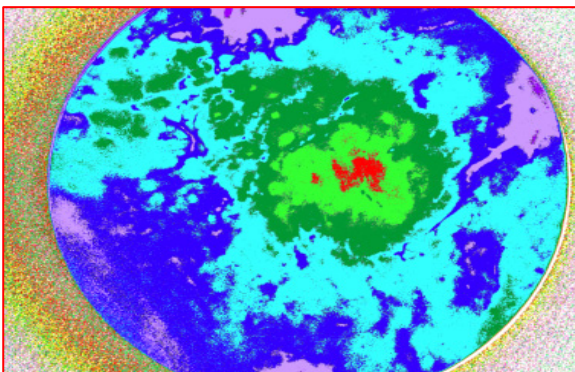
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Ανευρύσεις των αδενίων, που εμφανίζονται ως λευκωπές περιοχές. Περιοχές με αιμορραγικές αλλοιώσεις. Δεν είναι σαφή η δομή του αγγειακού δικτύου. Δεν παρατηρούνται υπεγέρσεις ή πάχυνση του ενδομητρίου.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζό χρώμα. Σαφέστερη η δομή του αγγειακού δικτύου, διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχουν μείζονα αγγεία γύρω από τα ανευρυσμένα αδένια, αλλά και μέσα στις αιμορραγικές περιοχές. Εντόπιση μικρή περιοχή στο κεντρικό τμήμα όπου η απόχρωση είναι ανοιχτόχρωμη (υπόλευκη).



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

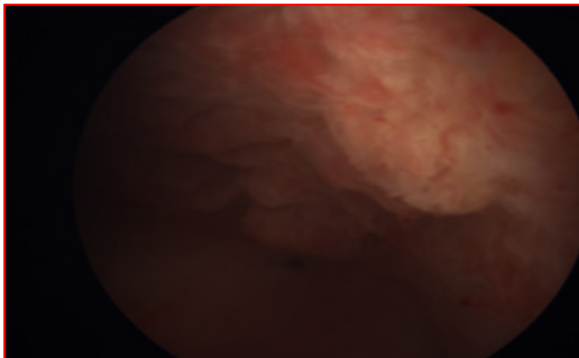
Η κεντρική περιοχή εμφανίζει στοιχεία λειτουργικού ενδομητρίου (αποχρώσεις πράσινου). Στο κέντρο αυτής, αντίστοιχα προς την εντονότερα λευκή απεικόνιση της υπερφασματικής απεικόνισης, εντοπίζονται στοιχεία πιθανής άτυπης υπερπλασίας (κόκκινο). Πέριξ αυτής κυριαρχούν οι ενδείξεις για φλεγμονώδη διαδικασία (απογορώσεις του μωβ-μπλε).



5.

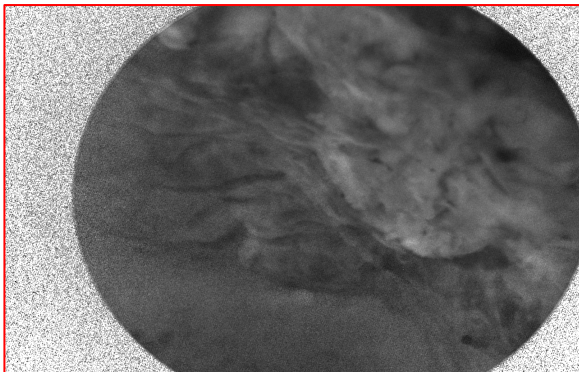
Ηλικία: 41

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πεπαχυσμένο ενδομήτριο



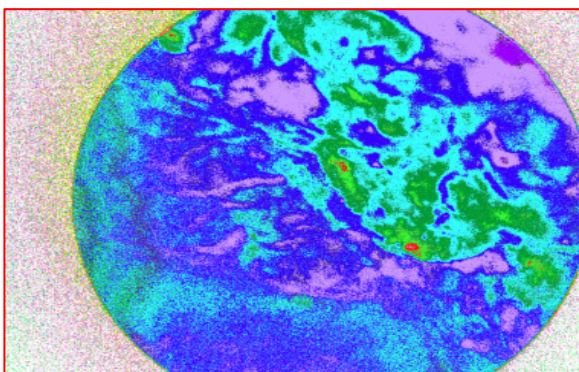
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Εστιακή πάχυνση του πρόσθιου τοιχώματος με συνοδό υπεραϊμία. Το μέγεθος των πτυχώσεων ποικίλλει. Δεν αναγνωρίζονται κυρίαρχα αγγεία. Το βασικό χρώμα είναι το ροζ-ανοικτό κόκκινο. Δεν υπάρχει χρωματική διαφοροποίηση από τους γύρω ιστούς.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζό χρώμα. Η απεικόνιση των αγγείων είναι ευκρινέστερη, αλλά παραμένει ασαφής η δομή του δικτύου. Αναγνωρίζονται τα όρια των διαφόρων πτυχώσεων και επιβεβαιώνεται η ποικιλομορφία τους.



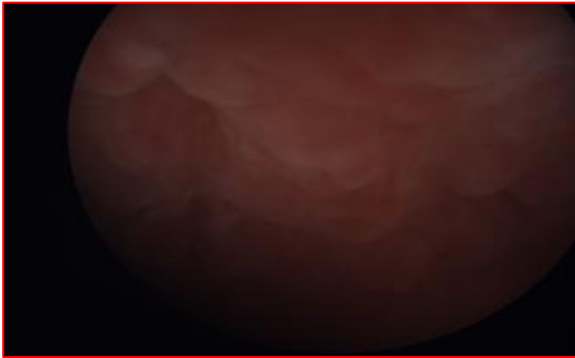
#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Πρόκειται για χρωματισμό που παραπέμπει σε φλεγμονή (αποχρώσεις του μωβ). Δε λείπουν νησίδες υγιούς ιστού (πράσινο) και μάλιστα αντιστοιχούν στις περισσότερες πεπαχυσμένες πτυχές του ενδομητρίου.

6.

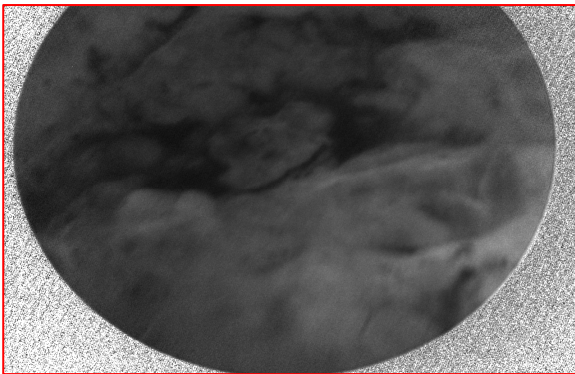
Ηλικία: 32

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πρωτοπαθής υπογονιμότητα



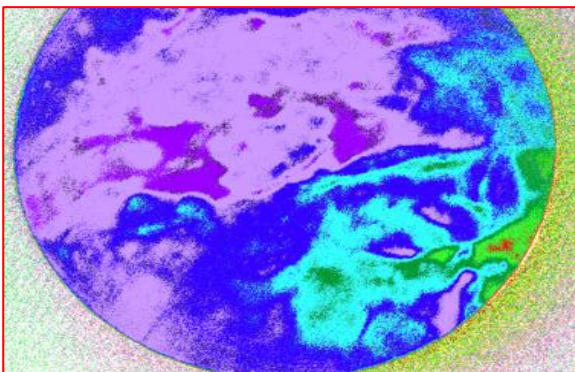
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Εστιακή πάχυνση του πρόσθιου τοιχώματος με συνοδό υπεραϊμία. Το μέγεθος των πτυχώσεων ποικίλλει και παραπέμπει σε μικροπολύποδες. Δεν αναγνωρίζονται κυρίαρχα αγγεία. Το βασικό χρώμα είναι το ροζ-ανοικτό κόκκινο. Δεν υπάρχει χρωματική διαφοροποίηση από τους γύρω ιστούς.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζό χρώμα. Η απεικόνιση των αγγείων είναι ευκρινέστερη, αλλά παραμένει ασαφής η δομή του δικτύου. Αναγνώριση αιμορραγικών περιοχών, αμέσως κάτω από την επιφάνεια του ενδομητρίου. Αναγνωρίζονται τα όρια των πεπαχυσμένων πτυχώσεων και επιβεβαιώνεται η ποικιλομορφία τους.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Πρόκειται για χρωματισμό που παραπέμπει σε φλεγμονή (αποχρώσεις του μωβ-μπλε). Δε λείπουν νησίδες υγιούς ιστού (πράσινο) στο δεξιό πλάγιο/κάτω τμήμα της εικόνας.

7.

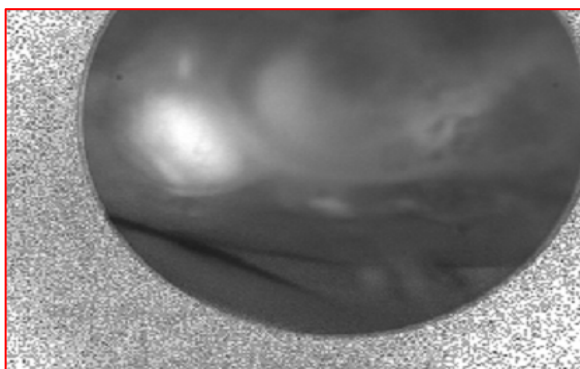
Ηλικία: 36

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Πρωτοπαθής υπογονιμότητα/ Πιθανός ενδομητρικός πολύποδας  
(TVS)



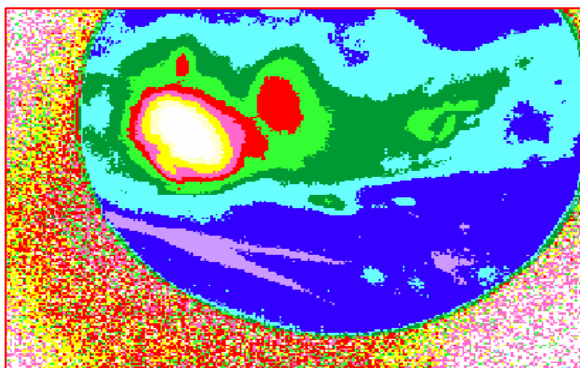
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Εστιακή πάχυνση του πρόσθιου τοιχώματος με ασαφές περίγραμμα. Το μέγεθος των πτυχώσεων ποικίλλει. Δεν αναγνωρίζονται κυρίαρχα αγγεία. Το βασικό χρώμα είναι το ροζ-ανοικτό κόκκινο. Δεν υπάρχει χρωματική διαφοροποίηση από τους γύρω ιστούς.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκρίζο χρώμα. Η απεικόνιση των αγγείων είναι ευκρινέστερη, αλλά παραμένει ασαφής η δομή του δικτύου. Αναγνωρίζονται η παρουσία υπόλευκης περιοχής στο αριστερό πλάγιο της εικόνας.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Στο άνω και κάτω τμήμα ο χρωματισμός παραπέμπει σε φλεγμονή (αποχρώσεις του μωβ). Δε λείπουν νησίδες υγιούς ιστού (πράσινο) στο κέντρο. Αντίστοιχα προς την υπόλευκη περιοχή που εντοπίστηκε κατά την υπερφασματική απεικόνιση, φαίνεται ότι έχει στοιχεία πιθανής ίνωσης ή ατυπίας.

#### (v) Αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου

Μολονότι η υστεροσκόπηση δεν έχει πλήρως “αθωωθεί” για πιθανή διασπορά καρκινικών κυττάρων από την ενδομητρική κοιλότητα στον περιτοναϊκή κοιλότητα<sup>241-243</sup>, οι μελέτες δείχνουν ότι δεν προκαλεί διασπορά μεγαλύτερη από αυτή που προκαλεί η διαγνωστική απόξεση<sup>244</sup>. Πάντως, φαίνεται ότι αυτή η πιθανή διασπορά δεν επιδεινώνει τη συνολική επιβίωση (κεφάλαιο 4.1.1.β). Αυτός είναι προφανώς ο λόγος για τον οποίο στην πρόσφατη σταδιοποίηση (2010) της FIGO για τον καρκίνο του ενδομητρίου<sup>449</sup> έχει απαλειφθεί από το στάδιο IIIA η αναφορά για ανεύρεση καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, σε αντίθεση με την προηγούμενη σταδιοποίηση (1988), όπου υπήρχε σαφής αναφορά.

Η υστεροσκοπική εικόνα του κλασικού εστιακού αδενοκαρκινώματος (φωτ.5) δεν είναι χαρακτηριστική, αλλά είναι δύσκολο να διαφύγει της προσοχής του υστεροσκόπου. Περιλαμβάνει μία σειρά από διαταραχές της ομαλής αρχιτεκτονικής του ενδομητρικού παρεγχύματος, όπως ενεργό μικροαιμορραγία, νέκρωση, πάχυνση του στρώματος της προσβεβλημένης περιοχής, εικόνα μικροπολυποδίασης που συχνά αντιστοιχεί σε ανθοκραμβειδή αλλοίωση ποικίλου μεγέθους<sup>450</sup>. Η επιφάνεια της αλλοίωσης δεν είναι απαραίτητως υπεραίμικη, αλλά μπορεί να έχει υπόλευκο/ωχρο χρώμα και να δίνει την αίσθηση ζελατινώδους υφής. Η αγγείωση είναι άναρχη (αγγεία ποικίλου μεγέθους, χωρίς ομαλό σχήμα, με πολλαπλές διακλαδώσεις) που παραπέμπει σε νεοαγγειογενετική διαδικασία. Συχνά ο ιστός είναι εξαιρετικά εύθρυπτος, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται αιμορραγία ακόμη και με την επαφή του υστεροσκοπίου με την ύποπτη περιοχή<sup>237</sup>.



**Φωτ. 5:** Αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου

Η υστεροσκόπηση μπορεί να συμβάλει στο να διευκρινιστεί αν έχει επεκταθεί η αλλοίωση πέρα από το έσω τραχηλικό στόμιο, μέσα στο τραχηλικό κανάλι<sup>238</sup>, στοιχείο που συμμετέχει στη διαμόρφωση της θεραπευτικής στρατηγικής και στην ακριβέστερη πρόγνωση (κεφάλαιο 4.1.1.β).

Ακολούθως παρατίθενται οι εικόνες από τις 2 γυναίκες με αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου που εντοπίστηκαν κατά τη μελέτη.



1.

Ηλικία: 69

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ανώμαλη αιμορραγία ενδομητρίου



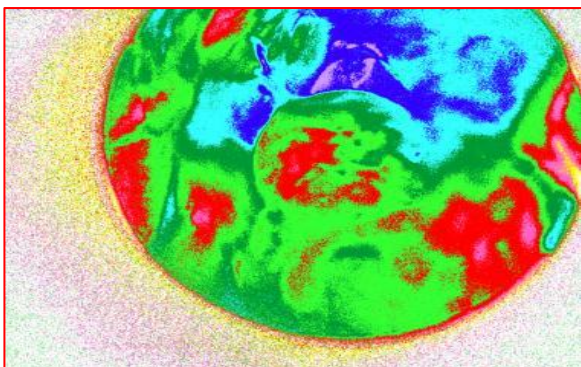
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Έπαρμα στο οπίσθιο τοίχωμα του ενδομητρίου, με πολυλοβωτή εμφάνιση και διαφανή κατά τόπους υφή. Ακανόνιστο σχήμα. Το χρώμα του (ροζ-υπόλευκο) δε διαφέρει από αυτό που χαρακτηρίζει τον πέριξ ιστό. Δεν αναγνωρίζεται ευκρινώς το αγγειακό δίκτυο.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζο χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων, στον κεντρικό λοβό, αλλά και ποικίλου μεγέθους αγγείων.



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

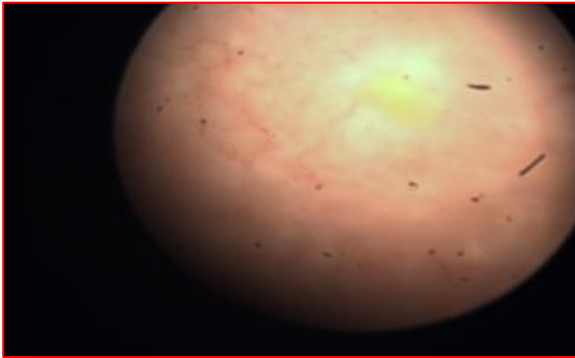
Στο κεντρικό τμήμα, αλλά και στα πλάγια παρατηρείται η υπερπλαστική αλλοίωση με πιθανή ατυπία (κόκκινο-ροζ). Στο άνω τμήμα εντοπίζεται περιοχή με πιθανή φλεγμονή/απλή υπερπλασία (μωβ-μπλε), ενώ η υπόλοιπη εικόνα περιλαμβάνει λειτουργικό ενδομήτριο (αποχρώσεις πράσινου). (κόκκινο-κίτρινο).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου

2.

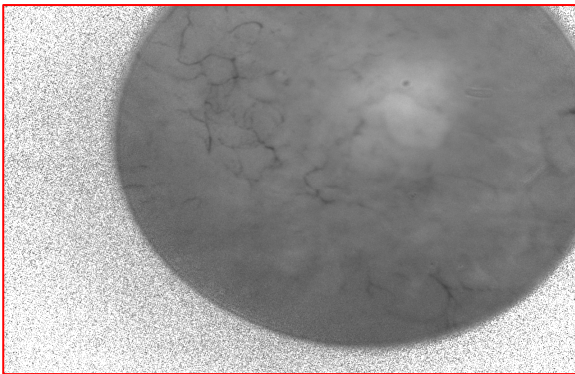
Ηλικία: 71

Ένδειξη υστεροσκόπησης: Ανώμαλη αιμορραγία ενδομητρίου



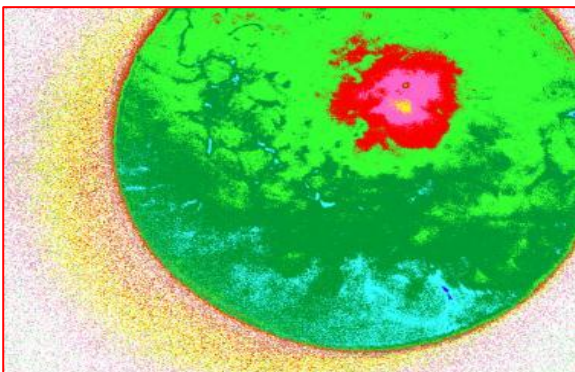
#### Συμβατική υστεροσκόπηση

Εικόνα εστιακής ατροφία με φυσιολογική αγγείωση. Το δίκτυο αποτελείται από αγγεία με ποικίλο σχήμα και μέγεθος. Δε διακρίνονται ο αριθμός και τα χαρακτηριστικά των διακλαδώσεων. Κεντρικώς εντοπίζεται κιτρινωπή περιοχή, με ακανόνιστο σχήμα. Το χρώμα του υπόλοιπου ιστού είναι ροζ-υπόλευκο.



#### Υπερφασματική υστεροσκόπηση

Κυριαρχεί το γκριζό χρώμα. Ευκρινέστερη η παρουσία των αιμοφόρων αγγείων, καθώς και το αγγειακό δίκτυο. Οι διακλαδώσεις δεν είναι πολλές και το εύρος του μεγέθους των αγγείων δεν ποικίλλει ιδιαίτερα. Διακρίνεται κεντρική περιοχή με ανοικτό χρώμα, που αντιστοιχεί στην αλλοίωση που εντοπίστηκε κατά τη συμβατική υστεροσκόπηση



#### Ψευδοχρωματικός Χάρτης

Στο κεντρικό τμήμα παρατηρείται υπερπλαστική αλλοίωση με πιθανή ατυπία (κόκκινο-ροζ-κίτρινο). Η υπόλοιπη εικόνα περιλαμβάνει ενδομήτριο χωρίς ιδιαίτερη παθολογία (αποχρώσεις πράσινου).

Αποτέλεσμα βιοψίας: Αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου

## 2.5 Συζήτηση

Πριν από το σχολιασμό των αποτελεσμάτων, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η χρήση της συσκευής έγινε μετά από θεωρητική και πρακτική εκπαίδευση επί μη βιολογικών ιστών. Καθ'όλη τη διάρκεια της κλινικής μελέτης, δηλαδή τόσο κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο λειτουργίας της επί πραγματικών περιστατικών, όσο και κατά τη συλλογή των περιστατικών που παρουσιάστηκαν προηγουμένως, δεν προέκυψε σοβαρό τεχνικό πρόβλημα. Διαπιστώθηκε ότι η χρήση της σε *in vivo* στόχους είναι το ίδιο εύκολη όσο και του συμβατικού υστεροσκοπικού πύργου. Αυτό το γεγονός είναι σημαντικό διότι δείχνει ότι η νέα τεχνολογία δεν απαιτεί από τον χειριστή να αλλάξει ή να προσαρμόσει σε αυτή τις συνήθειές του, προκειμένου να τη χρησιμοποιήσει με επιτυχία.

Η πρώτη ερμηνεία της μελέτης πάνω στη διαγνωστική αξία του συστήματος υπερφασματικής υστεροσκόπησης εστιάζει στην ποιότητα των αποτελεσμάτων. Είναι φανερό ότι ο μικρός αριθμός των περιστατικών κατά κατηγορία δε διευκολύνει την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων. Βεβαίως, κάτι τέτοιο δεν αποτέλεσε στόχο της διατριβής. Οι πρώτες εντυπώσεις από τη χρησιμοποίηση του συστήματος δίνουν μία σημαντική πληροφορία: είναι πραγματοποιήσιμη η εξαγωγή περισσότερων πληροφοριών από τη διαγνωστική υστεροσκόπηση, σχετικά με την ποιότητα των ιστών και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους. Καθίσταται έτσι δυνατή η δημιουργία των προϋποθέσεων για να γνωμοδοτούνται οι αλλοιώσεις ως προς τη φύση και τη δυνητική τους πορεία στο μέλλον, έστω και σε επίπεδο συμβουλευτικό της συμβατικής υστεροσκόπησης. Η στατιστική επεξεργασία μεγαλύτερου αριθμού περιστατικών στο αμέσως επόμενο χρονικό διάστημα θα δείξει αν πράγματι είναι επιτεύξιμη η παροχή αξιόπιστης πληροφόρησης σχετικά με την παθολογία της ενδομητρικής κοιλότητας.

Ο σχολιασμός των αποτελεσμάτων θα γίνει κατά κατηγορία παθολογίας.

### **(i) Πολύποδες ενδομητρίου.**

Ο μεγαλύτερος αριθμός περιστατικών αφορά τη διάγνωση ενδομητρικών πολυπόδων. Η πληροφορία που προκύπτει από το φασματικό κύβο εστιάζει στο είδος του ιστού από τον οποίο αποτελείται ο πολύποδας. Η ποικιλία των αποχρώσεων που “οικοδομούν” τον πολύποδα δείχνει την ποικιλία των ιστών που τον αποτελούν, αλλά και τις περιοχές που καταλαμβάνουν πάνω του. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το αποτέλεσμα της βιοψίας ως γνώμονας με βάση τον οποίο καθοριζόταν η “επιτυχία” ή η “αποτυχία” της κάθε υπερφασματικής υστεροσκόπησης. Σε αρκετές περιπτώσεις υπήρξαν στοιχεία που έδειχναν

πως ο πολύποδας είναι λειτουργικός (περιστατικά 2, 5, 10), γεγονός που αποδεικνυόταν από τη βιοψία. Έτσι, δεν πρέπει να θεωρηθεί απίθανη μία μελλοντική εφαρμογή κατευθυνόμενης βιοψίας επί των ύποπτων περιοχών του πολύποδα, με τελικό στόχο την οπτική του βιοψία. Με αυτόν τον τρόπο θα αποφεύγεται η υστεροσκοπική πολυεκτομή στους λειτουργικούς πολύποδες και η αφαίρεση θα εστιάζεται στους μη λειτουργικούς πολύποδες-ειδικά σε όσους εμφανίζουν ενδείξεις δυναμικής εξαλλαγής, πχ στους υπερπλαστικούς (περιστατικά 9, 16, 19, 20).

### **(ii) Υποβλεννογόνια ινομώματα**

Η αξία της υπερφασματικής απεικόνισης των υποβλεννογόνιων ινομωμάτων έγκειται βασικά στην αξιόπιστη εκτίμηση της μελλοντικής τους κλινικής συμπεριφοράς. Είναι σημαντικό να εντοπίζονται τα ινομώματα που έχουν περισσότερες πιθανότητες να αιμορραγήσουν ή να εκφυλιστούν προκαλώντας πυελικό άλγος. Ακόμη πιο σημαντικό είναι να διευκρινιστεί ποια είναι τα ινομώματα που δεν εμφανίζουν μεγάλες πιθανότητες να εκδηλωθούν κλινικά. Η εντόπισή τους θα αποφορτίσει τις χειρουργικές λίστες από άσκοπες - πιθανότατα- επεμβάσεις, προσφέροντας υπηρεσία στο σύστημα υγείας και στο γυναικείο πληθυσμό. Αν μάλιστα γίνει δυνατή η εντόπιση χαρακτηριστικών που σχετίζονται περισσότερο ή λιγότερο με υπογονιμότητα, αυτή η υπηρεσία θα μεγιστοποιηθεί. Η καταγραφή των υπερφασματικών εικόνων από το υποβλεννογόνιο ινομώμα δείχνει ότι είναι ενδιαφέροντα τα στοιχεία που λαμβάνονται για τη φύση των ιστών που το αποτελούν.

### **(iii) Υπερπλασία ενδομητρίου**

Η ενδομητρική υπερπλασία κατατάσσεται ιστολογικώς σε απλή και σύνθετη. Και στις δύο κατηγορίες είναι δυνατή η ύπαρξη ατυπίας<sup>451</sup>. Είναι φανερό η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης της άτυπης υπερπλασίας (απλής ή σύνθετης), καθώς είναι αυτή που εμφανίζει μεγαλύτερες πιθανότητες να εξελιχθεί σε κακοήγη νεοπλασία του ενδομητρίου. Κατά την εξέταση των περιστατικών της μελέτης φάνηκε ότι κάτι τέτοιο είναι δυνατό: οι πληροφορίες που προέκυψαν από τη μελέτη του ψευδοχρωματικού χάρτη οδήγησαν με επιτυχία στη διαφορική διάγνωση της σύνθετης από την απλή υπερπλασία στα περιστατικά 1, 3 (σύνθετη άτυπη υπερπλασία) και 4 (απλή υπερπλασία), όπως αποδείχθηκε από το αποτέλεσμα της ιστολογικής τους εξέτασης. Επίσης, μπόρεσε να διαγνώσει με επιτυχία φλεγμονή στο ενδομήτριο, ενώ η συμβατική υστεροσκοπική εικόνα παρέπεμπε σε υπερπλασία (περιστατικά 2, 6). Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσε να καθοριστεί και η θεραπευτική προσπέλαση, που είναι τελείως διαφορετική για την υπερπλασία (διάγνωστική απόξεση/χορήγηση προγεστερόνης) και την ενδομητρίτιδα (αντιβιοτική αγωγή). Ταυτόχρονα, καταδεικνύει ότι χρειάζεται ακόμη μεγαλύτερη προσπάθεια για να επιτυγχάνεται αυτή η διαγνωστική



δοφοροποίηση πέραν πάσης αμφιβολίας: στο περιστατικό 5, το ιστολογικό αποτέλεσμα ήταν σύνθετη άτυπη υπερπλασία, ενώ η υπερφασματική απεικόνιση είχε “δει” φλεγμονώδη αλλοίωση.

#### **(iv) Ενδομητρίτιδα**

Η διενέργεια διαγνωστικών υστεροσκοπήσεων σε περιστατικά χωρίς θορυβώδη συμπτωματολογία, με κύριο χαρακτηριστικό την υπογονιμότητα (πρωτοπαθή-δευτεροπαθή) είναι η μοναδική μέθοδος για την ανάδειξη φλεγμονής στο ενδομήτριο. Η επισκόπηση υπό άμεση όραση των φλεγμονωδών αλλοιώσεων του ενδομητρίου και του τραχηλικού καναλιού καθοδηγεί και τη θεραπευτική προσπέλαση. Όμως σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, για τη συμβατική υστεροσκόπηση παραμένει δύσκολη η διαφορική διάγνωση της ενδομητρίτιδας από την υπερπλασία. Σε αυτό το σημείο επικεντρώνεται η συμβολή της υπερφασματικής απεικόνισης, που αναδεικνύει τα στοιχεία που συνδέονται με τη φλεγμονώδη διαδικασία (υπεραγγείωση, πάχυνση, αιμορραγικές εστίες) και τα διαφοροποιεί από τις νεοαγγειογενετικού τύπου αλλοιώσεις που αντιστοιχούν σε υπερπλασία/εστιακή εξεργασία. Μειονέκτημα της μελέτης είναι ότι δεν ελήφθη ιστολογική βιοψία από τα περιστατικά που διαγνώστηκε ότι πάσχουν από ενδομητρίτιδα. Αντί γι’ αυτό, ακολουθούσε συμβατική υστεροσκόπηση 8-12 εβδομάδες μετά από τη χορηγηθείσα αντιβιοτική αγωγή, που έδειξε ότι είχαν εξαφανιστεί οι αντίστοιχες αλλοιώσεις στο ενδομήτριο.

#### **(v) Αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου**

Στα περιστατικά όπου δεν είναι σαφής και πέρα πάσης αμφιβολίας η εντόπιση μίας εστιακής εξεργασίας, αλλά η συμβατική υστεροσκόπηση αναδεικνύει υπεραγγείωση, πάχυνση του ενδομητρίου ή αιμορραγικές εστίες, χωρίς περαιτέρω διαφοροποιήσεις, τα ευρήματα θα μπορούσαν να σχετίζονται τόσο με αδενοκαρκίνωμα, όσο και με υπερπλασία. Στην περίπτωση αυτή, η σημαντικότερη επιτυχία της υπερφασματικής απεικόνισης θα ήταν η ασφαλής διαφορική διάγνωση των δύο παθολογικών καταστάσεων που προαναφέρθηκαν.

Πάντως, στα δύο περιστατικά της μελέτης όπου διαγνώστηκε καρκίνος του ενδομητρίου αναδείχθηκαν με επιτυχία φασματικά χαρακτηριστικά που παρέπεμπαν στο ιστολογικό αποτέλεσμα. Το σημαντικό είναι ότι οι αλλοιώσεις που εντόπισε η υπερφασματική υστεροσκόπηση ήταν μικρές σε μέγεθος, χωρίς θορυβώδη παρουσία (πχ αιμορραγικές/νεκρωτικές εστίες ή εξελκώσεις). Σε τέτοιες περιπτώσεις, αυτές οι “σιωπηλές” εστίες θα μπορούσαν να διαφύγουν από τη συμβατική υστεροσκοπική εξέταση, ειδικά αν δεν έχει προηγηθεί σχετική συμπτωματολογία.

## 2.6 Συμπεράσματα

Η παρούσα κλινική μελέτη αποτελεί την πρώτη απόπειρα ποιοτικής αξιολόγησης ενός νέου συστήματος υστεροσκόπησης, που συλλέγει τις πληροφορίες για την κατάσταση της ενδομητρικής κοιλότητας, οι οποίες μεταφέρονται με μήκη κύματος διαφορετικά από αυτά που αντιστοιχούν στην ορατή ακτινοβολία. Η συλλογή τους γίνεται με τη βοήθεια ειδικού εξοπλισμού ο οποίος κατασκευάστηκε ειδικά για αυτόν τον σκοπό. Μελετήθηκε ένας σημαντικός αριθμός συνεχόμενων περιστατικών που προσήλθαν στο ιατρείο υστεροσκόπησης της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, αναφέροντας ποικίλη συμπτωματολογία ή μετά από τυχαίο υπερηχογραφικό έλεγχο κατά τον οποίο αναδείχθηκε πιθανή παθολογία στο ενδομήτριο.

Σε όλες τις κατηγορίες των παθολογικών καταστάσεων που μελετήθηκαν (πολύποδες ενδομητρίου, υποβλεννογόνια ινομυώματα, υπερπλασία ενδομητρίου, ενδομητρίτιδα, αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου) η νέα τεχνολογία ανέδειξε πλήθος χαρακτηριστικών των υπό εξέταση ιστών, που ήταν αδύνατο μέχρι σήμερα να συλλεγούν, να μελετηθούν και να ταυτοποιηθούν.

Μολονότι ο συνολικός αριθμός των περιστατικών ανά παθολογική κατάσταση δεν αφήνει περιθώρια για αξιόπιστη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων που προέκυψαν από την υστεροσκοπική εξέταση, εντούτοις διαφαίνεται ότι η μέθοδος της υπερφασματικής απεικόνισης μπορεί να προσφέρει στη διαγνωστική προσπέλαση της ενδομήτριας παθολογίας, αποτελώντας ένα δυναμικά εξελισσόμενο σύμμαχο του υστεροσκόπου, στην προσπάθειά του να καταλήγει σε αξιόπιστες διαγνώσεις. Απαραίτητη προϋπόθεση για να αποδειχθεί η αξιοπιστία της μεθόδου είναι ο σχεδιασμός πολυκεντρικών, προοπτικών μελετών. Έτσι θα ισχυροποιηθούν τα πλεονεκτήματα της διαδικασίας και θα αναδειχθούν οι αδυναμίες της, με σκοπό να προστεθεί σε εύλογο χρονικό διάστημα στη διαγνωστική φαρέτρα του σύγχρονου γυναικολόγου.

### 3. ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

#### 3.1 Εισαγωγικές Παρατηρήσεις

Είναι γνωστό ότι η συμβατική υστεροσκόπηση βασίζεται στη χρησιμοποίηση της ορατής ακτινοβολίας για τον έλεγχο της ενδομητρικής κοιλότητας και του τραχηλικού καναλιού. Καθώς το φως της πηγής ανακλάται σε αυτές τις επιφάνειες, μεταφέρει όλες τις πληροφορίες που είναι “διαθέσιμες” και εντοπίζονται στην επιφάνεια των υπό εξέταση περιοχών, συμβάλλοντας στη διάγνωση της αντίστοιχης παθολογίας.

Δυστυχώς, υπάρχουν ακόμη σημαντικά προβλήματα σχετικά με τη διαγνωστική προσπέλαση των παθολογικών καταστάσεων που εντοπίζονται στην ενδομητρική κοιλότητα, στα οποία δεν έχουν δοθεί ικανοποιητικές λύσεις. Η ακριβέστερη εντόπιση των εστιακών αλλοιώσεων, ειδικά εφόσον πρόκειται για προκαρκινικές βλάβες, η διαφοροδιάγνωση των πολυπόδων σε “χαμηλής” και “υψηλής” δυνητικής κακοήθειας, η διακρίβωση των τοπικών αιτίων της δυσλειτουργικής αιμορραγίας, η διευκρίνιση του πιθανού ρόλου που έχουν οι λεγόμενες “ανεπαίσθητες” αλλοιώσεις στην απορρύθμιση της φυσιολογικής συμπεριφοράς του ενδομητρίου -κυρίως σε περιπτώσεις διερεύνησης υπογονιμότητας- είναι ορισμένες μόνο από τα ζητήματα στα οποία υπάρχουν μεγάλα κενά επαρκούς γνώσης και σωστής αντιμετώπισης.

Ο βασικός σκοπός της κλινικής μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν είναι δυνατή η ανάπτυξη ενός συστήματος υστεροσκοπικής απεικόνισης, το οποίο να ενισχύει τη διαγνωστική ευκρίνεια της υστεροσκόπησης, επιτυγχάνοντας ακριβέστερα αποτελέσματα από αυτά που εμφανίζει η συμβατική μέθοδος.

Σε αυτή την προσπάθεια, πολύτιμη αρωγός στάθηκε η ομάδα του Τμήματος Ηλεκτρονικών Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Πολυτεχνείου Κρήτης υπό τον αναπληρωτή καθηγητή Κωνσταντίνο Μπάλα, που, με τη γνώση της τεχνολογίας και τις καινοτόμες ιδέες της, προχώρησε στην κατασκευή ενός νέου συστήματος υστεροσκόπησης, που περιλαμβάνει κάμερα και πηγή φωτισμού. Η κάμερα έχει τη δυνατότητα να διακρίνει και να συλλέγει πληροφορίες για την ενδομήτρια παθολογία, οι οποίες δεν ήταν δυνατό να αξιοποιηθούν με τη χρήση των συμβατικών υστεροσκοπικών μέσων. Πιο συγκεκριμένα, έχει τη δυνατότητα παρατήρησης και καταγραφής σε πραγματικό χρόνο όλων των υστεροσκοπικών εικόνων ενός σημείου υπό εξέταση, σε εκατοντάδες διαφορετικά μήκη κύματος. Με άλλα λόγια, εκμεταλλεύεται τις πληροφορίες που μεταφέρονται σε μήκη κύματος διαφορετικά από αυτά που αντιστοιχούν στο φάσμα του ορατού φωτός, “βλέποντας” λεπτομέρειες που είναι αδύνατο να διακρίνει το συμβατικό υστεροσκόπιο.

Αξιοποιώντας τις χωρικές και φασματικές διαστάσεις ενός οποιουδήποτε σημείου στην επιφάνεια της ενδομητρικής κοιλότητας (που αντιστοιχεί σε ένα εικονοστοιχείο) δίνεται η δυνατότητα κατασκευής ενός “φασματικού κύβου”, ο οποίος περιέχει όλες τις πληροφορίες που σχετίζονται με τις φυσιολογικές/παθοφυσιολογικές ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου σημείου. Η επεξεργασία τους μας δίνει πολύτιμο υλικό για τη συμπεριφορά του κάθε σημείου που συνιστά μία εικόνα, συμβάλλοντας στη διάγνωση.

Ακόμη, λόγω της δυνατότητας συλλογής πληροφοριών σε μεγάλη ποικιλία μηκών κύματος, η νέα, υπερφασματική κάμερα, μπορεί να εκμεταλλευτεί διάφορα “οπτικά παράθυρα” και να συλλέξει στοιχεία που προέρχονται από βαθύτερες στιβάδες του ενδομητρίου, σπάζοντας τον περιορισμό που ίσχυε μέχρι τώρα και θέλει τον υστεροσκοπικό έλεγχο να περιορίζεται μόνο στην επιφάνεια του ενδομητρίου,

Η πειραματική διερεύνηση των δυνατοτήτων που της υπερφασματικής υστεροκόπησης έγινε με τη λήψη και εξέταση των φασματικών κύβων από περιοχές της ενδομητρικής κοιλότητας οι οποίες φαίνονταν με τη συμβατική υστεροσκόπηση ως πιο “ύποπτες”, αλλά και με τυχαίες λήψεις σε συγκεκριμένα ανατομικά σημεία (πυθμένας, σαλπγγικά στόμια, έσω τραχηλικό στόμιο). Μετά από τη συλλογή των πληροφοριών, γινόταν η αξιολόγησή τους από γιατρούς με πολύχρονη κλινική εμπειρία στην υστεροσκόπηση και βαθιά θεωρητική γνώση των ζητημάτων που σχετίζονται με αυτή. Σε όλες τις περιπτώσεις όπου εντοπιζόταν συγκεκριμένη ενδομήτρια παθολογία (πχ πολύποδας, ινομύωμα κλπ) ακολουθούσε σε δεύτερο χρόνο υστεροσκοπική αντιμετώπιση της παθολογίας αυτής. Το αποτέλεσμα της ιστολογικής ανάλυσης αποτέλεσε τον κανόνα με βάση τον οποίο ταξινομήθηκαν οι πληροφορίες από την υπερφασματική υστεροσκόπηση.

Μολονότι ο συνολικός αριθμός των κύβων δεν είναι πολύ μεγάλος, εντούτοις ήταν ευχάριστο το γεγονός ότι το αποτέλεσμα της διάγνωσης που προέκυπτε από τη μελέτη τους συμφωνούσε με την εκτίμηση των ειδικών, αλλά και με τα αποτελέσματα της ιστολογικής ανάλυσης, σε υψηλότερο ποσοστό, που αγγίζει το 100%,.

Κατά κοινή ομολογία, μεγάλο ρόλο σε αυτό διαδραμάτισε η κατασκευή του “ψευδοχρωματικού χάρτη”, δηλαδή η χρησιμοποίηση χρωμάτων για την απεικόνιση των διαφορετικών φασματικών πληροφοριών. Η αντιστοίχιση του κάθε χρώματος σε μία διαφορετική παθολογία βοήθησε σημαντικά τους χρήστες να καταλήξουν ευκολότερα σε σημαντικά συμπεράσματα. Υπήρξε πολύτιμη η προηγούμενη εμπειρία της ομάδας του Πολυτεχνείου Κρήτης στη χρησιμοποίηση του “ψευδοχρωματικού χάρτη” κατά τη

χρησιμοποίηση της φασματοσκόπησης σε άλλες ιατρικές εφαρμογές, όπως στη λειτουργία του συστήματος DYSIS, το οποίο χρησιμοποιεί φασματική απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο κατά τον κολποσκοπικό έλεγχο του τραχήλου<sup>404</sup>.

### 3.2 Μελλοντικές εφαρμογές

Η κλινική μελέτη που παρουσιάστηκε είναι το πρώτο βήμα σε μία μεγάλη σειρά μελετών, που φιλοδοξούν να γίνουν οι κρίκοι της αλυσίδας που θα σταθεροποιήσει την υπερφασματική υστεροσκόπηση στη διαγνωστική φαρέτρα του σύγχρονου γυναικολόγου. Είναι φανερό ότι χρειάζεται να γίνουν πολλά για να βελτιωθεί ακόμη περισσότερο η αξιοπιστία της μεθόδου: να βελτιωθεί η ταχύτητα λήψης και επεξεργασίας της εικόνας, να απαλειφθούν εντελώς οι πιθανές αλλοιώσεις στο οπτικό αποτέλεσμα που οφείλονται σε μικροκραδασμούς λόγω της συμπεριφοράς του χρήστη, να γίνουν πιο αξιόπιστοι οι αλγόριθμοι ταξινόμησης, να εντοπιστούν οι συγκεκριμένες φασματικές μπάντες-στόχοι που παρέχουν τις πληροφορίες και να απορριφθούν οι υπόλοιπες, ώστε να μεγιστοποιηθεί η αποδοτικότητα της υστεροσκόπησης. Τέλος, είναι σημαντικό να υπάρξει συναίνεση για τον καθορισμό ενός κοινού ψευδοχρωματικού χάρτη, δηλαδή μίας “κοινής γλώσσας” που θα συμβάλλει στην περαιτέρω αξιοποίηση των αποτελεσμάτων.

Σήμερα είναι περισσότερο από ποτέ πιεστική η ανάγκη για γρήγορες και αξιόπιστες λύσεις στα προβλήματα υγείας. Η κοινότητα των υστεροσκόπων έχει τη μοναδική ευκαιρία να αγκαλιάσει τέτοιου τύπου καινοτομίες, όπως η υπερφασματική απεικόνιση των ενδομητρικών αλλοιώσεων, και να σχεδιάσει μεγάλες, πολυκεντρικές μελέτες που θα αυξήσουν την αξιοπιστία και την εγκυρότητα της. Ταυτόχρονα, θα αναδειχθούν και οι ενδεχόμενες αδυναμίες της μεθόδου, αλλά και τα περιθώρια βελτίωσής της, ώστε να γίνει δυνατή η ανάπτυξη ενός συστήματος ποσοτικής ανάλυσης υστεροσκοπικών δεδομένων και μη επεμβατικής διάγνωσης, που θα ελαχιστοποιεί την πιθανότητα ανθρώπινου λάθους. Πάντως, με βάση τα πειραματικά δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα, φαίνεται ότι η υπερφασματική απεικόνιση της ενδομητρικής κοιλότητας αποτελεί ένα σημαντικό βήμα προόδου στο χώρο της διαγνωστικής υστεροσκόπησης.



## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ**

### **Εισαγωγή**

Η συμβατική υστεροσκόπηση δεν έχει κατορθώσει να προσφέρει στο χειριστή τη δυνατότητα να “βλέπει” κάτω από την επιφάνεια του ενδομητρίου. Επίσης, δεν του δίνει τη δυνατότητα να ξεχωρίζει με ευκρίνεια τις “ύποπτες” περιοχές στην επιφάνειά του, δηλαδή αυτές που συγκεντρώνουν τις περισσότερες πιθανότητες να εμπεριέχουν την παθολογία που αναζητάται. Η φιλοδοξία της παρούσας διατριβής είναι να διερευνήσει αν είναι δυνατή η ανάπτυξη μίας υστεροσκοπικής μεθόδου που να προσφέρει τη δυνατότητα υψηλότερης διαγνωστικής ακρίβειας από αυτή που σήμερα προκύπτει κατά τη χρησιμοποίηση της συμβατικής υστεροσκόπησης.

### **Σκοπός-Στόχος**

Η διατριβή είχε ως σκοπό την κλινική εφαρμογή ενός νέου συστήματος λήψης και επεξεργασίας πληροφοριών που προέρχονται από το μη ορατό τμήμα της ακτινοβολίας η οποία προσπίπτει στις υπό εξέταση περιοχές. Ο βασικός στόχος της διατριβής ήταν να συγκριθεί η συμβατική υστεροσκοπική εικόνα με τη νέα εικόνα και να κατατεθούν τα συμπεράσματα από τη σύγκριση αυτή. Χρησιμοποιήθηκε νέο υστεροσκοπικό σύστημα, που περιλαμβάνει κάμερα που χαρακτηρίζεται από τη δυνατότητά της να συλλέγει σε πραγματικό χρόνο τη φασματική απεικόνιση του ενδομητρίου ταυτόχρονα σε μεγάλο αριθμό μηκών κύματος. Με τον τρόπο αυτό κατέστη δυνατή η ταξινόμηση και επεξεργασία των πληροφοριών που μεταφέρονται από το μη ορατό φάσμα της φωτεινής ακτινοβολίας που προσπίπτει στις υπό εξέταση περιοχές.

### **Υλικό-Μέθοδος**

Η τεχνολογική καινοτομία συνίσταται στην ταυτόχρονη λήψη υστεροσκοπικών εικόνων από ένα οποιοδήποτε σημείο στην επιφάνεια της ενδομητρικής κοιλότητας (που αντιστοιχεί σε ένα εικονοστοιχείο) σε εκατοντάδες διαφορετικά μήκη φωτεινού κύματος. Έτσι σχηματίζεται ένας “φασματικός κύβος” που οι τρεις του διαστάσεις εκφράζουν τις χωρικές και φασματικές μεταβλητές του συγκεκριμένου σημείου. Επειδή η κάμερα του συστήματος μπορεί να λαμβάνει και συμβατικές υστεροσκοπικές εικόνες, καθίσταται δυνατή η σύγκρισή τους με τις αντίστοιχες υπερφασματικές, καθώς και η εξαγωγή χρήσιμων διαγνωστικών συμπερασμάτων.

Ακόμη, λόγω της δυνατότητας συλλογής πληροφοριών σε μεγάλη ποικιλία μηκών κύματος, η νέα, υπερφασματική κάμερα, μπορεί να εκμεταλλευτεί διάφορα “οπτικά παράθυρα” και να συλλέξει στοιχεία που προέρχονται από βαθύτερες στιβάδες του ενδομητρίου, σπάζοντας τον

περιορισμό που ίσχυε μέχρι τώρα και θέλει τον υστεροσκοπικό έλεγχο να περιορίζεται μόνο στην επιφάνεια του ενδομητρίου,

Η υπεροχή του έναντι των υπόλοιπων φίλτρων βασίζεται στο ότι επιτρέπει την εισροή μεγάλου όγκου πληροφοριών για μεγάλο τμήμα του φάσματος, συνολικά για 265 διαφορετικές φασματικές μπάντες (από το ορατό μέχρι το εγγύς υπέρυθρο). Επίσης, δεν παρατηρείται διαταραχή της εικόνας κατά την αλλαγή των συχνοτήτων και δεν προκαλούνται εκτροπές στις αποχρώσεις των εικόνων κατά την αλλαγή των ρυθμίσεων. Ακόμη, προσφέρει τη δυνατότητα απομόνωσης εικόνων και επεξεργασίας τους σε πραγματικό χρόνο, ο οποίος καθορίζεται από την ταχύτητα της υπερφασματικής κάμερας. Το κόστος κατασκευής δεν ήταν αυξημένο, ενώ η συσκευή χαρακτηρίζεται από ευκολία στο χειρισμό (“user-friendly”) και ανθεκτικότητα. Η κάμερα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε άλλες ενδοσκοπικές εφαρμογές και δεν περιορίζεται μόνο στην υστεροσκόπηση, λόγω του ότι διαθέτει ποικιλία ρυθμίσεων. Η συσκευή είναι φορητή και μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάτω από όλες τις συνθήκες, χωρίς να επηρεάζεται η ποιότητα λειτουργίας της.

Μετά από επανειλημμένες μετρήσεις καθορίστηκε η δυνατότητα φασματικής ανάλυσης και ακρίβειας του συστήματος, καθώς και η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα των κινήσεων του φίλτρου. Το νέο αυτό σύστημα χρησιμοποιεί τη δυνατότητα της φασματικής ανάλυσης της εικόνας και τη λήψη πολλαπλών κύβων διαφορετικού μήκους κύματος φωτός της ίδιας όμως υστεροσκοπικής εικόνας. Κατά συνέπεια προκύπτει ένας ‘‘χάρτης’’ απεικόνισης των διαφορετικών φασμάτων και μηκών κύματος του φωτός ανάλογα με τις ιδιότητες των ιστών και τη συσχέτισή τους με τις ιδιότητες του φωτός.

Το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και εφαρμόστηκε κατά το χρονικό διάστημα από την 1<sup>η</sup> Μαρτίου 2011 ως την 31<sup>η</sup> Νοεμβρίου 2011 στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Στη μελέτη συμμετείχε πληθυσμός 95 συνεχόμενων γυναικών που υποβλήθηκαν σε διακολπικό υπερηχογράφημα και σε υστεροσκόπηση χωρίς επαφή.

Η πειραματική διερεύνηση των δυνατοτήτων που της υπερφασματικής υστεροσκόπησης έγινε με τη λήψη και εξέταση των φασματικών κύβων από περιοχές της ενδομητρικής κοιλότητας οι οποίες φαίνονταν με τη συμβατική υστεροσκόπηση ως πιο “ύποπτες”, αλλά και με τυχαίες λήψεις σε συγκεκριμένα ανατομικά σημεία (πυθμένας, σαλπγγικά στόμια, έσω τραχηλικό στόμιο). Μετά από τη συλλογή των πληροφοριών, γινόταν η αξιολόγησή τους από γιατρούς με πολύχρονη κλινική εμπειρία στην υστεροσκόπηση και βαθιά θεωρητική γνώση των



ζητημάτων που σχετίζονται με αυτή. Σε όλες τις περιπτώσεις όπου εντοπιζόταν συγκεκριμένη ενδομήτρια παθολογία (πχ πολύποδας, ινομύωμα κλπ) ακολουθούσε σε δεύτερο χρόνο υστεροσκοπική αντιμετώπιση της παθολογίας αυτής. Το αποτέλεσμα της ιστολογικής ανάλυσης αποτέλεσε τον κανόνα με βάση τον οποίο ταξινομήθηκαν οι πληροφορίες από την υπερφασματική υστεροσκόπηση.

### **Συζήτηση**

Η πρώτη ερμηνεία της μελέτης πάνω στη διαγνωστική αξία του συστήματος υπερφασματικής υστεροσκόπησης εστιάζει στην ποιότητα των αποτελεσμάτων. Είναι φανερό ότι ο μικρός αριθμός των περιστατικών κατά κατηγορία δε διευκολύνει την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων. Βεβαίως, κάτι τέτοιο δεν αποτέλεσε στόχο της διατριβής. Οι πρώτες εντυπώσεις από τη χρησιμοποίηση του συστήματος δίνουν μία σημαντική πληροφορία: είναι πραγματοποιήσιμη η εξαγωγή περισσότερων πληροφοριών από τη διαγνωστική υστεροσκόπηση, σχετικά με την ποιότητα των ιστών και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους. Καθίσταται έτσι δυνατή η δημιουργία των προϋποθέσεων για να γνωμοδοτούνται οι αλλοιώσεις ως προς τη φύση και τη δυνητική τους πορεία στο μέλλον, έστω και σε επίπεδο συμβουλευτικό της συμβατικής υστεροσκόπησης. Η στατιστική επεξεργασία μεγαλύτερου αριθμού περιστατικών στο αμέσως επόμενο χρονικό διάστημα θα δείξει αν πράγματι είναι επιτεύξιμη η παροχή αξιόπιστης πληροφόρησης σχετικά με την παθολογία της ενδομητρικής κοιλότητας.

### **Συμπεράσματα**

Δυστυχώς, υπάρχουν ακόμη σημαντικά προβλήματα σχετικά με τη διαγνωστική προσπέλαση των παθολογικών καταστάσεων που εντοπίζονται στην ενδομητρική κοιλότητα, στα οποία δεν έχουν δοθεί ικανοποιητικές λύσεις. Η ακριβέστερη εντόπιση των εστιακών αλλοιώσεων, ειδικά εφόσον πρόκειται για προκαρκινικές βλάβες, η διαφοροδιάγνωση των πολυπόδων σε “χαμηλής” και “υψηλής” δυνητικής κακοήθειας, η διακρίβωση των τοπικών αιτίων της δυσλειτουργικής αιμορραγίας, η διευκρίνιση του πιθανού ρόλου που έχουν οι λεγόμενες “ανεπαίσθητες” αλλοιώσεις στην απορρύθμιση της φυσιολογικής συμπεριφοράς του ενδομητρίου -κυρίως σε περιπτώσεις διερεύνησης υπογονιμότητας- είναι ορισμένα μόνο από τα ζητήματα στα οποία υπάρχουν μεγάλα κενά επαρκούς γνώσης και σωστής αντιμετώπισης.

Μολονότι ο συνολικός αριθμός των κύβων δεν είναι πολύ μεγάλος, εντούτοις ήταν ευχάριστο το γεγονός ότι το αποτέλεσμα της διάγνωσης που προέκυψε από τη μελέτη τους συμφωνούσε με την εκτίμηση των ειδικών, αλλά και με τα αποτελέσματα της ιστολογικής ανάλυσης, σε υψηλότατο ποσοστό, που αγγίζει το 100%,.

Κατά κοινή ομολογία, μεγάλο ρόλο σε αυτό διαδραμάτισε η κατασκευή του “ψευδοχρωματικού χάρτη”, δηλαδή η χρησιμοποίηση χρωμάτων για την απεικόνιση των διαφορετικών φασματικών πληροφοριών. Η αντιστοίχιση του κάθε χρώματος σε μία διαφορετική παθολογία βοήθησε σημαντικά τους χρήστες να καταλήξουν ευκολότερα σε σημαντικά συμπεράσματα.

Σε όλες τις κατηγορίες των παθολογικών καταστάσεων που μελετήθηκαν (πολύποδες ενδομητρίου, υποβλεννογόνια ινομύωματα, υπερπλασία ενδομητρίου, ενδομητρίτιδα, αδenoκαρκίνωμα ενδομητρίου) η νέα τεχνολογία ανέδειξε πλήθος χαρακτηριστικών των υπό εξέταση ιστών, που ήταν αδύνατο μέχρι σήμερα να συλλεγούν, να μελετηθούν και να ταυτοποιηθούν.

Μολονότι ο συνολικός αριθμός των περιστατικών ανά παθολογική κατάσταση δεν αφήνει περιθώρια για αξιόπιστη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων που προέκυψαν από την υστεροσκοπική εξέταση, εντούτοις διαφαίνεται ότι η μέθοδος της υπερφασματικής απεικόνισης μπορεί να προσφέρει στη διαγνωστική προσπέλαση της ενδομήτριας παθολογίας, αποτελώντας ένα δυναμικά εξελισσόμενο σύμμαχο του υστεροσκόπου, στην προσπάθειά του να καταλήγει σε αξιόπιστες διαγνώσεις. Απαραίτητη προϋπόθεση για να αποδειχθεί η αξιοπιστία της μεθόδου είναι ο σχεδιασμός πολυκεντρικών, προοπτικών μελετών. Έτσι θα ισχυροποιηθούν τα πλεονεκτήματα της διαδικασίας και θα αναδειχθούν οι αδυναμίες της, με σκοπό να προστεθεί σε εύλογο χρονικό διάστημα στη διαγνωστική φαρέτρα του σύγχρονου γυναικολόγου.

## **SUMMARY**

### **Introduction**

Conventional hysteroscopy has not managed to provide the operator with the ability “to see” beneath the endometrial surface. Also, it has not provided the operator with the opportunity to define the “suspicious” areas on the endometrial surface, in which the pathology in question is more likely to be detected. The aim of this study was to investigate the potential development of a hysteroscopic method with higher diagnostic accuracy when compared with conventional hysteroscopy.

### **Aim of the study**

The aim of the present study is the clinical implementation of a new system for receiving and processing information from the non visible part of light, that affects the areas under investigation. The basic idea was to compare conventional hysteroscopic image with this “new” image and report the results. To accomplish this task, a new system of hysteroscopic imaging was developed. The new hysteroscopic camera is characterized by a real time collection of spectral images from the endometrium in a large number of wave lengths. In this way, we managed to classify and process the information that arises from the non visible part of the spectrum.

### **Materials-Method**

The technical innovation consists of the simultaneous acquisition of hysteroscopic images from any given point of the endometrial surface, in hundreds of different wave lengths. A “spectral cube” is then formed, and its three dimensions express the spatial and spectral variables of this given point. At the same time, conventional hysteroscopic images were taken and they were put in comparison to the hyperspectral ones.

Due to the fact that the information comes from a wide variety of wave lengths, the new hyperspectral camera can take advantage of various “optical windows” and collect data that come from deeper layers of the endometrium. The novelty of this is that, from now on, the hysteroscopic investigation is not confined to the endometrial surface.

The new system offers the potential of real-time isolation and processing of images. The processing is defined by the speed of the hyperspectral camera. The system is not expensive, it is durable and it is user-friendly. The device is portable and can be used under any circumstances, without any deterioration of its quality.

The ability of spectral analysis and accuracy of the system, as well as the accuracy and reproducibility of the filter movements were defined with multiple measurements. The new system uses the potential of spectral imaging analysis and the acquisition of multiple spectral cubes of different wave lengths, but for the same image. Consequently, a map is formed, in which different spectra and wave lengths of light are depicted, on the basis of tissue and light properties.

The protocol of the clinical study was approved from the Ethics Committee of the University of Ioannina. The study was performed during the period from the 1<sup>st</sup> of March 2011 until the 31<sup>st</sup> of November 2011, at the Department of Obstetrics and Gynecology of the University Hospital of Ioannina. The population of the study consists of 95 consecutive women, who underwent transvaginal sonogram and hysteroscopy (“vaginoscopic approach”).

The exploration of the potentials of the device was performed with the use of spectral cubes from endometrial areas which seemed “suspicious” during conventional hysteroscopy, but also with random takes from particular anatomic areas (eg fundus, ostia, internal cervical os). All the collected information was put under evaluation by specialists. If any endometrial pathology was identified (eg polyp, fibroid), this was treated. The result of histological analysis became the cornerstone for the classification of information deriving from hyperspectral hysteroscopy.

### **Discussion**

This is the first interpretation of the diagnostic value of hyperspectral hysteroscopy, so it will focus on the quality of results. It is more than obvious that the small number of cases in each endometrial pathology makes robust statistical analysis to be impossible. This has never been the aim of the study, anyway. The first impression from the use of this innovative system is that it provides us with an important piece of information: the extraction of more data (both qualitative and quantitative) regarding the special characteristics of tissue is indeed feasible. Therefore, an opinion on the nature and assessment of potential course of lesions is possible at present, although it should be considered to be of counselling level. In the future, the statistical analysis of larger numbers of cases will prove if this method can offer reliable information about endometrial pathology.

### **Conclusions**

Unfortunately, there are still important issues to be solved regarding the diagnostic approach of endometrial pathology, and the solutions given are not satisfactory. These issues include the accurate detection of focal lesions, especially if they are precancerous, the differential

diagnosis of polyps into “high” and “low” potential malignancy, the specification of local causes related with dysfunctional uterine bleeding, the clarification of the special role of subtle endometrial lesions –particularly in cases of subfertility--. All of them are areas where the scientific challenge is ongoing.

The total number of spectral cubes was not big, but the diagnosis which was based on their use, reached the same result as the assessment of experts and histology did in almost 100% of cases.

It is of no doubt that the construction of the “pseudochromatic map” has been an important asset towards this direction. In this map, a variety of colours has been arbitrarily selected to ascribe the variety of different elements of spectral information. This “match-up” of colours and pathologies has been very helpful in the process of producing useful conclusions.

In every category of pathology (endometrial polyps, submucous fibroids, endometrial hyperplasia, endometritis, endometrial cancer), the new technology revealed a wide variety of characteristics for all kinds of investigated tissue, which have not been possible to collect, to study and to be identified until this day.

Although the total number of cases per pathology does not allow any reliable statistical analysis of data from hysteroscopy, hyperspectral hysteroscopy can contribute in the diagnostic approach of endometrial pathology. It can be proved to be a valuable partner of hysteroscopist, during their copious efforts to reach robust diagnosis. However, the best way to maximize the method’s advantages and reveal its weaknesses is the development of multicentric prospective studies, in the hope that modern gynecologists will make good use of it, sooner rather later.



## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Πολυλεξικό “Επιστήμη & Ζωή”, 1983;5:528, Χατζηακώβου ΑΕ (εκδ), Θεσσαλονίκη-Ελλάδα
2. Πολυλεξικό “Επιστήμη & Ζωή”, 1983;5:266, Χατζηακώβου ΑΕ (εκδ), Θεσσαλονίκη-Ελλάδα
3. Bozzini P. Der Lichtleiter oder die Beschreibung einer einfachen Vorrichtung innerer Höhlen und Zwischenräume des lebenden animalischen Körpers. Verlag des landes Industrie Comptoir, Weimar, 1807
4. Nezhat C, Crowgey SR, Garrison CP. Surgical treatment of endometriosis via laser laparoscopy. *Fertil Steril* 1986;45:778-783
5. Berci G. Present and future developments in endoscopy. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1977;195:235-242
6. Marty R, Valle RF. Eight years experience performing procedures with flexible hysteroscopes. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.*1995;3:113-118
7. Coats PM, Haines P, Kent ASH. Flexible hysteroscopy: an outpatient evaluation in abnormal uterine bleeding. *Gynaecol Endosc.*1997;6:229-235
8. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies versus dilatation and curettage. *AJOG* 1988;158:489-492
9. Bettocchi S, Selvaggi L. A vaginal approach to reduce the pain of office hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:255-258
10. Cooper JM, Brady RM. Hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:217-236
11. Campo R, Vanbelle Y, Rombauts L, Borsens I, Gordts S. Office mini-hysteroscopy. *Hum Reprod Update* 1999;5:73-81

- 12.** Unfried G, Wieser F, Albrecht A, Kaider A, Nagele F. Flexible versus rigid endoscopes for outpatient hysteroscopy: a prospective randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2001;16:168-171
- 13.** Cicinelli E, Parisi C, Galantino P, Pinto V, Barba B, Schonauer S. Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6000 cases. *Fertil Steril* 2003;80:199-202
- 14.** De Angelis C, Santoro G, Re ME, Nofroni I. Office hysteroscopy and compliance: mini-hysteroscopy versus traditional hysteroscopy in a randomized trial. *Hum Reprod* 2003;18:2441-2445
- 15.** Cicinelli E, Parisi C, Galantino P, Pinto V, Barba B, Schonauer S. Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6000 cases. *Fertil Steril* 2003;80:199-202
- 16.** Paschopoulos M, Paraskevaidis E, Stefanidis K, Kofinas G, Lolis D. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:465-467
- 17.** Cicinelli E. Diagnostic minihysteroscopy with vaginoscopic approach: rationale and advantages. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:396-400
- 18.** Pellicano M, Guida M, Zullo F, Lavitola G, Cirillo D, Nappi C. Carbon dioxide versus normal saline as a uterine distension medium for diagnostic vaginoscopic hysteroscopy in infertile patients: a prospective, randomized, multicenter study. *Fertil Steril* 2003;79:418-421
- 19.** Guida M, Di Spezio Sardo A, Acunzo G, Sparice S, Bramante S, Piccoli R, Bifulco G, Cirillo D, Pellicano M, Nappi C. Vaginoscopic versus traditional office hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006;21:3253-3257
- 20.** Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. What does “diagnostic hysteroscopy” mean today? The role of the new techniques. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:303-308
- 21.** Van Dongen H, de Croon CD, Jacobi CE, Trimbos JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;664-675



22. Hidlebaugh DA. Cost and quality-of life issues associated with different surgical therapies for the treatment of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:451-465
23. Saridogan E, Tilden D, Sykes D, Davis N, Subramanian D. Cost-analysis comparison of outpatient see-and treat hysteroscopy service with other hysteroscopy service models. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:518-525
24. Cicinelli E, Schonauer LM, Barba B, Tartagni M, Luisi D, Di Naro E. Tolerability and cardiovascular complications of outpatient diagnostic mini-hysteroscopy compared with conventional hysteroscopy. *JAAGL* 2003;10:399-402
25. Kremer C, Duffy S, Moroney M. Patient satisfaction with outpatient hysteroscopy versus day case hysteroscopy: randomized controlled trial. *BMJ* 2000;320:279-282
26. Yang J, Vollenhoven B. Pain control in outpatient hysteroscopy. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:693-702
27. Marana R, Marana E, Catalano GF. Current practical application of office endoscopy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:383-387
28. Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Bettocchi S. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:223-227
29. Sainz de la Cuesta R, Espinosa JA, Crespo E, Granizo JJ, Rivas F. Does fluid hysteroscopy increase the stage or worsen the prognosis in patients with endometrial cancer? A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:211-215
30. Serden SP. Diagnostic hysteroscopy to evaluate the cause of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:277-286
31. Rogerson L, Duffy S. A national survey of outpatient hysteroscopy. *Gynecol Endosc* 2001;10:343-348
32. Clark T, Khan K, Gupta J. Current practice for the treatment of benign intrauterine polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103:65-67

- 33.** National Center Guidance Steering Group. Guidance on commissioning cancer services. Available at: <http://www.doh.gov.uk/cancer/pdfs/gynaemanual.pdf>. Accessibility verified August 29, 2009
- 34.** Lasmar RB, Barrozo PR. Histeroscopia:una abordagem practica. Rio de Janeiro: Medsi, 2002
- 35.** Vilos GA, Abdu-Rafea B. New developments in ambulatory hysteroscopic surgery. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005;19:727-742
- 36.** Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A. 2500 outpatient diagnostic hysteroscopies. Obstet Gynecol 1996;88:87-92
- 37.** Paschopoulos M, Polyzos NP, Lavasidis LG, Vrekoussis Th, Dalkalitsis N, Paraskevaidis E. Safety issues of hysteroscopic surgery. Ann NY Acad Sci 2006;1092:229-234
- 38.** Paschopoulos M, Kaponis A, Makrydimas G, Zikopoulos K, Alamanos Y, O' Donovan P, Paraskevaidis E. Selecting distending medium for out-patient hysteroscopy. Does it really matter? Hum Reprod 2004;19:2619-2625
- 39.** Dzik-Jurasz ASK. Molecular imaging *in vivo*: an introduction. Br J Radiol. 2003;76:98-109
- 40.** Ballas C. Review of biomedical optical imaging-a powerful, non-invasive, non-ionizing technology for improving *in vivo* diagnosis. Meas Sci Technol. 2009;20:104020
- 41.** Lewis BV. Hysteroscopy in gynaecological practice: a review. J Royal Society Med 1984;77:235-237
- 42.** Rathert P; Lutzeyer W, Goodwin WE. Phillip Bozzini (1773-1809) and the Lichtleiter. Urology 1974;3:113
- 43.** Echtenkamp Klein J. Surgical instruments from ancient Rome-a display of surgical instruments from antiquity, 2009. E-exhibit from Historical Collections and Services at the Claude Moore Health Sciences Library site, [www.hsl.virginia.edu](http://www.hsl.virginia.edu), University of Virginia

44. Ορειβασίου Περγαμηνού «Ιατρικαί Συναγωγαί», έκδοση Bussemaker-Daremborg, Paris 1851-1862, 4 τόμοι (I-IV)
45. Pollak K, «Η Ιατρική Στην Αρχαιότητα: Ελλάδα-Ρώμη-Βυζάντιο», 2005, V:414-438, εκδόσεις Παπαδήμα, Αθήνα-Ελλάδα
46. Azziz R, Murphy AA. Practical Manual of Laparoscopy and Hysteroscopy, 2<sup>nd</sup> ed, 1997;3-9, Springer-Verlag (pub), Heidelberg-Germany
47. Reuter M. The historical development of endophotography. World J Urol 2000;18:299-302
48. Reuter HJ, Reuter MA. Phillip Bozzini und die Endoscopie des 19 Jahrhunderts. Max Nitze Museum, Stuttgart-Germany
49. Αριστοτέλης. Προβλήματα, τόμος 1, Μανδηλαράς Β (εκδότης), 1995;325, εκδ Κάκτος, Αθήνα-Ελλάδα
50. Pedretti C. The Codex Atlanticus of Leonardo Da Vinci: A catalogue of its newly restored sheets, Part 1, volumes I-VI, Part 2, Volumes VII-XII 1978;146-148, Johnson Reprint Corp (pub), New York-USA
51. SanFilippo JS, Levin RL. Operative Gynecologic Endoscopy 1998;3-8, WB Saunders Company Ltd (pub), Orlando-USA
52. Hamou JE. Hysteroscopy and microcolpohysteroscopy-Text and Atlas 1991;1-11, 1<sup>st</sup> ed, Norwalk:Appleton & Lange (pub), New York-USA
53. Garratt RA. The midwife as a healer. Complementary Therapies in Nursing and Midwifery;2001;7(4):197-201
54. Karlsen CF. Devil in the shape of a woman: Witchcraft in colonial New England. New York, NY:Norton WW & Company, Inc, (pub) ISBN:0-393-31759-5
55. Bozzini P. Der Lichtleiter oder die Beschreibung einer einfachen Vorrichtung innerer Höhlen und Zwischenräume des lebenden animalischen Körpers (1807), Verlag des Landes Industrie Comptoir, Weimar-Germany

- 56.** Valle RF. Development of hysteroscopy: from a dream to a reality, and its linkage to the present and future. *Am Assoc Gynecol Laparosc* 2007;14:407-418
- 57.** Baggish MS, Valle RF, Guedji H. Hysteroscopic sterilization 2007;451-468, in: *Hysteroscopy: Visual perspectives of anatomy, physiology and pathology*, 3<sup>rd</sup> ed, Lippincott Williams & Wilkins (pub), PA:Philadelphia-USA
- 58.** Siegler AM, Lindemann H. *Hysteroscopy: Principles and Practice* 1984;11-20, JB Lippincott (pub), PA:Philadelphia-USA
- 59.** Segalas PS. *Traite des retentions et de maladies qu'elles produisent suivi d'un grand nombre d'observations*, 1828
- 60.** Neis KJ, Brandner P, Hepp H, Tamissimo K. *Hysteroscopy: Textbook and Atlas* 1994;1-4, Thieme Medical Publishers (pub), Stuttgart-Germany
- 61.** Cruise RF. The utility of the Endoscope as an aid in the diagnosis and treatment of disease. *Dublin Quarterly Journal of Medical Science*.1865;39(2):329-363
- 62.** Pantaleoni DC. On endoscopic examination of the cavity of the womb. *Medical Press and Circular* 1869;8:26-27
- 63.** Siegler AM. The early history of hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998;5:329-332
- 64.** Baggish MS, Barbot J, Valle RF. *Diagnostic and Operative hysteroscopy-A text and an atlas* 1999;1-10, Mosby (pub), Philadelphia-USA
- 65.** Grunfeld J. *Die Endoscopie der Harnrohre und Blase*. Billroth und Lucke, eds, vol 51, 1881, F. Enke, publ, Stuttgart, Deutschland
- 66.** Nezhat C, Page B. *Nezhat's History of Endoscopy*. <http://laparoscopy.blogs.com/endoscopy/history/> Society of Laparoendoscopic Surgeons, 2005
- 67.** Nitze M. Eine neue Beleuchtungs und Untersuchungs-methode fur Harnrohre, Hamblase, und rectum. *Wien Med Wochensch* 1879;29:645-652

- 68.** Nitze MCF. Lehrbuch der Kystoskopie, 1889, Wiesbaden-Germany
- 69.** Blondel C. (no title), in: Comptes rendus de la Societe d'Obstetrique;Dec 1907
- 70.** Morris RT. Endoscopic tubes for direct inspection of the interior of the bladder and uterus. Am Gynecol J Toledo 1893;338-340
- 71.** Bumm E. (no title). Verhandl gesellsch geburtsh gynakol (Leipzig) 1885;6:524
- 72.** Duplay S, Clado S. Traite d'hysteroscopie. Thesis, Rennes 1898
- 73.** Munde PF. Minor surgical gynecology, 1880;99 in: A manual of uterine diagnosis and the lesser technicalities of gynecological practice, Wood W (ed), New York-USA
- 74.** Duplay S, Clado S. Traite d'Hysteroscopie, Instrumentation, Technique Operatoire, Etude Clinique. 1898, Simon (pub), Rennes-France
- 75.** Schmidgen. Pictures, preparations, and living processes: the production of immediate visual perception (Anschauung) in the late 19<sup>th</sup>-century physiology. Journal of the history of biology. 2004;37:477-513
- 76.** Reuter HJ, Reuter MA. Sigmund Theodor Stein, ein Pionier der Wissenschaftlichen Photographie einschliesslich der Endo-Documentation. Meizinhistorisches Journal 1991;26(1-2):119-127
- 77.** von Andal G. Eine haarnadel in der harnblase. Centrbl Harn Sexorg 1889;1:18-24
- 78.** Drecher H. Der heutige stand der intravesikalen farbphotographie in der gynakologischen urologie. Zbl Chir 1953;75:1481
- 79.** David C. Endoscopie de l'uterus après l'avortement et dans les suites de couches normales et pathologiques. Son Obstet Paris 1907;10:288-297
- 80.** David C. L'endoscopie uterine (hysteroscopie). Applications au diagnostic et au traitement des affections intra-uterines. Master's Degree Thesis, University of Paris, Paris, G Jacques, 1908

- 81.** Palmer R. L'hysteroscopie cervicale. Rev Fr Gynecol Obstet 1942;403:88-92
- 82.** Norment WB. A method of study of the uterine canal. South Surg 1947;13:885-889
- 83.** Marlechki V von. Die moderne Zervikoskopie and Hysteroscopie. Zentralbl Gynacol 1966;88:637
- 84.** Marleschki V von. Hysteroscopische bestellung der spontanen perfusionsschwankungen am melichen. Zentralbl Gynacol 1968;90:1094-1097
- 85.** Parent B, Toubas C, Doerler B. L'hysteroscopie de contact. J Gyn Obst Biol Reprod (Paris) 1974;3:511-520
- 86.** Demling L, Ottenfann R. Fortschritte der gynakologischen Endoskopie. In: Fortschritte der Endoskopie, 1967. Bild I Schattauer (pub), Stuttgart-Germany
- 87.** Barbot J, Parent B, Dubuisson JB. Contact hysteroscopy: another method of endoscopic examination of the uterine cavity. Am J Obstet Gynecol.1980;136:721-726
- 88.** Hamou JE. Microhysteroscopie: une nouvelle technique en endoscopie, ses applications. Acta Endoscopica.1980;10:415-422
- 89.** Hamou JE. Microhysteroscopy. Clin Obstet Gynecol.1983;26(2):285-301
- 90.** Hamou J. Microhysteroscopy: a new procedure and its original applications in gynecology. J Reprod Med.1981;26:375
- 91.** Gilbert L, Saunders N, Sharp F. Microhysteroscopic tailoring of cervical colonization. Obstet Gynecol. 1990;76:101-105
- 92.** Bettocchi S, Loverro G, Pansini N, Selvaggi L. The role of contact hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996;3:635-641
- 93.** Heineberg A. Uterine endoscopy: an aid to precisioic in the diagnosis of intra-uterine disease: a preliminary report, with the presentation of a new uteroscope. Surg Gynec Obstet 1914;18:513-515

- 94.** Seymour HF. Endoscopy of the uterus: with a description of a hysteroscope. J Obstet Gynecol Brit Emp. 1926;33:52-55
- 95.** Segond R. L' hysteroscopie, description des images critiques. Gaz Med Franc 1937; 44: 271
- 96.** Rubin IC. Uterine endoscopy, endometroscopy with the aid of uterine insufflation. Am J Obstet Gynecol 1925;10:313-327
- 97.** Lindemann HJ. The use of CO<sub>2</sub> in the uterine cavity for hysteroscopy. Int J Fertil 1972;17:221-224
- 98.** Lindemann HJ. Pneumometra fur die hysteroskopie. Geburtsh Gynakol 1973;33:18-23
- 99.** Lindemann HJ, Mohr J. CO<sub>2</sub> hysteroscopy: diagnosis and treatment. Am J Obstet Gynecol 1976;124:129-133
- 100.** Porto R. Une nouvelle methode d' hysteroscopie (doctoral dissertation), Marseille, France, 1972
- 101.** Porto R, Gaujoux J. Une nouvelle methode d' hysteroscopie: note preliminaire. CR Soc Fr Gynecol 1972;42:89-95
- 102.** Lindemann HJ. Komplikationen bei der CO<sub>2</sub> Hysteroscopie. Arch Gynacol.1975;219:257
- 103.** Lindemann HJ, Mohr J, Gallinat A, Buros M. Der einfluss von CO<sub>2</sub> gas wahrend der hysteroskopie. Geburshilfe Frauenheilkd.1976;36-153
- 104.** Porto R, Gaujoux J. Une nouvelle methode d' hysteroscopie: instrumentation et technique. J Gyn Obst Biol Repr 1972;1:691-695
- 105.** Porto R, Serment H. Pneumo-hysteroscopie. Gynecol Med Fr 1973;80:4985-4988)
- 106.** Edstrom K, Fernstrom I. The diagnostic possibilities of a modified hysteroscopic technique. Acta Obstet Gynecol Scand. 1970;49:327-330

107. McLucas B. Hyskon complication in hysteroscopic surgery. *Obstet Gynecol Surv.*1991;46:196
108. Norment WB, Sikes CH, Berry FX, et al. Hysteroscopy. *Surg Clinics North Amer* 1957: 1377-86
109. Wulfsohn NL. A hysteroscope. *J Obstet Gynecol Brit Emp* 1958; 65: 657-58
110. Bank EB. Erfahrungen mit der Metrokopie. *Zentralbl Gynakol* 1960; 82: 866-73
111. Silander T. Hysteroscopy through a transparent rubber balloon. Clinical studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.*1964;42:Suppl 6:40-44
112. Silander T. Hysteroscopy through a rubber balloon in patients with uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1963;42:300-310
113. Lyon FA. Intrauterine visualization by means of a hysteroscope. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90: 443-9
114. Gutenberg I. Hysteroscopy. *J AOA* 1972; 71: 418-22
115. Miculicz-Radecki F von, Freund A. Ein neues hysteroskop und seine praktische anwendung in der gynaekologie. *Z Geburtsh Gynakol* 1927;92;13-25
116. Miculicz-Radecki F von. Weitere erfahrungen mit der hysteroskopie insbesondere beim studium des endometriums. *Zentralbl Gynakol* 1929;53:258-264
117. Gauss CJ. Hysteroskopie. *Vehand Phys Med Gesellsch* 1927;52:99-101
118. Gauss CJ. Hysteroskopie. *Arch Gynakol (Berlin)* 1928;18-27
119. Schroeder C. Über den aunsbau und die leistungen der hysteroskopie. *Arch Gynakol (Berlin)* 1934;156:407-419
120. Segond R. L'hysteroscopie. *Bull Soc OBst Gyn* 1934;23:709-711



- 121.** Segond R. Le diagnostic des metrorrhagies par l'hysteroscopie. *Gaz Med Fr* 1936;19:1031-1039
- 122.** Segond R. L'hysteroscopie: l'état actuel de sa technique et son employ clinique. *Sem Hop Paris* 1942;9:215-216
- 123.** Wamsteker K, de Block S. Diagnostic hysteroscopy: technique and documentation. *Endoscopic Surgery for Gynecologists*, Sutton C & Daimond MP eds, pp 263-276. WB Saunders, London
- 124.** Kung RC, Vilos GA, Thomas B, Penkin P, Zaltz AP, Stabinsky SA. A new bipolar system for performing operative hysteroscopy in normal saline. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.*1999;6:331-336
- 125.** Farrugia M, McMillan DL. Versapoint in the treatment of focal intrauterine pathology in an outpatient clinic setting. *References en Gynecologie Obstetrique.* 2000;7:169-173
- 126.** Paschopoulos M, Kaponis A, Makrydimas G, Zikopoulos K, Alamanos Y, O'Donovan P, Paraskevaidis E. Selecting distending medium for out-patient hysteroscopy. Does it really matter? *Hum Reprod* 2004;19(11):2619-2625
- 127.** Fromme H, Ringleb O. *Lehrbuch der Kystophotographie.* 1913, Bergman, Wiesbaden-Deutschland
- 128.** Casper L. *Handbuch der Cystoskopie.* Leipzig, 1905
- 129.** Schubert H. Technische entwicklung und stand der endophotographie. *Medizinalmarkt* 1957;5:269
- 130.** Henning N, Keilhack H. Die gezielte farbenphotographie in der Magenohhle. *Dtsch Med Wochenschr* 1938;64:1392
- 131.** Reuter MA. *History of endoscopy.* 1999, Kohlhammer (pub), Stuttgart-Germany
- 132.** Staehler W. *Klinik und Praxis der Urologic: Klinik, indikation, diagnostik, operative und instrumentelle eingriffe, nachbehandlung (in zwei banden),* Georg Thieme Verlag publisher, Tubingen 1959

- 133.** Gutgemann A. Farbkinematographische Aujnahmen der Harnblase. *Z Chir* 1938;64:163
- 134.** Funfack M. Cystoscopic lithotripsy. *BJU* 1940;12:53-60
- 135.** Hubner A. *Gastroskopie*. 1928, Gustav Fischer (pub), Jena-Germany
- 136.** Cohen MR, Guterman HS. A pelvic photoscope. *Obstet Gynecol* 1953;1:544
- 137.** Palmer R. Curriculum Vitae & Resume des Principales Publications de Raoul Palmer. Manuscript not published, transcript in hands of G. Litynski. Courtesy of Elisabeth Palmer
- 138.** Frangenheim H. Experiences with laparoscopy and culdoscopy in gynecology. *Med Welt* 1960;8:152-154
- 139.** Hopkins HH, Kapany NS. A flexible fibrescope, using static scanning. *Nature* 1954;173:39-41
- 140.** Hopkins HH, inventor. Improvements in or relating to Optical Systems. British Patent 954629, July 15, 1960
- 141.** Hirschowitz BI, Curtiss LE, Peters CW. Demonstration of a new gastroscope, the "fiberscope". *Gastroenterology* 1958;35:50-53
- 142.** Marshall VF. Fiberoptics in urology. *J Urol* 1964;91:110-114)
- 143.** Hett JH, Cresskill NJ, inventors. Flexible optical instrument particularly for carrying out surgical procedures. US Patent 3089484. January 26, 1961
- 144.** Wallace FJ, inventor. Surgical head light and light source. US Patent 3285242. July 1, 1963
- 145.** Kieser CW, Jackson RW. How cold light was introduced to arthroscopy. *J Arthrosc Rel Surg* 2006;22:345-350
- 146.** Editorial. A 60-year milsetone for Karl Storz Company. *J Endoourol* 2005;19:952-954

- 147.** Linder TE, Simmen D, Stool SE. Revolutionary inventions in the 20<sup>th</sup> century. The history of endoscopy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1161-1163
- 148.** Seydl G. Geschichte der Gastroenteroskopie, In: Skopec M, Zykan M, eds. *Wiens Rolle in der Geschichte der Gastroenterologie*, Vienna-Austria, Literas-Universitätsverlag, 2002
- 149.** Storz K, inventor. Einrichtung an endoskopen mit einer proximalen lichtquelle. Federal Republic of Germany Patent 1113788. May 27, 1960
- 150.** Nezhat C. Laser laparoscopy for the treatment of endometriosis. Paper presented at: Conjoint Meeting of the American Society for Reproductive Medicine and the Canadian Fertility and Andrology Society, 1985;Toronto, Canada
- 151.** Cowley G. Hanging up the knife. A novel surgical technique promises to save patients time, money, and blood. *Newsweek*, February 12, 1990;58-59
- 152.** Carter JE. Biography of Camran Nezhat, MD, FACOG, FACS. *JLS* 2006;10:275-280)
- 153.** Fourestier M, Gladu A, Vulmiere J. Perfectionnements a l'endoscopie medicale. *Presse Med* 1952;60:1292-1294
- 154.** Jackson RW. Memories of the early days of arthroscopy: 1965-1975. *Arthroscopy* 1987;3:1-3
- 155.** Neuwith RS, Amin HK. Excision of submucous fibroids with hysteroscopic control. *Am J Obstet Gynecol.*1976;126(1):95-99
- 156.** DeCherney A, Polan ML. Hysteroscopic management of intrauterine lesions and intractable uterine bleeding. *Obstet Gynecol.* 1983;61(3):392-397
- 157.** Brill Al. Energy systems for operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol North Am* 2000;27:317-326
- 158.** Garuti G, Luerti M. Hysteroscopic bipolar surgery: a valuable progress or a technique under investigation? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:329-334

- 159.** Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:569-581
- 160.** Hysterectomy. National Women's Health Information Center.2006-07-01.Retrieved 2007-06-07
- 161.** Canadian Institute for Health Information, [www.cihi.ca](http://www.cihi.ca)
- 162.** [www.karlstorz.com](http://www.karlstorz.com)
- 163.** Siristatidis S, Chrelias C, Salamalekis G, Kassanos D. Office hysteroscopy: current trends and potential applications: a critical review. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:383-388
- 164.** Campo R, Van Belle Y, Rombauts L, Brosens I, Gordts S. Office mini-hysteroscopy. *Hum Reprod Update* 1999;5:73-81
- 165.** Di Spezio Sardo A, Bettocchi S, Spinelli M, Guida M, Nappi L, Angioni S, Sosa Fernandez LM, Nappi C. Review of new office-based hysteroscopic procedures 2003-2009. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:436-438
- 166.** Cicinelli E, Tinelli R, Loiudice L, Loiudice I, Quattrommini P, Fusco A, Cicinelli MV, Pinto V. AlphaScope vs Lens-based hysteroscope for office polypectomy without anesthesia: randomized controlled study. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:796-799
- 167.** Munro MG, Brooks PG. Use of local anesthesia for office diagnostic and operative hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:709-718
- 168.** Litta P, Cosmi E, Saccardi C, Esposito C, Rui R, Ambrosini G. Outpatient operative polypectomy using a 5mm-hysteroscope without anaesthesia and/or analgesia: advantages and limits. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:210-214
- 169.** Hysteroscopy without anesthesia: review of recent literature. Cicinelli E. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:703-708
- 170.** Ahmad G, Attarbashi S, O'Flynn H, Watson AJ.Pain relief in office gynaecology: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;155:3-13

**171.** Van Belle Y, Πασχόπουλος Μ. Επεμβατική Υστεροσκόπηση, 2004;1:770-779, από: Γυναικολογία και Μαιευτική-Λώλης Δ, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα-Ελλάδα

**172.** Kuroda K, Kitade M, Kikuchi I, Kumakiri J, Matsuoka S, Tokita S, Kuroda M, Takeda S. A new instrument: a flexible hysteroscope with narrow band imaging system: optical quality comparison between a flexible and a rigid hysteroscope. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011;20:263-266

**173.** [www.gynecare.com](http://www.gynecare.com)

**174.** [www.olympus-europa.com](http://www.olympus-europa.com)

**175.** Rademaker BM, van Kestern PJ, de Haan P, Rademaker D, France C. How safe is the intravastion limit in hysteroscopic surgery? *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:355-361

**176.** Chang YN, Zhang Y, Wang YJ, Wang LP, Duan H. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2011;96:957-961

**177.** Martins JL, Fox KF, Wood DA, Lefroy DC, Collier TJ, Peters NS. Rapid access arrhythmia clinic for the diagnosis and management of new arrhythmias presenting in the community: a prospective, descriptive study. *Heart* 2004;90:877-881

**178.** Agostini A, Bretelle F, Ronda I, Roger V, Cravello L, Blanc B. Risk of vasovagal syndrome during outpatient hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:245-247

**179.** Garuti G, Cellani F, Colonelli M, Grossi F, Luerti M. Outpatient hysteroscopic polypectomy in 237 patients: feasibility of a one-stop “see and treat” procedure. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11:500-504

**180.** Bettochi S, Siristatidis C, Pontrelli G, Di Spezio Sardo A, Ceci O, Nappi L, Selvaggi L. The destiny of myomas: should we treat small submucous myomas in women of reproductive age? *Fertil Steril.*2008;90:905-1000

**181.** Hamou JE. Indications, contraindications and risks. In Hamou JE: *Hysteroscopy and microcolpohysteroscopy.* Text and Atlas 1991;43-54, 1<sup>st</sup> ed, Appleton & Lange (pubs), New York-USA

- 182.** Basinski CM. A review of clinical data for currently approved hysteroscopic sterilization procedures. *Rev Obstet Gynecol.*2010;3:101-110
- 183.** Neven P, Vernaev H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf.*2000;22:1-11
- 184.** van Herendael BJ, Stevens MJ, Flakiewicz-Kula A, Hansch C. Dating of the endometrium by microhysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest.*1987;24:114-118
- 185.** Masamoto H, Nakama K, Kanazawa K. Hysteroscopic appearance of the mid-secretory endometrium:relationship to early phase pregnancy outcome after implantation. *Hum Reprod.*2000;15:2112-2118
- 186.** Towbin NA, Gviazda IM, March CM. Office hysteroscopy versus transvaginal ultrasonography in the evaluation of patients with excessive uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1678-1682
- 187.** Bravender T, Emans SJ. Menstrual disorders. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Clin North Am.*1999;46:545-553
- 188.** Livingstone M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update.*2002;8:60-67
- 189.** Bayer SR, DeCherney AH. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA.*1993;269:1823-1828
- 190.** Johnson CA. Making sense of dysfunctional uterine bleeding. *Am Fam Physician.*1991;44:149-157
- 191.** Fox H, Buckley H, editors. *Gynaecological and obstetric pathology for the MRCOG.* London:RCOG Press;1998
- 192.** Burnett JE. Hysteroscopy-controlled curettage for endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1964;24:621-5
- 193.** McGurgan P, O' Donovan P, Duffy S. How should we manage endometrial polyps? *The yearbook of obstetrics and gynaecology,* 2000;10:348-357. London:RCOG Press

- 194.** Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1988;71:771-773
- 195.** McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan P. Are endometrial polyps from premenopausal women similar to post-menopausal women? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from pre- and post-menopausal women. *Maturitas* 2006;54:277-284
- 196.** Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, Bovicelli L. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:927-931
- 197.** Reslova T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vvrova I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet* 1999;262:133-139
- 198.** Symonds I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:381-391
- 199.** Lieng M, Qviqstad E, Sandvik L, Jorgensen H, Langerbrekke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. *J Min Invasive Gynecol* 2007;142:189-194
- 200.** Ben-Arie A, Goldschmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, Dgani R, Hagay Z. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:206-210
- 201.** Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1999;75:136-141
- 202.** Nathani F, Clark TJ. Uterine polypectomy in the management of abnormal uterine bleeding: a systematic review. *J Min Invasive Gynecol* 2006;13:260-268
- 203.** Wallach EE, Vlachos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004;104:393-406

- 204.** Wise L, Palmer J, Bernard H, Stewart E, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Obstet Gynecol* 2005;105:563-568
- 205.** American Society of Reproductive Medicine Patient Booklet: Uterine Fibroids, 2003
- 206.** Quade BJ, Robboy SJ. Uterine smooth muscle tumors. 2009;274, In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2<sup>nd</sup> ed, Robboy SJ, Mutter GL, Pratt J, Bentley RC, Russell P, Anderson MC (eds), Churchill Livingstone Elsevier (pubs), Oxford-England
- 207.** Baggish MS, Sze EHM, Rosenzweig BA. Direct hysteroscopic observation to document the reasons for abnormal bleeding secondary to submucous myoma. *J Gynecol Surg* 1989;5:149-54
- 208.** Donnez J, Nisolle M. An Atlas of Operative Laparoscopy and Hysteroscopy, 2001;405, 2<sup>nd</sup> Edition, Parthenon Publishing, Nashville-USA
- 209.** Wamsteker K, Emanuel MH, deKruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82:736-740
- 210.** Camanni M, Bonino L, Delpiano EM, Ferrero B, Miglaretti G, Deltetto F. Hysteroscopic management of large submucous uterine myomas. *Min Invasive Gynecol* 2010;17:59-65
- 211.** Hiller SL, Kiviat NB, Hawes SE, Hasselquist MB, Hanssen PW, Eschenbach DA, Holmes KK. Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:435-441
- 212.** Droegemuller W. Infections of the upper genital tract 2009;707-740, In: Comprehensive Gynecology, 4<sup>th</sup> ed, Stenchever MW, Droegemuller W, Herbst AL, Mishell DR Jr (eds). Mosby, St Louis-USA
- 213.** Ward K, NT Regan. Once-daily dosing of Gentamicin in Obstetrics and Gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51:498-503
- 214.** Paavonen J, Teisala K, Heinonen PK, Aine R, Laine S, Lehtinen M, Miettinen A, Punnonen R, Gronroos P. Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:454-460



- 215.** Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:44-50
- 216.** Sousa R, Silvestre M, Almeida e Sousa L, Falcao F, Dias I, Silva T, De Oliveira HM. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 856-62
- 217.** Ashworth MT, Moss CI, Kenyon WE. Granulomatous endometritis following hysteroscopic resection of the endometrium. *Histopathology* 1991; 18: 185-7
- 218.** Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005;20:1386-1389
- 219.** Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-412
- 220.** Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982;49:2547-2559
- 221.** Janicek MF, Rosensheim NB. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994;52:373-378
- 222.** Dunton CJ, Baak JP, Palazzo JP, van Diest PJ, McHugh M, Widra EA. Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1518-1521
- 223.** Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Eienkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cnacer* 2004;14:348-353
- 224.** Allison KH, Reed SD, Voigt LF, Jordan CD, Newton KM, Garcia RL. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree? *Am J Surg Pathol* 2008;32:691-698
- 225.** deWit AC, Vleugels MP, de Kruif JH. Diagnostic hysteroscopy: a valuable diagnostic tool in the diagnosis of structural intra-cavitary pathology and endometrial hyperplasia or

carcinoma? Six years of experience with non-clinical diagnostic hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:79-82

**226.** Loverro G, Bettocchi S, Cormio G, Nicolardi V, Porreca MR, Pansini N, Selvaggi L. Diagnostic accuracy of hysteroscopy in endometrial hyperplasia. *Maturitas* 1996;25:187-191

**227.** Garuti G, Mirra M, Luerti M. Hysteroscopic view in atypical endometrial hyperplasia: A correlation with pathologic findings on hysterectomy specimens. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:325-330

**228.** Garuti G, Cellani F, Garzia D, Colonelli M, Luerti M. Accuracy of hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia: a retrospective study of 323 patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:247-253

**229.** Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90

**230.** Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001-testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51:38-75;quiz 77-80

**231.** Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Shah M, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2011: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2011;61:8-30

**232.** Walker JL, Nunez ER. Endometrial cancer 1999;531-566, In: Kramer BS, Gohagan JK, Proroc PC, eds. *Cancer Screening: Theory and Practice*. Marcel Dekker Inc, New York-USA

**233.** Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002;288:1610-1621

**234.** De Blok S, Wamsteker K. Endometrial carcinoma and hysteroscopy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991;12:281-7

- 235.** Neis KJ, Brandner P. Hysteroscopic staging of endometrial cancer. FIGO Gynecological Endoscopy Slide Series, Slide Atlas on Diagnostic and Operative Hysteroscopy, The Parthenon Publishing Group, 1997
- 236.** Neis KJ, Hepp H. The accuracy of combined hysteroscopy and line biopsy under ambulatory conditions. *Acta Eur Fertil* 1986; 17: 445-58126,127
- 237.** Labastida R, Montesinos M, Ubeda A, et al. Endometrial carcinoma and hysteroscopy. 1991;52-58, In: *Operative Endoscopy-practical aspects*. Herendael van B, Slagen T, Martens A (eds). Gynetech, Merskem-Belgium
- 238.** Maggino T, Romagnolo C, Zola P, et al. An analysis of approaches to the treatment of endometrial cancer in western Europe: a CTF study. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1993-7
- 239.** Pace S, Grassi A, Ferrero S, et al. Diagnostic methods of early detection of endometrial hyperplasia and cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16: 373-81
- 240.** Lindemann HJ. The future of hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 617-9
- 241.** Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E, Neunteufel W, Frech I, Kaider A, Kainz C. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D&C) versus hysteroscopy and D&C. *Cancer* 2000;88:139-143
- 242.** Revel A, Tsafirir A, Anteby SO, Shushan A. Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:280-284
- 243.** Takac I, Zegura B. Office hysteroscopy and the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:94-98
- 244.** Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Bettocchi S. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:223-227

- 245.** Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, Messini CI, Valachis A, Messinis IE. Intraoperative dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:261-267
- 246.** Matalliotakis I, Kourtis A, Panidis D. Adenomyosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:63-82
- 247.** Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and pathophysiology of adenomyosis. epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:511-521
- 248.** Benson RC, Sneed VD. Adenomyosis: a reappraisal of symptomatology. *Am J Obstet Gynecol* 1958;76:1044-1057, discussion 1057-1061
- 249.** Molinas CR, Campo R. Office hysteroscopy and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:557-567
- 250.** Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Morphometric evaluation of stromal vascularization in the endometrium in adenomyosis. *Hum Reprod* 1998;13:715-719
- 251.** Novak ER. Benign lesions of the cervix (1967-87), In: *Gynecologic and Obstetric Pathology: With clinical and endocrine relations*, 1967 (ed), Novak ER, Woodruff JD (eds), WB Saunders (pub), Philadelphia-USA
- 252.** Stamatellos I, Stamatopoulos P, Bontis J. The role of hysteroscopy in the current management of the cervical polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:299-303
- 253.** Brown SE, Coddington CC, Schnorr J, Toner JP, Gibbons W, Oehninger S. Evaluation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2000;74:1029-1034
- 254.** Loverro G, Nappi L, Vicino M, Carriero C, Vimeracti A, Selvaggi L. Uterine cavity assessment in infertile women: comparison of transvaginal sonography and hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100:67-71
- 255.** Ayida G, Chamberlain P, Barlow D, Kennedy S. Uterine cavity assessment prior to in vitro fertilization: comparison of transvaginal scanning, saline contrast hysterosonography and hysteroscopy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:59-62

**256.** De Placido G, Clarizia R, Cadente C, Castaldo G, Romano C, Mollo A, Alviggi C, Conforti S. Compliance and diagnostic efficacy of mini-hysteroscopy versus traditional hysteroscopy in infertility investigation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:83-87

**257.** European Society of Human Reproduction and Embryology: Good clinical treatment in assisted reproduction. [www.eshre.eu/01/MyDocuments/Good\\_Clinical\\_treatment\\_in\\_Assisted\\_Reproduction\\_ENGLISH.pdf](http://www.eshre.eu/01/MyDocuments/Good_Clinical_treatment_in_Assisted_Reproduction_ENGLISH.pdf)

**258.** NICE Guidelines-Clinical Guideline 11: Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE 2004;48-49

**259.** Pundir J, El Toukhy T. Uterine cavity assessment prior to IVF. *Women's Health* 2010;6:841-848

**260.** Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Pnayatidis C, Van Herendael B, Gomel V, Mol BW, Mathieu C, D'Hooghe T. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:1-11

**261.** El-Toukhy T, Sunkara SK, Coomarasamy A, Grace J, Khalaf Y. Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2008;16:712-719

**262.** Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D, Vaxevanoglou T, Orfanoudaki E, Pantos K. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:181-187

**263.** Mansour R, Aboulghar M. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod* 2002;17:1149-1153

**264.** Basak S, Dubancher S, Zourbas S, Chaouat G, Das C. Expression of proinflammatory cytokines in mouse blastocysts during implantation: modulation by steroid hormones. *Am J Reprod Immunol* 2002;47:2-11

**265.** Takahashi K, Mukaida T, Tomiyama C, Oka C. High pregnancy rate after hysteroscopy with irrigation in uterine cavity prior to blastocyst transfer in patients who have failed to conceive after blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2000;4:S206

- 266.** Barash A, Dekel N, Fieldust S. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003;79:1317-1322
- 267.** Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R, Friedler S. Favourable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. *Fertil Steril* 2007;198-201
- 268.** Panel P, Grosdemouge I. Predictive factors of Essure implant placement failure: prospective, multicenter study of 495 patients. *Fertil Steril* 2010;93:29-34
- 269.** Essure® Permanent Birth Control System-Conceptus Incorporated, Mount View, CA
- 270.** Adiana® Permanent Contraception-Hologic, Inc, Bedford, MA
- 271.** Nichols M, Carter JF, Fylstra DL, Childers M. A comparative study of hysteroscopic sterilization performed in-office versus a hospital operating room. *J Min Invasive Gynecol* 2006;13:447-450
- 272.** Thiel JA, Suchet IB, Lortie K. Confirmation of Essure microinsert tubal coil placement with conventional and volume-contrast imaging three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril* 2005;84:504-508
- 273.** Veersema S, Vleugels MP, Timmermans A, Brohlmann HA. Follow-up of successful bilateral placement of Essure microinserts with ultrasound. *Fertil Steril* 2005;84:1733-1736
- 274.** Connor V. Contrast infusion sonography in the post-Essure setting. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:56-61
- 275.** Xia E, Duan H, Huang X, Zheng J, Yu D, Cheng L. Hysteroscopic removal of foreign bodies and its method of monitoring. *Chin Med J* 2003;116:125-128
- 276.** Gupta I, Devi PK, Gupta AN. Hysteroscopic removal of intrauterine contraceptive devices with missing threads. *Indian J Med Res* 1977;65:661-663

- 277.** Hulka JF, Peterson HB, Phillips JM, Surrey MW. Operative hysteroscopy. American Association of Gynecologic Laparoscopists 1991 membership survey. *J Reprod Med* 1993;38:572-573
- 278.** Bettocchi S, Di Spezio Sardo A, Pinto L, Guida M, Castaldi MA, Ceci O, Nappi C. Hysteroscopic removal of gauze packing inadvertently sutured to the uterine cavity: report of 2 cases. *J Min Invasive Gynecol* 2009;16;88-91
- 279.** Kedar R, Bourne T, Powles T. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:1318-1321
- 280.** van Leeuwen FE, Benraadt J, Coedbergh JW. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:448-452
- 281.** Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in tamoxifen treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol* 1999;93:1004-1008
- 282.** Timmerman D, Deprest J, Bourne T, Van den Berghe I, Collins WP, Vergote I. A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:62-70
- 283.** Mourits MJ, Van der Zee AG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, De Vries EG. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in post-menopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999;73:21-26
- 284.** ACOG. Technology assessment no 7:Hysteroscopy. *Obstet Gynecol* 2011;117:1486-1491
- 285.** Guido RS, Stovall DW. Hysteroscopy, at: <http://www.isge.org>, 2004
- 286.** Σταματόπουλος Π. Η υστεροσκόπηση και οι εφαρμογές της στη διάγνωση και τη θεραπεία, 2005, Ιατρικές Εκδόσεις Κυριακίδη, Θεσσαλονίκη-Ελλάδα

- 287.** Siegler AM, Valle RF. Therapeutic hysteroscopic procedures. *Fertil Steril* 1988; 50:685-701
- 288.** Tulandi T, al-Took S. Endoscopic myomectomy. *Laparoscopy and Hysteroscopy. Obstet Gynecol North Am* 1999;26:135-148
- 289.** Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000;96:266-270
- 290.** Agostini A, Cravello L, Desbriere R, Maisonneuve AS, Roger V, Blanc B. Hemorrhage risk during operative hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:878-881
- 291.** Istre O. Managing bleeding, fluid absorption and uterine perforation at hysteroscopy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2009;23:619-629
- 292.** Paschopoulos M, Polyzos NP, Lavasidis LG, Vrekoussis Th, Dalkalitsis N, Paraskevaidis EA. Safety issues of hysteroscopic surgery. *Ann NY Acad Sci* 2006;1092:229-234
- 293.** Nathanson MH, Ezeh U. Carbon dioxide embolism following diagnostic hysteroscopy. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:505
- 294.** Brundin J, Thomason K. Cardiac gas embolism during carbon dioxide hysteroscopy: risk and management. *Eur J Obstet Gynecol RB* 1989;33:241-245
- 295.** Kim AH, Keltz MD, Arici A, Rosenberg M, Olive DL. Dilutional hyponatremia during hysteroscopic myomectomy with sorbitol-mannitol distention medium. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995;2:237-242
- 296.** Agraharkar M, Agraharkar A. Posthysteroscopic hyponatremia: evidence for a multifactorial cause. *Am J Kidney Dis* 1997;30:717-719
- 297.** Sullivan B, Kenney P, Seibel M. Hysteroscopic resection of fibroid with thermal injury to sigmoid. *Obstet Gynecol* 1992;80:546-547
- 298.** Belotte J, Shavell VI, Awonuga AO, Diamond MP, Berman JM, Yancy AF. Small bowel obstruction subsequent to Essure microinsert sterilization: a case report. *Fertil Steril* 2011;96:e4-6



- 299.** Birdsell DC, Mattatall F, Rosengarten AM, Watson SD. Vulvar burn: a complication of hysteroscopic endometrial ablation. *J Obstet Gynecol Can* 2010;32:1021-1022
- 300.** Agostini A, Cravello L, Shojai R, Ronda I, Roger V, Blanc B. Postoperative infection and surgical hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002;77:766-768
- 301.** McCausland VM, Fields GA, McCausland AM, Townsend DE. Tuboovarian abscesses after operative hysteroscopy. *J Reprod Med* 1993;38:198-200
- 302.** Tielliu IF, De Maeseneer MG, Tjalma WA, Van Schil PE, Eyskens EJ. Superficial thrombophlebitis of pubic collateral veins after gynecological surgery: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:207-209
- 303.** Lee KC, Kim HY, Lee MJ, Koo JW, Lim JA, Kim SH. Abdominal compartment syndrome occurring due to uterine perforation during a hysteroscopy procedure. *J Anesth* 2010;24:280-283
- 304.** Parkin DE. Fatal toxic shock syndrome following endometrial resection. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:163-164
- 305.** Sentilhes L, Sergent F, Berthier A, Catala L, Descamps P, Marpeau L. Uterine rupture following operative hysteroscopy. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:1064-1070
- 306.** Iftikhar S, Heazell AE, Khan Z. Bladder perforation: a rare complication during diagnostic hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol* 2011;31:88-89
- 307.** Datta S, Weston J. Swinging pyrexia after hysteroscopy: an unusual complication. *J Obstet Gynaecol* 2009;29:264-265
- 308.** Demirel A, Guven S, Bozdog G, Gurgan T. Hydrosalpinx as an unusual complication of office hysteroscopy: case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34:61-62
- 309.** De Angelis C, Re ME, Santoro G. Pelvic pain, low blood pressure, and hemolysis after outpatient hysteroscopy in a patient after outpatient hysteroscopy with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Fertil Steril* 2003;79:1442-1443
- 310.** Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Pontrelli G, Pinto L, Selvaggi L. Hysteroscopy and menopause: past and future. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:366-375

- 311.** Goldschmit R, Katz Z, Blickstein I, Caspi B, Dgani R. The accuracy of endometrial Pipelle sampling with and without sonographic measurement of endometrial thickness. *Obstet Gynecol.*1993;82:727-730
- 312.** Stovall TG, Ling FW, Morgan PL. A prospective randomized comparison of the Pipelle endometrial sampling device with the Novak curette. *Am J Obstet Gynecol.*1991;165:1287-1289
- 313.** Van Den Bosch T, Vandendael A, Van Schoubroeck D, Wranz PA, Lombard CJ. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.*1995;75:349-352
- 314.** Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:405-409
- 315.** Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:5-11
- 316.** Dodson MG. Use for transvaginal utrasound in diagnosing the etiology of menometrorrhagia. *J Reprod Med.*1994;39:362-372
- 317.** Chittacharoen A, Theppisai U, Linasmita V xxxxxxxxxxxx. Sonohysterography in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynecol Res* 2000;26:277-281
- 318.** Bell DJ, Pannu HK. Radiological assessment of gynecological malignancies. *Obstet Gynecol North Am.* 2011;38:45-68
- 319.** Yazigi R, Cohen J, Munoz AK, Sandstad J. Magnetic Resonance Imaging determination of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1989;34:94-97
- 320.** Chung HH, Kang SB, Cho JY, Kim JW, Park NH, Song YS, Kim SH, Lee HP. Accuracy of MR imaging for the prediction of myometrial invasion of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007;104:654-659
- 321.** Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging.*2001;13:850-855

- 322.** Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Z, Zaloudek C, Hricak H. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer:clinical utility of contrast-enhanced MR imaging-a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*.2000;216:444-449
- 323.** Tamai K, Togashi K, Ito T, Morisawa N, Fujiwara T, Koyama T. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls. *Radiographics*.2005;25:21-40
- 324.** Arnold LL, Ascher SM, Schrufer JJ, Simon JA. The nonsurgical diagnosis of adenomyosis. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 461-5
- 325.** Imaoka I, Wada A, Matsuo M, Yoshida M, Kitagaki H, Sugimura K. MR imaging of disorders associated with female infertility:use in diagnosis, treatment, and management. *Radiographics*. 2003;23:1401-1421
- 326.** Gimpelson RJ. Hysteroscopic treatment of the patient with intracavitary pathology (myomectomy/polypectomy). *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000;27:327-337
- 327.** Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lievshitz G, Even-Sapir E. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and post menopausal patients:assessment by PET/CT. *J Nucl Med*.2004;45:266-271
- 328.** Grisaru D, Almog B, Levine C, Metser U, Fishman A, Lerman H, Lessing JB, Even-Sapir E. The iagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies. *Gynecol Oncol*.2004;94:680-684
- 329.** Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol*.2000;21:180-183
- 330.** Neese RE. Abnormal vaginal bleeding in perimenopausal women.*Am Fam Physician*.1989;40:185-192
- 331.** Johnson CA. Making sense of dysfunctional uterine bleeding.*Am Fam Physician*.1991;44:149-157
- 332.** Word B, Gravlee LC, Wideman GL. The fallacy of simple uterine curettage. *Obstet Gynecol* 1958;12:642-643

- 333.** Lerner HM. Lack of pre hysterectomy curettage as a diagnostic procedure. *AM J Obstet Gynecol* 1984;148:1055-1056
- 334.** Moller LMA, Berget A. Pre hysterectomy curettage in women with uterine fibromyomata is not worthwhile. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:374-376
- 335.** Emanuel MH, Wamsteker K, Lammes FB. Is dilatation and curettage obsolete for diagnosing intrauterine disorders in premenopausal patients with persistent abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:65-68
- 336.** Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Marelo F, Impedoro L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril* 2001;75:803-805
- 337.** Tantbirojn P, Triratanachat S, Trivijitsilp P, Niruthisard S. Comparison between adenocarcinoma in both endocervical and endometrial specimens from fractional curettage and pathologic findings in subsequent hysterectomy specimens. *J Med Assoc Thai*. 2008;91:1313-1317
- 338.** Qu Y, Wang L, Zhu H. Value of fractional curettage of pre hysterectomy in endometrial neoplasms. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2000;35:267-269
- 339.** Sydorak RM, Nijagal A, Albanese CT. Endoscopic techniques in fetal surgery. *Yonsei Med J* 2001;42:695-701
- 340.** Quintero RA, Johnson MP, Romero R, Smith C, Arias F, Guevara-Zuloaga F, Cotton DB, Evans MI. In-utero percutaneous cystoscopy in the management of fetal lower obstructive uropathy. *Lancet* 1995;346:537-540
- 341.** Quintero RA, Hume R, Smith C, Johnson MP, Cotton DB, Romero R, Evans MI. Percutaneous fetal cystoscopy and endoscopic fulguration of posterior urethral valves. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:206-209
- 342.** Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, Farrell JA, Howell LJ, Rosen MA, Sola A, Goldberg JD, Filly RA. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg* 1997;32:1637-1642
- 343.** Harrison MR, Albanese CT, Hawgood SB, Farmer DL, Farrell JA, Sandberg PL, Filly RA. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:730-733

- 344.** De Lia JE, Kuhlmann RS, Lopez KP. Treating previable twin-twin transfusion syndrome with fetoscopic laser surgery: outcomes following the learning curve. *J Perinat Med* 1999;27:61-67
- 345.** Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nikolaides K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:446-453
- 346.** Thilaganathan B, Gloeb DJ, Sairam S, Tekay A. Sonoendoscopic delineation of the placental vascular equator prior to selective fetoscopic laser ablation in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:226-229
- 347.** Paek BW, Jennings RW, Harrison MR, Filly RA, Tacy TA, Farmer DL, Albanese CT. Radiofrequency ablation of human fetal sacrococcygeal teratoma. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:503-507
- 348.** Langer JC, Harrison MR, Schmidt KG, Silverman NH, Flake AW, Slotnick RN, Anderson RL, Warsof SL, Dyson DC. Death due to high-output cardiac failure in fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 1990;25:1287-1291
- 349.** Hecher K, Hackeloer BJ. Intrauterine endoscopic laser surgery for fetal sacrococcygeal teratoma (letter). *Lancet* 1996;347:470
- 350.** Quintero RA, Morales WJ, Phillips J, Kalter CS, Angel JL. In utero lysis of amniotic bands *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:316-320
- 351.** Sutro CJ, Burman MS. Examination of pathologic tissue by filtered ultraviolet radiation. *Arch Pathol* 1933;16:346-349
- 352.** Mense SM, Zhang L. Heme: a versatile signaling molecule controlling the activities of diverse regulators from transcription factors to MAP kinases. *Cell Research* 2006;16:681-692
- 353.** Degen A, Gabrecht T, Wagnieres G, Caduff R, Imthurn B, Wyss P. Influence of the menstrual cycle on aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in the endometrium: in vivo study. *Lasers Surg Med* 2005;36:234-237
- 354.** Wyss P, Degen A, Caduff R, Hornung R, Haller U, Fehr M. Fluorescence hysteroscopy using 5-aminolevulinic: a descriptive study. *Lasers Surg Med* 2003;33:209-212

- 355.** Webber J, Kessel D, Fromm D. Side effects and photosensitization of human tissues after aminolevulinic acid. *J Surg Res* 1997;68:31-37
- 356.** Peng Q, Soler AM, Warloe T, Nesland JM. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: principles and experimental research. *Photochem Photobiol* 1997;65:235-251
- 357.** Regula J, MacRobert AJ, Gorchein A, Buonaccorsi GA, Thorpe TM, Spenceer GM, Hatfield AR, Bown SG. Photosensitization and photodynamic therapy of oesophageal, duodenal, and colorectal tumors using 5 aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX-a pilot study. *Gut* 1995;36:67-75
- 358.** Dougherty TJ, Cooper M, Mang TS. Cutaneous phototoxic occurrences in patients receiving photofrin. *Lasers Surg Med* 1990;10:485-488
- 359.** Castro M. Pharmacokinetic studies on protoporphyrin IX induced by 5-aminolevulinic acid and its esters in a three-dimensional lung tumor minin-organ culture model, 2005, Dissertation zum Erwerb des Doctorgrades der Humanbiologie an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, München-Deutschland
- 360.** Fotinos N, Campo MA, Popowycz F, Gurny R, Lange N. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application, and perspectives. *Photochem Photobiol* 2006;82:994-1015
- 361.** Fayez JA, Vogel MF. Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy. *Obstet Gynecol.*1991;78:660-665
- 362.** Plataniotis KN, Venetsanopoulos AN. *Color image processing and applications 2000*, Springer Verlag (pub), Berlin-Deutschland
- 363.** Grossberg MD, Nayar SK. Modelling the space of camera response functions. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.*2004;26:1272-1282
- 364.** Neofytou MS, Tanos V, Pattichis MS, Pattichis CS, Kyriacou EC, Koutsouris DD. A standardised protocol for texture feature analysis of endoscopic images in gynecological cancer. *Biomed Eng Online.* 2007;6:44
- 365.** Neofytou MS, Tanos V, Pattichis MS, Kyriacou EC, Pattichis CS, Schizas CN. Color Multiscale texture classification of hysteroscopy images of the endometrium. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*2008;2008:1226-1229

- 366.** Maxwell JC. A Treatise on Electricity and Magnetism, Clarendon press publishers, Cambridge-England
- 367.** Planck M. On the law of distribution of energy in the normal spectrum. Annalen der Physik 1901;4:553
- 368.** Halliday D, Resnick R. The nature and propagation of light, Physics, part 2, 3<sup>rd</sup> ed. New York: ohn Wiley & Sons, 1978:918-937
- 369.** Perlick V. Gravitational Lensing from a Spacetime Perspective. Living Rev. Relativity, 2004;7, 9http: // www.livingreviews.org/lrr-2004-9
- 370.** Ανάκλαση, Διάθλαση και Πόλωση, σελ 357-358, από: Physics 2<sup>nd</sup> edition-expanded, HC Ohanian (ed), μτφ/επιμέλεια Α. Φίλιππα, εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα 1991
- 371.** Χατζηστεφάνου Κ. Πρίσματα. Μαθήματα ΕΟΕ, Α' Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα 2010
- 372.** Στρατής ΙΑ, Θεμελής ΔΓ, Ζαχαριάδης ΓΑ, Ανθεμίδης ΑΝ, Οικονόμου ΑΣ. Ενόργανη Χημική Ανάλυση ΙΙ, 2004'4, Εκδόσεις Ζήτη, Θεσσαλονίκη-Ελλάδα
- 373.** Prasad PN. Fundamentals of light and matter (ch 2), from: Introduction to biophotonics, Prasad PN (ed), J Wiley & Sons publishers, 2003
- 374.** Wang LV, Wu HI. Introduction, 2007;1-2, In: Biomedical optics; principles and imaging, J Wiley & Sons (pubs), Hoboken-USA
- 375.** LD Broglie. Recherches sur la theorie des quanda. 1924, PhD Thesis, Paris-France
- 376.** Heisenberg W. Uber quanten theoretische umdentung kinematischer und mechanischer beziehungen. Zeitschrift fur Physik 1925;33:879-893
- 377.** Raven PH, Evert RF, Eichhorn SE. Biology of plants 1986;1, 4th ed, Worth Publishers (pub), New York-USA
- 378.** Cheong WF, Prahl SA, Welch. A review of the optical properties of biological tissues. IEEE J Quantum Electron 1990;26:2166-2185

- 379.** Georgiou N. Development of a fast, high throughput hyperspectral hysteroscope. Technical and Clinical Evaluation. 2010;2:20-21, Master' Thesis, Department of Electronics and Computer Engineering, Technical Univeristy of Crete, Chania-Greece
- 380.** Ζώη ΔΣ, Ρουmeliώτης Γ, Κεκάτος Β, Μπερμπερίδης Κ. Συστήματα μετάδοσης πληροφορίας Α' Μέρος, Τμήμα Μηχανικών Η/Υ & Πληροφορικής, 2008;1:17, Πολυτεχνείο Πάτρας, Πάτρα-Ελλάδα
- 381.** Bruls WAG, van der Leun JC. Forward scattering properties of human epidermal layers. Photochem Photobiol 1984;40(2):231-242
- 382.** Fine I, Loewinger E, Weinreb A, Weinberger D. Optical properties of the sclera. Phys Med Biol 1985;30:565-571
- 383.** Wilksch PA, Jacka F, Blake AJ. Studies of light propagation through tissue. Doiron DR, Gomer CJ, eds. Porphyrin localization and treatment of tumors. New York: AR Liss, Inc, 1984:149-161
- 384.** Arnfield MR, Tulip J, McPhee MS. Optical propagation in tissue with anisotropic scattering. IEEE Trans Biomed Eng 1988;35:372-381
- 385.** Bolin FP, Preuss LE, Cain BW. A comparison of spectral transmittance for several mammalian tissues: effects at PRT frequencies. Doiron DR, Gomer CJ, eds. Porphyrin localization and treatment of tumors. New York: AR Liss Inc, 1984:211-225
- 386.** Wilson BC, Jeeves WP, Lowe DM, Adam GA. Light propagation in animal tissues in the wavelength range 375-825 nanometers. Doiron DR, Gomer CJ, eds. Porphyrin localization and treatment of tumors. New York: AR Liss, Inc, 1984:117-132
- 387.** Wilson BC, Jeeves WP, Lowe DM. *In vivo* and *post mortem* measurements of the attenuation spectra of light in mammalian tissues. Photochem Photobiol 1985;42:153-162
- 388.** Αβραμόπουλος Η, Μη γραμμικά φαινόμενα ΙΙ, από: Φωτονική Τεχνολογία για τηλεπικοινωνίες, μάθημα στη Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών & Μηχανικών Η/Υ, ΕΜΠ 2010
- 389.** Βογιατζής Γ, Γιαννόπουλος Σ, Παπαθεοδώρου Γ. Εισαγωγή στη φασματοσκοπία Raman, 1999;1:1, από: Στοιχεία φασματοσκοπίας Raman, Ίδρυμα Τεχνολογίας & Έρευνας,



Ερευνητικό Ινστιτούτο Χημικής Μηχανικής και Χημικών Διεργασιών Υψηλής Θερμοκρασίας & Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα-Ελλάδα

**390.** Γιαννακόπουλος Γ. Υπολογιστική αντιμετώπιση του αντίστροφου προβλήματος στη φασματοσκοπία φθορισμού, 2010;2:22, Διπλωματική Εργασία, ΕΜΠ-Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Αθήνα-Ελλάδα

**391.** Jobsis FF. Non invasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen insufficiency and circulatory parameters. Science 1977;198:1264-1267

**392.** Beer A. Determination of the absorption of red light in colored liquids. Annalen der Physik und Chemie 1852;86:78-88

**393.** Wen J, Arakawa T, Philo JS. Size-exclusion chromatography with on-line light-scattering, absorbance, and refractive index detectors for studying proteins and their interactions. Anal Biochem 1996;240:155-166

**394.** Mardanian SS, Srkisova EG. Interaction of flavin adenine dinucleotide and tryptophan NADPH-adrenodoxin reductase complexed with adrenodoxin. Biofizika 1995;40:23-29

**395.** Τσολάκη Ε. Ποσοτική χαρτογράφηση χρωμοφόρων δέρματος με δεδομένα φασματικής απεικόνισης, 2010;2:18, Διπλωματική εργασία, Τμήμα Ηλεκτρονικών Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών Πολυτεχνείου Κρήτης, Χανιά-Ελλάδα

**396.** Bolin FP, Preuss LE, Taylor RC, Ference RJ. Refractive index of some mammalian tissues using a fiber optic cladding method. Appl Opt 1989;28:2297-2303

**397.** Wu J. Photon migration in turbid media, 1992, Thesis-Massachusetts Institute of Technology, Massachusetts-USA

**398.** Guyton A. Η παραγωγή υγρών από τους νεφρούς: η αιμάτωση των νεφρών, η σπειραματική διήθηση και η κάθαρσή τους, 1992;26:372, από: «Ιατρική Φυσιολογία», 8<sup>η</sup> έκδοση-τόμος Α', Χατζημηνάς Ι, Μολυβδάς Π, Παπαφίλης Αν (εκδότες), επιστημονικές εκδόσεις «Γ. Παρισιάνος», Αθήνα-Ελλάδα

**399.** Allison R, Moghissi K, Downie G, Dixon K. Photodynamic therapy (PDT) for lung cancer.. Photodiagnosis Photodyn Ther 2011;8:231-239. Review

- 400.** Yavari N, Andersson-Engels S, Segersten U, Malmstrom PU. An overview on preclinical and clinical experiences with photodynamic therapy for bladder cancer. *Can J Urol* 2011;18:5778-5886. Review
- 401.** Lyon JP, Moreira LM, de Moraes PC, dos Santos FV, de Resende MA. Photodynamic therapy for pathogenic fungi. *Mycoses* 2011;54:e265-271.doi:10.1111/j.1439-0507.2010.01966.x. Review
- 402.** Boulnois JL. Photophysical processes in recent medical laser developments: a review. *Lasers in Medical Science* 1986;1:47-66
- 403.** Balas C, Pappas C, Eptropou G. Multi/Hyper-Spectral Imaging. In: *Handbook of Biomedical Optics*
- 404.** Ballas C. Review of biomedical optical imaging-a powerful, non-invasive, non-ionizing technology for improving *in vivo* diagnosis. *Med Sci Technol* 2009;20:104020
- 405.** Dzerek R, Guillaud M, Colier T, Boiko I, Malpica A, MacAullay C, Follen M, Richards-Kortum R. Light scattering from cervical cells throughout neoplastic progression: influence of nuclear morphology, DNA content, and chromatin texture. *J Biomed Opt.* 2003;8:7-16
- 406.** Heppner KL, Matrisian LM, Jensen RA, Rodgers WH. Expression of most matrix metalloproteinase family members in breast cancer represents a tumor-induced host response. *Am J Pathol.*1996;149:273-282
- 407.** Koenig F, Larne R, Enquist H, McGovern FJ, Schomacker KT, Kollias N, Deutsch TF. Spectroscopic measurements of diffuse reflectance for enhanced detection of bladder carcinoma. *Urology* 1998;51:342-345
- 408.** Zonios G, Perelman LT, Backman V, Manoharan R, Fitzmaurice MJ, Van Dam J, Feld MS. Diffuse reflectance spectroscopy of human adenomatous colon polyps *in vivo*. *Appl Opt* 1999;38:6628-6637
- 409.** Bard MP, Amelink A, Skurichina M, den Bakker M, Burgers SA, van Meerbeeck JP, Duin RP, Aerts JG, Hoogsteden HC, Sternborg HJ. Improving the specificity of fluorescence bronchoscopy for the analysis of neoplastic lesions of the bronchial tree by combination with optical spectroscopy: preliminary communication. *Lung Cancer* 2005;47:41-47

- 410.** Garcia-Uribe A, Kehtarnavaz N, Marquez G, Prieto V, Duvic M, Wang LV. Skin cancer detection by spectroscopic oblique-incidence reflectometry: classification and physiological origins. *Appl Opt* 2004;43:2643-2650
- 411.** Georgakoudi I, Jacobson BC, Van Dam J, Backman V, Wallace MB, Muller MG, Zhang Q, Badizadegan K, Sun D, Thomas GA, Perelman LT, Feld MS. Fluorescence, reflectance, and light-scattering spectroscopy for evaluating dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2001;120:1620-1629
- 412.** Andersson-Engels S, Johansson J, Stenram U, Svanberg K, Svanberg S. Malignant tumor and atherosclerotic plaque diagnosis using laser induced fluorescence. *IEEE J Quantum Electron* 1990;26:2207-2217
- 413.** Andersson-Engels S, Wilson BC. *In vivo* fluorescence in clinical oncology: fundamentals and practical issues. *J Cell Pharmacol* 1992;3:66-79
- 414.** Bigio IL, Mourant JR. Ultraviolet and visible spectroscopies for tissue diagnostics: fluorescence spectroscopy and elasting-scattering spectroscopy. *Phys Me Biol* 1996;42:803-814
- 415.** Ramanujam N. Fluorescence spectroscopy *in vivo*. 2000;20-56, In: *Encyclopedia of Analytical Chemistry* Myers RA (ed), Wiley, New York-USA
- 416.** Keijzer M, Richards-Kortum R, Jacques SL, Feld MS. Fluorescence spectroscopy of turbid media: autofluorescence of the human aorta. *Appl Opt* 1989;28:4286-4292
- 417.** Balas C, Dimoka A, Orfanoudaki E, Koumantakis E. In vivo assessment of acetic acid-cervical tissue interaction using quantitative imaging of back-scattered light: its potential usefor the in vivo cervical cancer detection grading and mapping. *Proc SPIE-Opt Biopsies Microsc Tech* 1998;3568:31-37
- 418.** Soutter WP, Diakomanolis E, Lyons D, Ghaem-Maghai S, Ajala T, Haidopoulos D, Doumplis D, Kalpaktsoglou C, Sakellaropoulos G, Soliman S, Perryman K, Hird V, Buckley CH, Pavlakis K, Markaki S, Dina R, Healy V, Balas C, Dynamic spectral imaging-improving colposcopy. *Clin Cancer Res* 2009;15:1814-1820
- 419.** Stefanaki M, Tosca AD, Themelis GC, Vazgiouraki EM, Dokianakis DN, Panayiotidis JG, Spandidos DA, Balas C. *In vivo* detection of human papilloma virus-induced lesions of

anogenital area after application of acetic acid: a novel and accurate approach to a trivial method. *J Photochem Photobiol* 2001;B65:115-121

**420.** Balas C, Themelis GC, Prokopakis EP, Orfanoudaki I, Koumantakis E, Helidonis ES. *In vivo* detection and staging of epithelial dysplasias and malignancies based on the quantitative assessment of acetic acid-tissue interaction kinetics. *J Photochem Photobiol* 1999;B53:153-157

**421.** Tuchin V. *Tissue Optics: Light Scattering methods and instruments for medical diagnosis* 2<sup>nd</sup> ed, New Age International (pub), Bellingham-USA

**422.** [www.fujinon.de/en/medical-products](http://www.fujinon.de/en/medical-products)

**423.** Gupta T, Ibrahim M, Deviere J, Van Gossum A. Evaluation of Fujinon intelligent chromo endoscopy-assisted capsule endoscopy in patients with obscure gastroenterology bleeding. *World J Gastroenterol* 2011;17:4590-4595

**424.** Kucuk T, Deveci S. "Chromohysteroscopy" for evaluation of endometrium in recurrent miscarriage. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008;35:133-136

**425.** Curvers WL, Singh R, Wallace MB, Song LM, Ragnauth K, Wolfsen HC, ten Kate FJ, Fockens P, Bergman JJ. Identification of predictive factors for early neoplasia in Barrett's oesophagus after autofluorescence imaging: a stepwise multicenter structured assessment. *Gastrointest Endosc* 2009;70:9-17

**426.** Kisu I, Banno K, Kobayashi Y, Ono A, Masuda K, Ueki A, Nomura H, Hirasawa A, Abe T, Kouyama K, Susumu N, Aoki D. Narrow band imaging hysteroscopy: a comparative study using randomized video images. *Int J Oncol* 2011;39:1057-1062

**427.** Ercan CM, Ozturk M, Dede M, Coksuer H, Karasahin KE, Yenen MC. Narrow band imaging hysteroscopy: a new diagnostic technique in recurrent IVF failure? *Arch Gynecol Obstet* 2011;283S1:135-136

**428.** Cicinelli E, Tinelli R, Colafoglio G, Pastore A, Mastrolia S, Lepera A, Clevin L. Reliability of narrow-band imaging (NBI) hysteroscopy: a comparative study. *Fertil Steril* 2010;94:2303-2307

**429.** [www.pentaxmedical.com](http://www.pentaxmedical.com)

430. [www.maunakeatech.com](http://www.maunakeatech.com)

431. Ussui VM, Wallace MB. Confocal endomicroscopy of colorectal polyps. *Gastroenterol Res Pract* 2012;545679, epub 2012

432. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:313-321

433. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993;12:1293-1316

434. Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ* 2001;323:157-162

435. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58:982-990

436. Rutter M, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med* 2001;20:2865-2884

437. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and presenting results, In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (eds), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration, 2010, <http://srdta.cochrane.org>

438. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics* 2007;8:239-251

439. [www.oceanoptics.com/products/usb4000.asp](http://www.oceanoptics.com/products/usb4000.asp)

440. [www.macbeth.film.bigbestmovie.com/macbethcolorchecker](http://www.macbeth.film.bigbestmovie.com/macbethcolorchecker)

441. Cooper NA, Smith P, Khan KS, Clark TJ. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy: a systematic review of the effect on pain. *BJOG* 2010;117:532-539

442. Tsimpanakos I, Gkoutzioulis A, Moustafa M, Mohamed M, Magos A. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy: a systematic review of the effect on pain. *BJOG* 2010;117:1163-1164
443. Corson SL. Hysteroscopic diagnosis and operative therapy of submucous myoma. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:739-755
444. Bettocchi S. New era of office hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3(4, Supplement):S4
445. Mbatsogo BA, LE Bouedec G, Michy T, Bourdel N, Fouilloux G, Dauplat J. Endometrial cancers arising in polyps associated with tamoxifen use. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:975-979
446. Ozturk E, Ugur MG, Balat O, Kutlar I, Dikensoy E, Cebesoy B. An analysis of hysteroscopy experience over a seven-year period. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010;37:150-151
447. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertile Steril* 2007;88:255-271
448. Lasmar RB, Barrozo PR, de Oliveira MA, Coutinho ES, Dias R. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:409-412
449. [www.figo.org](http://www.figo.org)
450. Manual of hysteroscopy. Diagnostic, operative and office hysteroscopy. 1st ed, 2011, Mencaglia L, Albuquerque Neto LC, Alvarez AA (eds), Endo Press (pubs), Tuttlingen-Germany
451. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings, a practical approach, 2<sup>nd</sup> ed, 2004, Mazur MT, Kurman RJ (eds), Springer (pubs), New York-USA

