

Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine*

Organo Ufficiale di Educazione Continua in Medicina della Società Italiana di Andrologia

Già Giornale Italiano di Andrologia, fondato nel 1994 da G. Fabrizio Menchini Fabris

www.andrologiaitaliana.it

Direttori Scientifici / Editors in Chief

Edoardo S. Pescatori (Modena), Paolo Turchi (Prato)

Direttore Responsabile / Managing Editor

Vincenzo Gentile (Roma)

Board Editoriale / Editorial Board

Antonio Aversa (Roma)

Mauro Costa (Genova)

Giorgio Franco (Roma)

Ignacio Moncada Ibarren (Madrid)

Furio Pirozzi Farina (Sassari)

Andrea Salonia (Milano)

Collaborazione Editoriale / Editorial Assistant

Paolo Rossi (Pisa)

Consulenza Statistica / Statistical Advisor

Elena Ricci (Milano)

Copyright

SIAS S.r.l. • via Luigi Bellotti Bon 10 • 00197 Roma

Ufficio Editoriale / Editorial Office

Stefano Fabbri • Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa

Tel. 050 3130237 • Fax 050 3130300

sfabbri@pacinieditore.it

Editore / Publisher

Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

Pacini.Editore@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it



PACINIeditore
MEDICINA

Informazioni per gli Autori, comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – è l'organo ufficiale di formazione della Società Italiana di Andrologia, che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori redatti in forma di editoriali, articoli originali, articoli di aggiornamento, articoli finalizzati alla formazione in tema di *evidence-based medicine*, casi clinici, lettere al Direttore. Ogni contributo in linea con le norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche viene sottoposto a processo di *peer-review* in doppio cieco, ed è valutato alla luce delle più recenti linee guida – *Consensus Conferences* internazionali. L'accettazione per pubblicazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste dai *reviewers* ed al parere conclusivo dei Direttori.

Le seguenti indicazioni sono state redatte secondo gli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

Invio dei manoscritti

L'invio può essere effettuato per posta elettronica all'indirizzo icastelli@pacinieditore.it (modalità preferita) o per posta al seguente indirizzo: **Lucia Castelli, redazione del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)** (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300). Nella lettera di accompagnamento dell'articolo, firmata da tutti gli Autori, deve essere specificato che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

In caso di sperimentazioni su umani, gli Autori devono attestare che tali sperimentazioni sono state svolte secondo i principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1983); gli Autori sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Per studi su cavie animali, gli Autori sono invitati a dichiarare che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali. Inoltre tutti i lavori devono contenere in allegato la seguente dichiarazione sottoscritta dagli Autori: "I sottoscritti autori del lavoro ... trasferiscono, nel caso della pubblicazione nel Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, tutti i diritti d'Autore all'Editore e garantiscono l'originalità del contenuto e la non contemporanea valutazione del lavoro presso altre Riviste".

Conflitto di interessi

Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. *Questa dichiarazione verrà trattata dai Direttori come una informazione riservata.* I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Responsabilità dei testi pubblicati

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo.

Esame dei manoscritti

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo dei Direttori scientifici. Gli Autori verranno informati dell'eventuale accettazione o meno dei manoscritti entro 60 giorni, salvo eventuali imprevedibili ritardi. Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 72 ore dal ricevimento) delle sole prime bozze del lavoro. Le eventuali modifiche e correzioni devono essere ridotte al minimo e apportate esclusivamente sulle bozze di stampa. Un

modulo per la richiesta ed il pagamento degli estratti verrà inviato unitamente alle bozze a cura dell'Editore.

Preparazione dei manoscritti

Il testo deve essere scritto preferibilmente con il programma Microsoft Word versione 6.0 o successive oppure salvato in formato .rtf (Rich Text Format) con interlinea 2, margine di 2,5 cm, 25 righe per pagina, carattere Times, corpo 12. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark Xpress. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...).

Le immagini devono essere salvate in uno dei seguenti formati: JPEG-GIF compliant (.jpg); Power Point (.ppt); Tagged Image File (.tif). I supporti devono essere etichettati con il nome del primo autore, il titolo del lavoro, il nome e la versione del programma utilizzato.

Nel caso di invio per posta, gli articoli in versione cartacea devono essere accompagnati dal relativo dischetto (3 1/2" in formato MS-DOS, Windows o Macintosh) o CD su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i. Ogni file deve obbligatoriamente essere accompagnato dalla relativa copia cartacea.

Norme generali per gli Autori

Il testo deve essere in lingua italiana o inglese. Qualora in italiano, gli Autori dovranno comunque fornire traduzione in Inglese di: titolo del lavoro, parole chiave, riassunto, didascalie delle tabelle e delle figure, delle domande di valutazione e delle relative risposte. Nel testo dell'elaborato non deve essere compreso il nome di nessuno degli Autori, né dell'Istituto di appartenenza, per permettere un processo di *peer revision* con modalità che permettano una valutazione da parte dei revisori senza conoscere l'identità degli Autori (revisione in doppio cieco).

Nella *prima pagina* devono comparire: il titolo, in italiano ed inglese; il nome per esteso e il cognome degli Autori e l'istituto o ente di appartenenza; le parole chiave, in italiano ed inglese (una lista di 3-10 parole chiave, conformi alle norme dell'*Index Medicus*) ai fini di un inserimento negli elenchi delle banche dati internazionali; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio della Direzione); il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Nella *seconda pagina* comparirà il riassunto (breve, non deve superare le 250 parole, ed adeguato all'estensione del testo) in Italiano ed Inglese (*summary*). Il riassunto, che, non dovrà essere semplicemente descrittivo, bensì indicare con precisione lo scopo dello studio, i principali risultati, riportando, se possibile i dati specifici, ed infine le conclusioni essenziali, secondo il seguente schema: Premessa, Scopo, Metodi, Risultati, Conclusioni. Si richiede di utilizzare solamente le abbreviazioni riconosciute a livello internazionale. Nella sezione Scopo va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio, il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco ...), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Conclusioni va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

A seguire il testo che potrà essere scritto in italiano o in inglese e suddiviso nelle seguenti sezioni: Introduzione, Metodi, Risultati e Discussione. Le note esplicative, i ringraziamenti, la bibliografia, le

legende e le tabelle dovranno essere riportate nelle ultime pagine su fogli separati, con i testi dattiloscritti come sopra.

La *bibliografia* va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su *Index Medicus*.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Capitoli di libri o Atti di Congressi:

Milla PJ. *Electrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd 1994, p. 379-96.

- Le *unità di misura*. Tutte le misurazioni dovranno essere espresse in unità SI (*Système International*), riportando eventualmente di seguito, tra parentesi i medesimi dati in unità convenzionali.
- Le *abbreviazioni*. Ad eccezione che per le unità di misura riconosciute, le abbreviazioni sono sconsigliate. La prima comparsa di una abbreviazione deve sempre essere preceduta dal termine completo che la stessa sostituisce.
- I *nomi di farmaci*. Si deve impiegare il nome generico. Se gli autori lo desiderano il nome commerciale può essere indicato in calce.
- I *permessi*. Il materiale desunto da altre fonti dovrà sempre essere accompagnato dal permesso scritto sia dell'Autore che dell'Editore per la riproduzione sulla rivista.
- Il *Copyright*. La rivista è protetta da copyright. Una dichiarazione per il trasferimento alla rivista dei diritti d'autore, verrà apposta tramite timbro, sulle prime bozze di stampa e dovrà essere firmata dall'autore.
- I *ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio*, vanno citati al termine della bibliografia.
- Le *note*, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.
- I *termini matematici*, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.
- Le *Tabelle* devono essere pienamente comprensibili e completare il testo, evitando ripetizioni dello stesso. Devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana e contraddistinte da una didascalia precisa (in italiano e in inglese) riprodotte con interlinea 2 su fogli separati. Si consiglia di compilare le tabelle con un numero di colonne compreso fra 6 e 12. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ ...
- Le *Figure*, per gli invii per posta, vanno riprodotte in foto. I grafici e i disegni possono essere in fotocopia purché di buona qualità. Le figure devono essere numerate e devono riportare sul retro, su un'apposita etichetta, il nome dell'Autore, il titolo dell'articolo, il verso (alto). Ogni figura dovrà essere corredata da didascalia in italiano e inglese. Gli Autori sono invitati ad inviare le illustrazioni su dischetto, secondo le seguenti norme: salvare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 3 1/2", Iomega Zip o CD. Inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, oppure in formato JPEG. Inserire nel nome del file un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps; .jpeg; .ppt).
- Le *domande*: per il numero di domande da allegare si faccia riferimento alla sezione delle norme specifiche per le singole rubriche.

Norme specifiche per le singole rubriche

1. *Editoriali*: sono intesi come brevi considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità o di commento ad articoli originali, in lingua ita-

liana o inglese, sollecitati dai Direttori o dai componenti il Comitato di redazione. È omesso il riassunto.

2. *Articoli originali*: comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Nell'ottica del carattere educativo della rivista, anche gli articoli originali devono dedicare una parte significativa delle sezioni "Introduzione" e "Discussione" allo stato dell'arte dell'argomento. Devono anche essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto). È prevista la seguente strutturazione: introduzione, materiale e metodi, risultati, discussione e conclusioni. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte comprese iconografia, bibliografia e riassunto (che deve essere strutturato, max. 250 parole, v. "Norme generali per gli Autori"). Legenda di tabelle e figure a parte.
3. *Articoli di aggiornamento*: possono anche essere commissionate dai Direttori. Di regola non devono superare le 20 pagine dattiloscritte, comprese tabelle, figure e voci bibliografiche. Legenda di tabelle e figure sono a parte. Il riassunto deve essere di max 200 parole. Devono essere allegati 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
4. *Articoli finalizzati alla formazione in tema di Evidence-Based Medicine*: in genere vengono commissionati dai Direttori. Sono da allegare 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
5. *Casi clinici*: il caso clinico dovrebbe essere di interesse generale ed illustrare l'applicazione di recenti Linee Guida internazionali al caso in esame tenendo conto delle indicazioni riportate nella letteratura scientifica per quanto attiene diagnosi, prognosi e terapia. Sono desiderabili casi clinici che descrivono le principali difficoltà che si incontrano nella pratica clinica o che hanno come oggetto problemi ancora irrisolti o inusuali nei processi decisionali che riguardano le patologie più comuni. Il caso clinico dovrebbe avere una lunghezza di circa tre pagine. Devono essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto).
6. *Lettere al Direttore*: possono far riferimento anche ad articoli già pubblicati. In questo caso la lettera verrà preventivamente inviata agli Autori dell'articolo e l'eventuale risposta degli stessi pubblicata in contemporanea. La loro estensione non dovrebbe superare le due pagine dattiloscritte, precedute dal titolo.

Promemoria per gli Autori

Lettera di accompagnamento dell'articolo con dichiarazione di originalità e di cessione dei diritti all'editore e, se del caso, che gli Autori sono in possesso del consenso informato dei pazienti alla sperimentazione e/o alla riproduzione delle immagini.

Titolo, parole chiave, riassunto e didascalie in italiano e in inglese.

Invio preferenziale per e-mail all'indirizzo Pacini.Editore@pacineditore.it

Gli **estratti** sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI).

Abbonamenti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva è trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i non Soci sono i seguenti: Italia 61; estero 71. Questo fascicolo 21.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI)
Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300
abbonamenti@pacineditore.it • <http://www.pacineditore.it>

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. – Aprile 2007

Information for authors including editorial standards for the preparation of manuscripts

The *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva* – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – is the official journal of the Italian Society of Andrology in the field of Medical Education. It publishes both in Italian and English, contributions in the form of editorials, updates, original articles, Evidence-based Medicine articles, case reports, letters to the Editor.

Each contribution undergoes a double-blind peer-reviewing process and is evaluated on the basis of the most recent Guidelines and International Consensus Conferences.

The eventual acceptance of articles for publication is conditional upon the implementation of any changes requested by reviewers, and the final decision of the Editor.

Authors will be informed about acceptance of the manuscript within 60 days; they will be given 72 hours for proof-correction (only a set of proofs will be sent to Authors): corrections should be reduced to the minimum and must be made directly on the received proofs. A form for reprints order and payment will be sent together with the proofs.

Manuscripts submission

The manuscript to be submitted for publication should be sent by regular mail or E-mail (preferred way) to:

Lucia Castelli, Editorial Office – Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300)

E-mail: lcastelli@pacineditore.it

A separate covering letter, signed by every Author, must state that the material submitted has not been previously published, and is not under consideration (in whole or in part) elsewhere, and that it is conform with the regulations currently in force regarding research ethics. If an experiment on humans is described, a statement must be included that the work was performed in accordance with the principles of the 1983 Declaration of Helsinki. The Authors are solely responsible for the statements made in their paper, and must state that they have obtained the informed consent of patients for their participation in the experiments and for the reproduction of photographs. For studies performed on laboratory animals, the authors must state that the relevant national laws or institutional guidelines have been adhered to.

All papers should also include a separate covering letter undersigned by all Authors stating that, if and when the manuscript is accepted for publication, the authors hand over the transferable copyrights of the accepted manuscript to the publisher; and that the manuscript or parts thereof will thus not be published elsewhere, in any language, without the consent of the copyright holder. Copyrights include, without spatial or time limitation, the mechanical, electronic and visual reproduction and distribution; electronic storage and retrieval; and all other forms of electronic publication or any other types of publication including all subsidiary rights.

Conflict of Interests

In the letter accompanying the article, Authors must declare if they got funds, or other forms of personal or institutional financing – or even if they are under contract – from Companies whose products are mentioned in the article. *This declaration will be treated by the Editor as confidential, and will not be sent to the referees.* Accepted works will be published accompanied by a suitable declaration, stating the source and nature of the financing.

The following indications are based on the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

Manuscript preparation

The text must be typewritten in either Italian or English. Word 6.0 or following versions are preferred (save files in DOC or .RTF format, 25 lines per page, double line spacing and 2,5 cm margins, font Times 12). Do not use desktop publishing programmes such as Aldus Pagemaker, Quark X-Press or Publisher. Retain from complex formatting.

Picture should be submitted as separate files from text files, on separate diskettes or cartridges. 3 1/2 diskettes, Iomega Zip, and CDs can be submitted. Submit only TIFF, JPEG or PPT files, with a minimum resolution of 300 dpi and 10 x 15 cm format.

Figures in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.

Diskettes/CDs containing texts and/or figures should be labelled with the last name of the first author, an abbreviated title of the manuscript, computer type, word processing programme and version, and file name(s) of the document(s).

A typewritten copy must always be included.

General instructions for Authors

Text must be written in Italian or English. If the text is in Italian, Authors should provide the English translation of:

- title;
- key words;
- an abstract;
- captions and legends for all tables and figures;
- questions and answers for the education section.

No name of Authors or Institutions should appear in the text in order to have a full double-blind peer-reviewing process.

On the *first page* of the manuscript should appear:

- title (in Italian and English);
- full name of Authors;
- institute or organisation to which each author is affiliated;
- a set of key-words (from 3 to 10, conforming to the *Index Medicus* rules);
- the category under which the authors intend the work to be published (although the final decision here rests with the Editor);
- the *name, mailing address, and telephone and fax numbers* of the author to whom correspondence and the galley proofs should be sent.

The *second page* should contain the abstract (concise, less than 250 words) in Italian and English: the abstract must be subdivided into the following sections: Background, Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s). In the Aim section, the aim (or the aims) of the work must be clearly summarised (i.e., the hypothesis the Authors want to verify); in the Method(s) section, the Authors must report the context of the study, the number and the kind of subjects under analysis, the kind of treatment and of statistical analysis used. In the Results section are reported the results of the study and of the statistical analysis. In the Conclusions section is reported the significance of the results with regard to clinical implications.

Authors are asked to use only abbreviations internationally accepted.

The following pages should contain the text written in Italian or English: the text must be subdivided into the following sections: Introduction, Method(s), Results, Discussion.

At the end of the text should appear the *bibliography*, the legends to the tables and figures.

The bibliography must be limited to the most essential and relevant references, identified in the text by Arabic numbers and listed at the end of the manuscript in the order in which they are cited. The format of the

references in the bibliography section should conform with the examples provided in N Engl J Med 1997;336:309-15. The first six Authors must be indicated, followed by et al. Journals should be cited according to the abbreviations reported on Index Medicus.

Examples of the correct format for bibliographic citations:

Journal/articles:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Books:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Chapters from books or material from conference proceedings:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd 1994:379-96.

- All *units of measurement* should be reported in the metric system in the terms of the International System of Units (SI), reporting in parentheses, if necessary, the same data in conventional units.
- *Abbreviations* should be avoided unless they are standard units of measurement. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.
- *Drugs* should be referred to by their chemical name; the commercial name should be used only when absolutely unavoidable (capitalizing the first letter of the product name).
- If a figure or a text has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. *Permissions* are required irrespective of authorship or publisher, except for documents in public domain.
- A statement for *copyright assignment* to the journal will be included in the proofs and must be signed by the Author.
- *Acknowledgements* and the citation of any grants or other forms of financial support should be provided after the bibliography.
- Notes to the text, indicated by asterisks or similar symbols, should appear at the bottom of the relevant page.
- *Mathematical terms* and formulae, abbreviations, and units of measure should conform to the standards set out in *Science* 1954;120:1078.
- *Tables* (in 3 copies) must be limited in number (the same data should not be presented twice, in both the text and tables), typewritten one to a page, and numbered consecutively with Roman numbers. In the text and legend of the tables, Authors must use, in the exact order, the following symbols: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ ...
- *Figures* in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.
- Please check the section devoted to specific instructions for the number of *questions* to provide.

Specific instructions for the various categories of papers

1. *Editorials* (written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board) are brief discussions of the general and practical aspects of topics of current interest. They should be written in Italian or English; no abstract is necessary.
2. *Original articles* represent reports of new and original work, or descriptions of a consolidated body of experience (even if not entirely original) in a given field. Due to the educational mission of the journal, original article should devote part of the Introduction and Discussion sections to the state-of-the-art on the subject. 3 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The text must be sub-divided into the following sections: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, and Conclusions. The text must not exceed 15 typewritten

pages, pictures, bibliography and summary included (legend of figures and tables apart). The abstract, must be less than 250 words and must be subdivided into the following sections: *Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s)* (see "General instructions for Authors").

3. *Update articles* may be submitted for consideration by authors, or may be written on the invitation of the Editor. They should not exceed 20 typewritten pages, including the bibliography, tables, and figures (but not including the legends). Abstract must be less than 200 words. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
4. *Evidence-based-medicine education articles*: written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
5. *Case reports* will be considered for publication only if they describe very rare cases or are of particular didactic interest. The presentation should include a clear exposition of the case and a discussion of the differential diagnosis. The text must be concise (less than three pages), and furnished with no more than 1 or 2 figures or tables, and with a few essential bibliographic references. 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold).
7. *Letters to the Editor* may address problems of current interest in the area of andrology, or may comment on articles that have recently appeared in the journal. In the latter case, the letter will be sent to the authors of the article in question and their eventual reply will be published together with the letter. Letters to the editor should be written in Italian, must not exceed 2 typewritten pages, and must be furnished with a title.
8. *Reviews of books*. The journal reserves the right to publish reviews (either unsolicited or written on the invitation of the Editor) of books. The text should be in Italian, and should not exceed 1 to 2 typewritten pages.

Memorandum for Authors

The Authors should send a letter accompanying their article containing a declaration to the effect that the work being submitted is original and that copyright is transferred to the publisher; moreover, if necessary, the Authors should state that informed consent on the part of the patients has been obtained for their participation in the experiments and/or for publication of photographs.

Title, key-words, summary, captions in Italian and English.

Preferably send article by e-mail to pacini.editore@pacinieditore.it

Authors are charged cost price for **off-prints**. Cheques and money orders should be sent to:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproducttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI),
Italy.**

Subscriptions

The Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproducttiva is published every three months. Subscriptions rates for non-members are the following: Italy 61; Abroad 71; Single issue 21.

Subscriptions form should be addressed to:

**Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproducttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI),
Italy – Tel. +39 050 313011 – Fax +39 050 3130300**

Indice

Editoriale

Editorial

1

Articoli originali

Original articles

Plicatura dell'albuginea vs. Nesbit nella correzione degli incurvamenti congeniti del pene.

Follow-up a lungo termine

Plication corporoplasty vs. Nesbit operation in the correction of congenital penile curvature.

A long term follow-up

G. Franco, A. Cavaliere, F. D'Amico, C. Leonardo, D. Mini, D. Dente, G. Del Vecchio, C. Laurenti

2

Neuroanatomia e neurofisiologia dell'iaculazione

Neuroanatomy and neurophysiology of ejaculation

F. Pirozzi Farina

11

Quando l'infertilità causa problemi sessuali: il ruolo dell'intervento sessuologico integrato

When infertility causes sexual problems: the role of a sexual integrated intervention

C. Basile Fasolo, C. Conversano, E. Lensi

23

Articoli di aggiornamento

Reviews

Le anomalie citogenetiche degli spermatozoi

Cytogenetic abnormalities in human sperm

C. Bottazzi, M. Costa

Commento editoriale e Replica

30

Rubriche

Lettere ai direttori

Letters to the Editors

41

Linee Guida

Guidelines

Linee guida: flogosi urogenitali e infertilità

46

Appunti di statistica

Statistics Notes

L'analisi della sopravvivenza. Prima parte

Survival analysis (I)

S. Cipriani, E. Ricci

55

Calendario Congressi

Congress Calendar

58

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari

62

Cari Lettori,

siamo giunti all'inizio del terzo anno di vita del GIMSeR, e ci auguriamo che possiate apprezzare la fedeltà del Giornale alle iniziali dichiarazioni di intenti: prodotto editoriale che abbracci a 360 gradi le tematiche della Medicina Sessuale e Riproduttiva, a forte taglio formativo e di aggiornamento.

Anche il primo numero del 2007 affronta un ampio ventaglio di tematiche andrologiche: da una puntualizzazione del ruolo della plicatura negli incurvamenti congeniti, testata *vs.* la tecnica originale di Nesbit, a una approfondita rivisitazione della neuroanatomia e neurofisiologia dell'eiaculazione, dove l'Autore propone la lettura dell'evento orgasmico in chiave psico-neuroendocrina, rispetto alla più comune chiave interpretativa psicosessuologica.

L'area fertilità è trattata da due contributi che ne affrontano due aspetti peculiari: le implicazioni psicosessuologiche che la diagnosi di infertilità può determinare all'interno della coppia, e lo stato dell'arte del-

la tecnica FISH per valutare la presenza di anomalie citogenetiche degli spermatozoi. Fa seguito a questo lavoro un interessante confronto sul tema tra un *Reviewer* e gli Autori.

La rubrica *Appunti di Statistica* introduce in questo numero l'argomento "Analisi della Sopravvivenza", che verrà continuato anche nel prossimo numero.

Inauguriamo poi con questo fascicolo la prevista rubrica di "Lettere ai Direttori", pubblicando con molto piacere due contributi che ci sono pervenuti, sull'auto-palpazione del testicolo e sull'indicazione al trattamento di flogosi urogenitali maschili nell'iter del trattamento dell'infertilità maschile. Quest'ultimo argomento ci ha indotti a rintracciare e pubblicare a termine volume le più recenti linee guida sul tema e ci auguriamo possa essere, oltre che di interesse per i lettori, anche di stimolo per contributi su un argomento così discusso.

Edoardo S. Pescatori, Paolo Turchi
Direttori Scientifici / *Editors in Chief*

Plicatura dell'albuginea vs. Nesbit nella correzione degli incurvamenti congeniti del pene. Follow-up a lungo termine

Plication corporoplasty vs. Nesbit operation in the correction of congenital penile curvature. A long term follow-up

G. FRANCO, A. CAVALIERE, F. D'AMICO, C. LEONARDO, D. MINI, D. DENTE,
G. DEL VECCHIO, C. LAURENTI

Dipartimento di Urologia "U. Bracci", Policlinico "Umberto I", Università di Roma "La Sapienza"

Parole chiave: Incurvamento congenito del pene, Corporoplastica, Plicatura albuginea, Intervento sec. Nesbit

Key words: *Congenital penile curvature, Plication corporoplasty, Nesbit technique*

Riassunto

Premessa e scopo dello studio. La corporoplastica per plicatura dell'albuginea è un intervento semplice e rapido ma, secondo alcuni Autori, più a rischio di recidiva rispetto ad altre tecniche. Scopo del lavoro è di valutare i risultati a lungo termine della tecnica di plicatura e di compararli a quelli della tecnica tradizionale di Nesbit.

Metodi. Su 62 pazienti sottoposti a corporoplastica di raddrizzamento per incurvamento congenito del pene dal 1988 al 2003, 31 hanno acconsentito ad una rivalutazione. Di questi, 19 avevano effettuato una plicatura dell'albuginea con punti introflettenti (gruppo A) e 12 una escissione di asole di albuginea secondo la tecnica originale di Nesbit (gruppo B). L'età media dei pazienti del gruppo A era di $21,2 \pm 5$ anni; quella del gruppo B $16,5 \pm 3,6$ anni. La deviazione era in 12 casi ventrale, in 11 casi laterale sin., ed in 8 casi mista. Tutti i pazienti sono stati rivalutati con questionario specifico, esame obiettivo ed autofotografia in erezione dopo un follow-up medio di 88 ± 35 mesi (range: 1-12 anni) nel gruppo A e 141 ± 41 mesi (range: 8-16 anni) nel gruppo B. È stato utilizzato il test di Student per l'analisi statistica.

Risultati. Una recidiva dell'incurvamento che ha richiesto un'ulteriore correzione chirurgica si è osservata in 3 casi del gruppo A (15%) ed in nessun caso del gruppo B ($p = 0,15$). In tutti e 3 i casi erano stati usati punti di sutura riassorbibili per la plicatura. Una minima, non significativa deviazione residua o recidiva è stata invece osservata in 6 casi del gruppo A (31,5%) ed in 6 casi del gruppo B (50%) ($p = 0,29$). La soddisfazione globale post-operatoria riferita da questi pazienti è stata comunque ottima. Non ci sono state ipercorrezioni in nessuno dei due gruppi. Una lieve riduzione della sensibilità è stata riportata in 7 pazienti del gruppo A (38%) ed in 9 pazienti del gruppo B (75%) ($p = 0,03$).

Conclusioni. La tecnica di plicatura dell'albuginea da noi proposta garantisce buoni risultati, sovrapponibili a quella di Nesbit, anche a lungo termine. È fondamentale, a nostro avviso, l'impiego di punti non riassorbibili e consigliabile la cruentazione della superficie dell'albuginea da plicare.

Summary

Background and objectives. *Corporoplication for penile curvature is a simple technique although, according to some Authors, more at risk of recurrence than tunica albuginea excision techniques, particularly on the long term. Aim of the study is to evaluate the long-term results of tunica albuginea plication in patients with congenital curvature of the penis and to compare them with those obtained with the Nesbit technique.*

Methods. *Overall, 62 patients underwent surgical correction of congenital curvature of the penis from 1988 to 2003 at our Institution. Of these, only 31 consented to be re-evaluated. 19 patients had plication corporoplasty by means of one or more double crossed introflecting stitches (group A) while 12 patients had a traditional Nesbit technique with excision of small parts of the tunica albuginea (group B). Mean age of patients at surgery was: 21 ± 5 years in group A and 16 ± 3 in group B. All patients were re-evaluated with physical examination, a specific questionnaire and self-photography on erection after a mean follow-up of 88 months in group A and 141 months in group B. Student test was employed for statistical analysis.*

Results. *A total of 3 recurrences of curvature were observed in group A 1-3 months after surgery, which required surgical correction. In all three patients, reabsorbable sutures had been employed for albuginea plication. No recurrences were observed in group B ($p = 0.15$). A minimal persistent deviation was present in 6 patients in group A (31%) and in 6 patients in group B (50%) ($p = 0.29$). However, these patients always reported optimal satisfaction. No hypercorrections were observed in either group. A minimal hyposenitivity of glans and prepuce was reported in 7 patients in group A (38%) and 9 patients in group B (75%) ($p = 0.03$).*

Conclusions. *Plication corporoplasty yields good and stable results when compared to the Nesbit technique provided that unabsorbable sutures are used and albuginea cruentation is performed.*

Introduzione

L'incurvamento congenito del pene è un'anomalia relativamente frequente, in particolare se si considerano anche le lievi deviazioni peniene. Alcuni studi non recenti stimano una prevalenza di incurvamenti significativi nel 3-5% nella popolazione generale¹. Molta enfasi veniva in passato data all'associazione tra incurvamento congenito del pene ed ipospadia, mentre oggi si ritiene che la maggior parte delle deviazioni peniene non sia secondaria ad alterazioni congenite dell'uretra e dei tessuti periuretrali ma ad anomalo sviluppo della tunica albuginea dei corpi cavernosi². Anche in caso di ipospadia con griposi l'esperienza degli urologi pediatri nella chirurgia correttiva della malformazione ha dimostrato come molto spesso, dopo un completo distacco dell'uretra, i corpi cavernosi mantengano una curvatura più o meno accentuata che può essere corretta solo agendo sugli stessi³. Una classificazione sistematica degli incurvamenti penieni senza ipospadia che abbiamo proposto⁴ prevede la divisione degli incurvamenti in: a) *ventrali* e b) *lateralis, dorsalis e misti*. Nei primi è possibile che esista un "problema uretrale", cioè un alterato sviluppo dell'uretra e dei tessuti periuretrali causa dell'incurvamento. Sono i cosiddetti casi di "ipospadia senza ipospadia" nei quali il meato uretrale esterno è normoposizionato ma il tratto distale dell'uretra o dei tessuti periuretrali non è perfettamente sviluppato. A seconda della struttura anatomica interessata dall'anomalia (corpo spongioso, fascia di Buck, dartos e cute) si avranno diverse possibili situazioni malformative responsabili dell'incurvamento che Horton & Devine⁵ hanno ben classificato in 3 tipi: I tipo, con alterato sviluppo del corpo spongioso dell'uretra distale e dei tessuti più superficiali ad esso; II tipo, con alterato sviluppo della fascia di Buck e dei tessuti più superficiali ad essa e III tipo con alterazione dei soli strati dartoico e cutaneo. In questi casi sono spesso presenti le "stimmate" dell'ipospadia come anomalie cutanee nella zona del frenulo, prepuzio dorsale esuberante ecc. Il trattamento di questi casi di incurvamento penieno è ovviamente mirato all'uretra e ricalca quasi del tutto il trattamento di una semplice ipospadia con griposi. Esiste però un cospicuo numero di incurvamenti ventrali che presenta una assoluta normalità dell'uretra e dei tessuti periuretrali ed è ascrivibile ad una anomalia di sviluppo dei corpi cavernosi, nella fattispecie un asimmetrico sviluppo della faccia ventrale (iposviluppata) rispetto a quella dorsale (ipersviluppata) (Fig. 1). Negli incurvamenti laterali, dorsali o misti è



Fig. 1. Incurvamento ventrale congenito del pene da anomalo sviluppo dei corpi cavernosi. *Congenital ventral curvature of the penis due to abnormal corpora cavernosa development.*

invece, per definizione, sempre presente un asimmetrico sviluppo delle superfici dei corpi cavernosi la cui albuginea sarà ovviamente ipersviluppata in corrispondenza del lato convesso ed iposviluppata nel lato concavo (Fig. 2). In effetti, le teorie sulla eziopatogenesi di questa malformazione sembrano far risalire il problema proprio al lato convesso, dove la superficie della tunica albuginea è spesso esuberante,



Fig. 2. Incurvamento dorso-laterale dx congenito del pene. *Congenital right dorso-lateral curvature of the penis.*

talvolta quasi “aneurismatica” per eccessivo sviluppo⁶. Spesso, infatti, le dimensioni del pene sono al di sopra della norma. Gli interventi correttivi per asimmetrico sviluppo dei corpi cavernosi, prevedono plastiche di raddrizzamento, o corporoplastiche, che sfruttano la riconfigurazione della tunica albuginea per ottenere il raddrizzamento⁶⁻²⁷. La prima tecnica proposta, ancora oggi molto utilizzata, è quella di Nesbit⁶, che prevede l’escissione di asole di albuginea dal lato convesso. Molto utilizzate sono anche le tecniche che sfruttano la semplice plicatura dell’albuginea^{7, 20-25}. Secondo alcuni Autori, però, a fronte di una minore invasività ed una maggiore facilità di esecuzione, queste ultime sono gravate da una percentuale maggiore di recidive e/o di disturbi post-operatori, in particolare a distanza di tempo dall’intervento, rispetto alle tecniche che prevedono l’incisione o l’escissione dell’albuginea¹⁶⁻¹⁸. Scopo del lavoro è di valutare i risultati a lungo termine e la soddisfazione del paziente dopo intervento di plicatura dell’albuginea e di compararli a quelli della tecnica tradizionale di Nesbit in un gruppo di pazienti operati per incurvamento congenito del pene.

Metodi

Presso il nostro Istituto, dal 1988 al 2003, sono stati sottoposti a plastica di raddrizzamento per incurvamento congenito del pene 62 pazienti.

È stato possibile rivalutarne 31, con età media all’intervento di 19 anni (range: 12-35 anni), dopo un follow-up medio di 9 anni e 2 mesi (range: 1-16 anni), tramite revisione delle cartelle cliniche, questionario specifico da noi studiato, includente domande sulla soddisfazione del paziente e, quando possibile, valutazione oggettiva del risultato operatorio con autofotografia in erezione (test di Kelami) confrontata con le immagini pre-operatorie e dell’immediato post-operatorio. 19 pazienti (61,3%) avevano effettuato una corporoplastica di raddrizzamento per plicatura con punti introflettenti senza incisione o asportazione della tunica albuginea (gruppo A), mentre 12 pazienti (38,7%) avevano effettuato una corporoplastica secondo Nesbit tramite escissione di asole di albuginea e sutura del difetto (gruppo B). L’età media all’intervento dei pazienti del gruppo A era di $21,2 \pm 5$ anni (range 12-35 aa) con un follow-up di 88 ± 35 mesi (range 1-12 anni), mentre quella dei pazienti del gruppo B era di $16,5 \pm 3,6$ anni (range 13-22 anni) con un follow-up di 141 ± 41 mesi (range 8-16 anni). In 12 pazienti (38,7%) l’incurvamento penieno era

ventrale, in 11 (35,5%) era laterale sin, in 8 (25,8%) era misto. Veniva chiesto al paziente di fotografare il pene in erezione in almeno 3 proiezioni: dall’alto, dal lato sin. e da quello dx.

Il questionario proposto prevedeva la risposta a 9 domande riguardanti la soddisfazione globale del paziente, l’entità della deviazione peniena prima, dopo l’intervento ed al momento dell’intervista, la sensibilità cutanea dopo l’intervento, la palpabilità ed il possibile fastidio in erezione dei punti di corporoplastica. L’analisi statistica dei dati ottenuti è stata effettuata con test di Student tramite software S-PSS.

TECNICA CHIRURGICA

Plicatura dell’albuginea

La tecnica di plicatura utilizzata per i pazienti del nostro studio è una modifica della tecnica di Ebbehøj & Metz⁷ e consiste in un’incisione sottobalanica con scuoiamento del pene fino alla base con apertura longitudinale laterale o parauretrale della fascia di Buck, mono- o bilaterale a seconda della direzione dell’incurvamento. Viene effettuata erezione artificiale idraulica tramite puntura transglandulare del corpo cavernoso con *butterfly* 19 G ed infusione di soluzione fisiologica, previo posizionamento di *tourniquet* alla base del pene (Fig. 3a). Vengono quindi posizionate le pinze di Allis nelle aree di massima convessità al fine di misurare la lunghezza ed il numero delle plicature dell’albuginea necessarie ad ottenere un corretto raddrizzamento (Fig. 3b). L’impronta delle pinze sull’albuginea farà da guida per l’esatto posizionamento dei punti introflettenti.

Dopo aver cruentato con lama di bisturi la superficie dell’albuginea da plicare con piccole incisioni superficiali parallele (Fig. 4a), si posiziona il doppio punto introflettente ad X (seta o novolene intrecciato 2/0

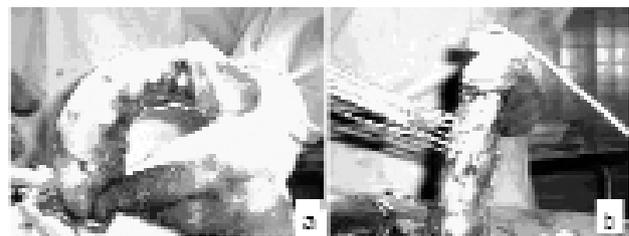


Fig. 3. a) Erezione idraulica artificiale. b) Identificazione delle aree da plicare con pinze di Allis. a) *Hydraulic artificial erection.* b) *Localization of areas to be plicated with Allis clamps.*

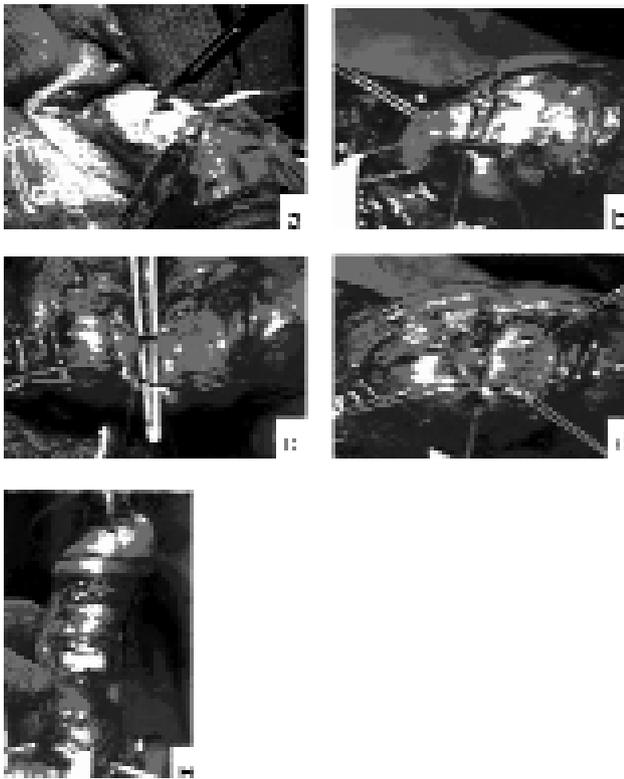


Fig. 4. Tecnica di plicatura con doppio punto introflettente: a) cruentazione della tunica albuginea; b, c, d) dettaglio del doppio punto ad X e) risultato finale dopo tre plicature. *Technique of plication with a double introflexing stitch: a) cruentation of tunica albuginea; b, c, d) details of the crossed stichie) final result after three plications.*

in 16 casi e dextron 2/0 in 3 casi) (Fig. 4b, c). Una volta serrato il punto, si ottiene una plicatura con nodo che rimane nascosto all'interno della plica di albuginea (Fig. 4d). Ciò permette di minimizzare il rilievo della zona plicata e la palpabilità del nodo di sutura. Il punto viene posizionato tramite 4 passaggi dell'ago (tagliante) come da schema illustrato (Fig. 5). Vengono quindi apposti ulteriori 3-4 punti di rinforzo riassorbibili (vicryl 3/0) sulla rima della plicatura. Si esegue infine l'erezione artificiale di controllo per verificare il risultato ottenuto, ed in caso di iper o ipocorrezione, il punto viene immediatamente rimosso e riposizionato. Se necessario vengono posizionati più punti introflettenti nelle aree di maggiore convessità fino al raggiungimento di un completo raddrizzamento. Viene quindi chiusa la fascia di Buck, che garantisce l'emostasi ed effettuata la circoncisione.

Tecnica di Nesbit

Questa prevede gli stessi tempi iniziali già descritti per la plicatura con la differenza che l'accorciamento del lato convesso viene ottenuto con l'asportazione di una o più piccole losanghe di tunica albuginea incise sulla guida dell'impronta delle pinze di Allis. La sutura dei margini di albuginea viene in questo caso effettuata con sutura continua riassorbibile in dextron o vicryl 3/0 o 4/0 (Fig. 6 a-d).

Risultati

Attraverso la revisione delle cartelle cliniche, le fotografie in erezione e le risposte ottenute con il questionario da noi proposto, sul totale di 31 pazienti (19 plicature e 12 Nesbit) abbiamo osservato i seguenti risultati al termine del follow-up.

1. *Soddisfazione globale*: per quanto riguarda la soddisfazione globale del paziente dopo plicatura si sono dichiarati completamente soddisfatti 13 pazienti (68,5%), parzialmente soddisfatti 6 (31,5%) e nessuno insoddisfatto. Dei pazienti sottoposti a Nesbit: completamente soddisfatti 9 (75%); parzialmente soddisfatti 3 (25%) e nessuno insoddisfatto.

2. *Recidiva dell'incurvamento*: nel gruppo sottoposto a plicatura 3 pazienti (15,8%) hanno presentato una recidiva significativa che ha richiesto un reintervento dopo 3-6 mesi. In tutti e 3 i casi erano stati usati punti di sutura riassorbibili (dextron 2/0). In nessuno dei pazienti che avevano effettuato la plicatura con punti non riassorbibili si è osservata una recidiva significativa. 6 pazienti (31,6%) hanno mostrato a fine follow-up una deviazione minima non significativa. Gli altri 13 (68,4%) hanno mantenuto nel post-operatorio un raddrizzamento ottimale. Nel gruppo sottoposto a Nesbit nessun paziente ha mostrato una recidiva significativa e 6 (50%) hanno presentato una minima deviazione al termine del follow-up. Gli altri 6 (50%) hanno ottenuto e mantenuto un pene perfettamente dritto dopo l'intervento.

3. *Ipercorrezione*: non vi sono stati casi di deviazione controlaterale nel post-operatorio né per i pazienti sottoposti a plicatura, né per quelli per i quali è stata utilizzata la tecnica di Nesbit.

4. *Accorciamento asta*: 14 pazienti dopo plicatura (73,6%) e 6 dopo Nesbit (50%) hanno riferito un modesto accorciamento del pene dopo l'intervento, comunque non rilevante a loro giudizio ed al nostro controllo fotografico.

5. *Palpabilità delle suture/plicature*: 14 pazienti (73,6%) del gruppo della plicatura e 12 (100%) del

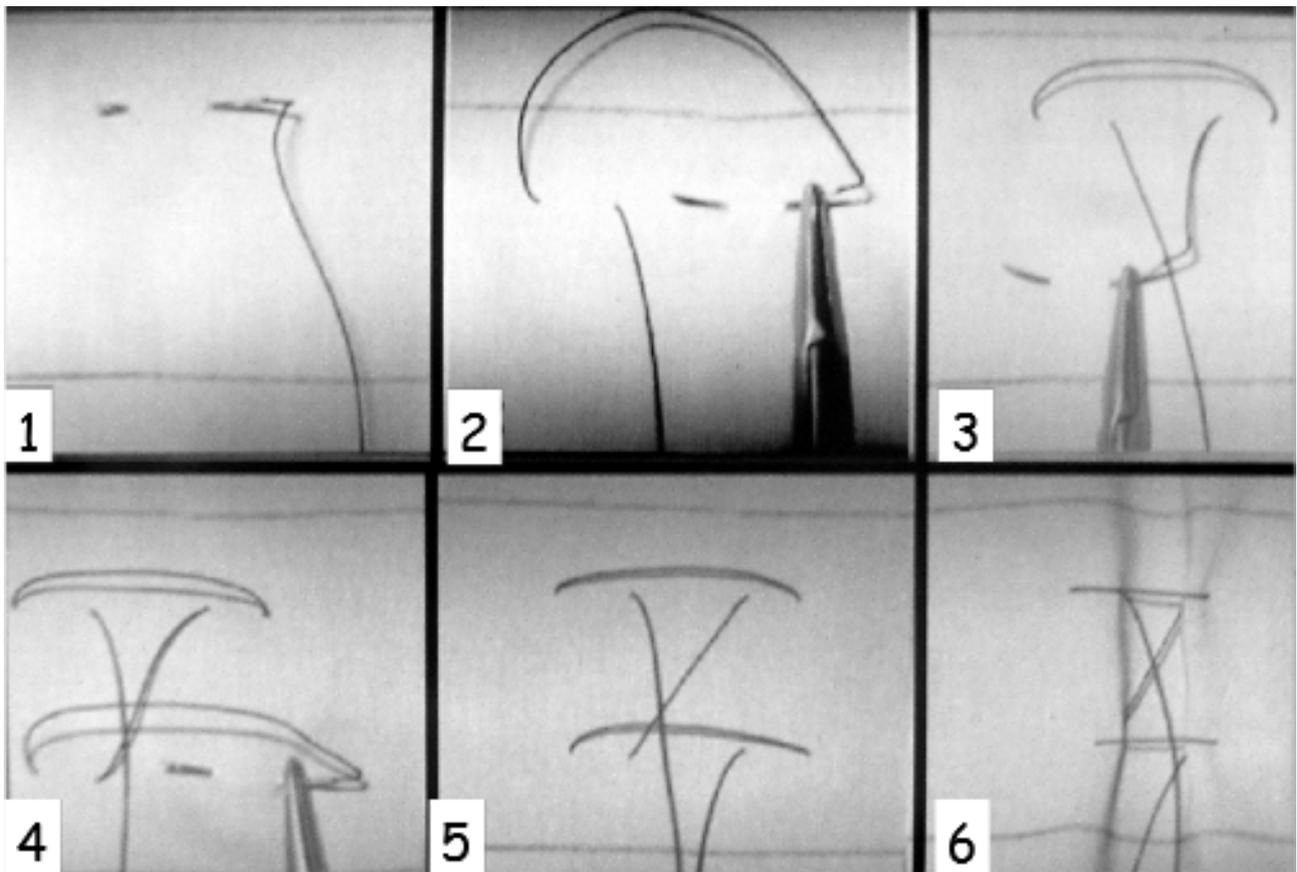


Fig. 5. Schema del doppio punto introflettente: 1-4) quattro passaggi dell'ago; 5-6) chiusura del nodo. *Scheme of the double introflecting stitch: 1-4) four passages of needle 5-6) tying of knot.*

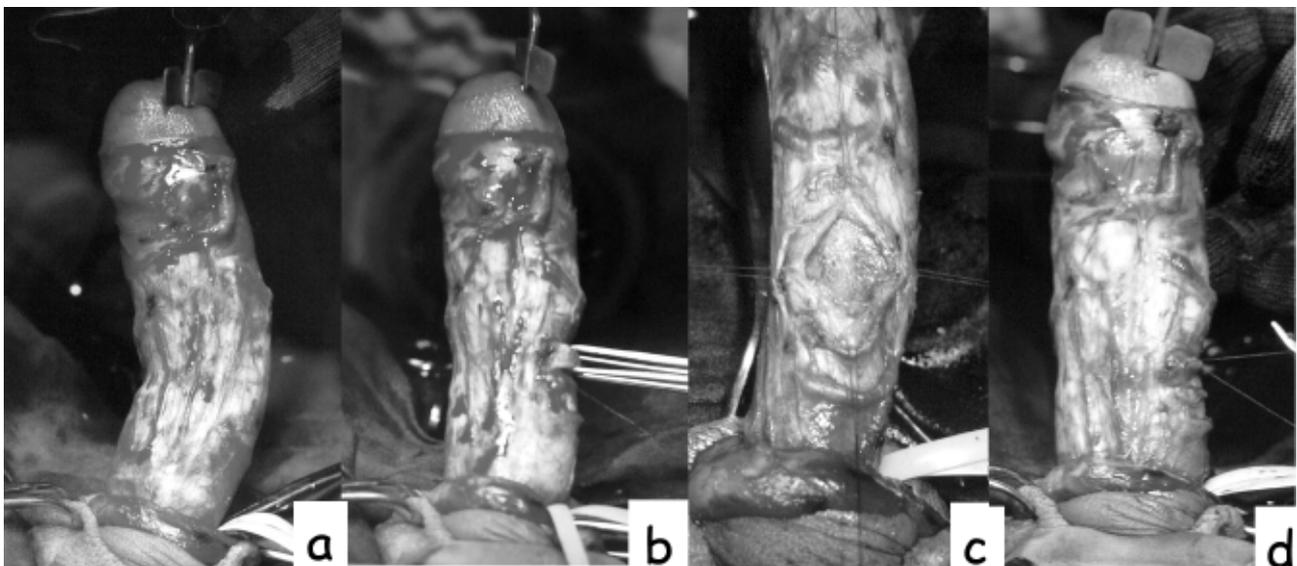


Fig. 6. a-d) Tecnica di Nesbit. *Nesbit technique.*

gruppo Nesbit hanno riferito di avvertire al tatto la presenza dei punti di sutura e/o plicatura.

6. *Fastidio in erezione in corrispondenza dei punti di sutura/plicatura*: 4 pazienti (21%) del gruppo della plicatura e nessuno del gruppo Nesbit (0%) riferivano sensazione di fastidio in corrispondenza dei punti durante l'erezione, in particolare nei primi mesi dopo l'intervento.

7. *Ipoestesia del prepuzio e del glande*: una minore sensibilità post-operatoria del glande o della cute prepuziale si è presentata in 7 pazienti (37%) dopo plicatura ed in 9 (75%) dopo Nesbit.

L'esame obiettivo ha permesso in tutti i casi di osservare gli esiti della circoncisione e spesso di riconoscere alla palpazione la sede delle plicature/Nesbit. Le autofotografie in erezione, quando eseguite al termine del follow-up, hanno confermato il giudizio soggettivo del paziente sul risultato estetico ottenuto. Il confronto statistico (test di Student) tra i risultati ottenuti con le due diverse tecniche ha mostrato differenze non significative per quanto riguarda la percentuale di recidiva postoperatoria di entità marcata sia ($p = 0,15$) o di lieve entità ($p = 0,29$); di accorciamento post-operatorio ($p = 0,19$) e di fastidio all'erezione nella sede della sutura ($p = 0,09$). Una significativa differenza tra le due tecniche ($p = 0,03$) si è osservata nell'incidenza di riduzione della sensibilità post-operatoria del glande e del prepuzio a favore della tecnica di plicatura (Tab. I).

Discussione

L'incurvamento congenito del pene è una patologia relativamente frequente che talvolta richiede una correzione chirurgica. La sua incidenza sembra aumentata negli ultimi anni probabilmente solo per una maggiore attenzione al problema da parte di medici e pazienti. Numerose tecniche sono state proposte per la correzione di incurvamenti dell'asta. La scelta tra esse è spesso conseguente ad abitudini personali o "di scuola" più che a una scelta motivata dalla particolare situazione clinica del caso in questione. Le tecniche più utilizzate prevedono l'accorciamento del lato convesso, mentre quasi del tutto abbandonate sono le tecniche che mirano ad un allungamento del lato concavo per la possibilità di retrazione cicatriziale del lato operato con recidiva dell'incurvamento.

Tra le tecniche che sfruttano l'accorciamento del lato convesso, una delle prime proposte è stata quella di Nesbit⁶ che prevede l'escissione di asole di albu-

ginea per ottenerne l'accorciamento. A questa ha fatto seguito la tecnica di Saalfeld-Yachia^{9,10} che prevede l'incisione longitudinale dell'albuginea con sutura trasversale. Recenti interessanti modifiche della tecnica sono state proposte da Giammusso et al.²⁶ e Rolle et al.²⁷. La prima prevede l'asportazione della vena dorsale profonda del pene e l'esecuzione della plastica di accorciamento sul letto della vena. La seconda comporta l'escissione dell'asola di albuginea previo posizionamento di un punto ad U sotto la pinza di Allis. La tecnica originale di Nesbit, ancora oggi molto utilizzata, ha il vantaggio di consentire una ricostruzione stabile e duratura, con scarsa salienza della zona di sutura, ma lo svantaggio di avere tempi operatori più lunghi, di essere irreversibile nel corso dell'intervento e di incidere la tunica albuginea esponendo il tessuto cavernoso, con possibili ripercussioni negative sulla funzione erettile. Per questo motivo sono state proposte tecniche alternative che prevedono la semplice plicatura dell'albuginea al fine di ottenere lo stesso risultato chirurgico ed estetico, evitando alle limitazioni sopra descritte. La tecnica di plicatura dell'albuginea, inizialmente descritta da Ebbehøj & Metz^{1,7} ha subito diverse modifiche ed evoluzioni nel corso degli anni al fine di ottimizzare i risultati estetici, funzionali e di ridurre i tempi chirurgici. La nostra esperienza, ha portato a modificarla attraverso la cruentazione della superficie dell'albuginea ed il posizionamento di un doppio punto introflettente a X con nodo che rimane nascosto all'interno della plicatura e quindi meno apprezzabile alla palpazione. I risultati del presente studio, inoltre, sembrano dimostrare come l'impiego di suture riassorbibili quali il Dexon o il Vicryl sia assolutamente da proscrivere dato l'altissimo rischio di recidiva dell'incurvamento, motivo per il quale non le abbiamo più utilizzate dopo i primi insuccessi. Le suture non riassorbibili in seta, Novolene o Mersilene intrecciate sono le più adatte allo scopo per la maggiore morbilità di esse rispetto ai monofilamento. La cruentazione dell'albuginea ed il posizionamento dei punti addizionali in Vicryl dovrebbero garantire una migliore tenuta della plicatura. L'accesso cutaneo da noi utilizzato è stato sempre quello subcoronale con scuoiamento del pene. Diversi Autori peraltro propongono accessi diversi quali quello diretto sulla cute peniena in corrispondenza della convessità, quello infrapubico e quello penoscrotale.

In sostanza, il grande vantaggio delle tecniche di plicatura è la maggiore rapidità di esecuzione e la possibilità di modificare intra-operatoriamente una errata (eccessiva o insufficiente) correzione, valutata con

Tab. I. Risultati (* con sutura non riassorbibile). *Results (* with non-absorbable suture).*

	Plicatura	Nesbit	p
Recidiva significativa	15,8% (0)*	0	N.S. (N.S.)*
Deviazione minima	31,6%	50%	N.S.
Ipercorrezione	0	0	N.S.
Accorciamento asta	73,6%	50%	N.S.
Fastidio all'erezione	21%	0	N.S.
Iposensibilità cutanea	37%	75%	0,03

Tab. II. Successo delle diverse tecniche di corporoplastica in studi recenti. *Success rate of different corporoplasty techniques in recent studies.*

Autore	Tecnica	N° pazienti	Successo %
Mufti et al. (2006) ²⁸	Nesbit	17	65
Mufti et al. (2006) ²⁸	Plicatio	13	62
Sassine et al. (1994) ¹⁴	Yachia	23	95
Nooter et al. (1994) ²¹	Plicatio	33	76
Poulsen et al. (1995) ²⁰	Nesbit	48	91
Poulsen et al. (1995) ²⁸	Plicatio	9	67
Ralph et al. (1995) ²⁹	Nesbit	359	82
Licht et al. (1997) ¹⁹	Nesbit	28	79
Licht et al. (1997) ¹⁹	Yachia	30	83%
Savoca et al. (2004) ¹⁷	Nesbit	218	86

erezione idraulica di controllo. In questo caso è infatti sufficiente l'immediata rimozione del punto di sutura per poi riposizionarlo in modo corretto. Inoltre vi è un minore traumatismo dei corpi cavernosi e ridotti tempi operatori.

L'analisi della letteratura mostra come la maggior parte dei lavori sull'argomento si basa su follow-up dei pazienti operati non di lunga durata (6-24 mesi). Il successo delle tecniche riportate dai diversi Autori varia dal 65% al 91% per la tecnica di Nesbit e dal 62% al 76% per la tecnica di plicatura, includendo nell'analisi anche la correzione degli incurvamenti da *Induratio Penis Plastica* (Tab. II). Il nostro studio retrospettivo, che invece ha valutato il risultato a lungo termine di questi interventi negli incurvamenti congeniti (follow-up medio circa 8 aa), non ha dimostrato differenze significative tra le due tecniche dal punto di vista estetico, funzionale e della soddisfazione del paziente. I 3 casi di recidiva da noi osservati nel gruppo di plicatura, successivamente rioperati, sono da attribuire all'erroneo impiego di punti di sutura riassorbibili. In tutti e tre i casi, infatti, la recidiva si è manifestata precocemente, entro i primi 3

mesi dall'intervento per presumibile cedimento del punto introflettente. Non abbiamo invece mai osservato recidive significative dopo plicatura con punti non riassorbibili. Una minima deviazione post-operatoria residua è risultata più frequente nel gruppo sottoposto a Nesbit rispetto al gruppo sottoposto a plicatura (50% vs. 31%). Tale differenza è comunque statisticamente non significativa e non ha influenzato la soddisfazione del paziente. È inoltre da notare che non abbiamo mai osservato una deviazione controlaterale post-operatoria come per ipercorrezione in entrambi i gruppi. Una ipercorrezione con associato ulteriore accorciamento dell'asta è in effetti una evenienza da evitare assolutamente. La plicatura, come già detto, permette peraltro di non incorrere in tale spiacevole situazione perché immediatamente reversibile. Ugualmente non significative sono risultate le differenze tra le due tecniche per quanto riguarda la palpabilità dei punti ed il fastidio causato da essi in erezione. Questo dato, inaspettato per la presunta maggiore "palpabilità" dei punti di plicatura, è probabilmente da riferire alla particolare tecnica di introflessione dell'albuginea da noi adottata.

L'unica significativa differenza tra le due tecniche è risultata nella presenza di una lieve riduzione della sensibilità del glande e del prepuzio apparentemente più frequente nei pazienti trattati con tecnica di Nesbit. Ciò potrebbe essere ricondotto ad una più estesa liberazione del fascio vascolo-nervoso dorsale di solito necessaria in questo tipo di intervento.

Limiti dello studio sono rappresentati dalla scarsa numerosità del campione e dal diverso periodo di follow-up tra i due gruppi (circa 8 aa per il gruppo A e circa 12 aa per il gruppo B). Per quanto riguarda il numero di pazienti è da sottolineare che lo studio è stato ristretto ai soli casi di incurvamento congenito del pene, mentre la maggior parte degli studi presenti in letteratura si riferisce al trattamento dell'incurvamento dell'asta da *Induratio Penis Plastica* o da entrambe le patologie. La differenza di follow-up è invece dovuta al fatto che abbiamo iniziato ad utilizzare la tecnica di plicatura solo dal 1995. L'analisi dei nostri risultati, peraltro, sembra dimostrare che le

variazioni del risultato estetico e funzionale siano avvenute per entrambi i gruppi nei primi mesi dopo l'intervento. È quindi poco probabile che la differenza di follow-up tra i due gruppi possa aver condizionato i risultati.

Conclusioni

In considerazione dei risultati sopra esposti e della maggiore rapidità e facilità di esecuzione della tecnica di plicatura dell'albuginea possiamo affermare che quest'ultima è una tecnica affidabile, maneggevole e con risultati duraturi nel tempo, paragonabili sia dal punto di vista estetico che funzionale alle tecniche tradizionali che prevedono l'incisione o l'escissione di albuginea. È però, a nostro avviso, fondamentale l'impiego di punti non riassorbibili e consigliabile la cruentazione della superficie dell'albuginea da plicare.

Bibliografia

- 1 Ebbehøj J, Metz P. *Congenital penile angulation*. Br J Urol 1987;60:264-6.
- 2 Baskin LS, Duckett JW, Lue TF. *Penile curvature. Review*. Urology 1996;48:347-56.
- 3 Baskin LS, Lue TF. *The correction of congenital penile curvature in young men*. Br J Urol 1998;81:895-9.
- 4 Laurenti C, de Dominicis C, Dal Forno S, Franco G, Iori F, Diosi D. *Torsioni ed incurvamenti congeniti del pene senza ipospadia in età pediatrica*. Atti VI Congr. Naz. Soc. Ital. Androl. Firenze, Bologna: Ed. Monduzzi 1989, pp. 73-80.
- 5 Horton CE, Devine CJ Jr, McCraw JB, Gilbert DA. *Penile curvatures*. Plast Reconstr Surg 1985;75:752-9.
- 6 Nesbit RM. *Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation*. J Urol 1965;93:230-2.
- 7 Ebbehøj J, Metz P. *New operation for "krummerik" (penile curvature)*. Urology 1985;26:76-8.
- 8 Kelami A. *Congenital penile deviation and its treatment with the Nesbit-Kelami technique*. Br J Urol 1987;60:261-3.
- 9 Saalfeld J, Ehrlich RM, Gross JM, Kaufman JJ. *Congenital curvature of the penis. Successful results with variations in corporoplasty*. J Urol 1973;109:64-5.
- 10 Yachia D. *Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature*. J Urol 1990;143:80-2.
- 11 Goldstein M, Blumberg N. *Correction of severe penile curves with tunica albuginea autografts*. J Urol 1988 J;139:1269-70.
- 12 Goldstein M. *Re: Corporoplasty using tunica albuginea free grafts for penile curvature: surgical technique and long-term results*. J Urol 2002;168:2134.
- 13 Daitch JA, Angermeier KW, Montague DK. *Modified corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction*. J Urol 1999;162:2006-9.
- 14 Sassine AM, Wespes E, Schulman CC. *Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years' experience*. Urology 1994;44:419-21.
- 15 Brake M, Keller H, Lamade F, Groh R, Horsch R. *Surgical correction of penile deviation. Nesbit vs. Schroeder-Essed method*. Urologe A 1999;38:264-9.
- 16 Belgrano E, Liguori G, Trombetta C, Siracusano S. *Correction of complex penile deformities by modified Nesbit procedure asymmetric tunica albuginea excision*. Eur Urol 2000;38:172-6.
- 17 Savoca G, Scieri F, Pietropaolo F, Garaffa G, Belgrano E. *Straightening corporoplasty for Peyronie's disease: a review of 218 patients with median follow-up of 89 months*. Eur Urol 2004;46:610-4.
- 18 Andrews HO, al-Akraa M, Pryor JP, Ralph DJ. *The Nesbit operation for congenital curvature of the penis*. Int J Impot Res 1999;11:119-22.
- 19 Licht MR, Lewis RW. *Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis*. J Urol 1997;158:460-3.
- 20 Poulsen J, Kirkeby HJ. *Treatment of penile curvature - a retrospective study of 175 patients operated with plication of the tunica albuginea or with the Nesbit procedure*. Br J Urol 1995;75:370-4.
- 21 Nooter RI, Bosch JL, Schroder FH. *Peyronie's disease and congenital penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure*. Br J Urol 1994;74:497-500.
- 22 Chertin B, Koulikov D, Fridmans A, Farkas A. *Dorsal tunica albuginea plication to correct congenital and acquired penile curvature: a long-term follow-up*. BJU Int 2004;93:379-81.

- ²³ Chien GW, Aboseif SR. *Corporeal plication for the treatment of congenital penile curvature*. J Urol 2003;169:599-602.
- ²⁴ Cormio L, Zizzi V, Bettocchi C, Berardi B, Sblendorio D, Traficante A, et al. *Tunica albuginea plication for the correction of penile curvature*. Scand J Urol Nephrol 2002;36:307-10.
- ²⁵ Gholami SS, Lue TF. *Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients*. J Urol 2002;167:2066-9.
- ²⁶ Giammusso B, Burrello M, Branchina A, Nicolosi F, Motta M. *Modified corporoplasty for ventral penile curvature: description of the technique and initial results*. J Urol 2004;171:1209-1.
- ²⁷ Rolle L, Tamagnone A, Timpano M, Destefanis P, Fiori C, Fontana D. *The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification*. J Urol 2005;17:3171-4.
- ²⁸ Mufti GR, Fazili T, Kouriefs C, Anjum F, Masood S. *Ten years outcome analysis of corporeal plication for Peyronie's Disease*. Int Urol Nephrol 2006 Jul 12; Epub ahead of print.
- ²⁹ Ralph DJ, al-Akraa M, Pryor JP. *The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience*. J Urol 1995;154:1362-3.

Domanda 1: Gli incurvamenti congeniti del pene laterali, dorsali e misti sono di solito conseguenti a:

- a. Anomalie di sviluppo dell'uretra
- b. Ipospadias senza ipospadia
- c. Anomalo sviluppo dei corpi cavernosi
- d. Tutte le precedenti

Domanda 2: Quale delle seguenti tecniche prevede la semplice plicatura dell'albuginea?

- a. Nesbit
- b. Yachia
- c. Goldstein
- d. Ebbehoj

Domanda 3: Nella tecnica di plicatura dell'albuginea quale tipo di sutura è consigliabile utilizzare?

- a. Non riassorbibile monofilamento
- b. Non riassorbibile intrecciata
- c. Riassorbibile monofilamento
- d. Riassorbibile intrecciata

Domanda 4: I maggiori vantaggi della plicatura rispetto all'escissione di albuginea sono rappresentati da:

- a. Radicalità, precisione e durata nel tempo
- b. Scarso sanguinamento, facilità
- c. Rapidità, reversibilità intraoperatoria
- d. Tutte le precedenti

Domanda 5: La percentuale di successo delle tecniche di plicatura o Nesbit riportata nei diversi studi è:

- a. 60-80%
- b. 62-91%
- c. 75-85%
- d. 82-95%

Neuroanatomia e neurofisiologia dell'eiaculazione

Neuroanatomy and neurophysiology of ejaculation

F. PIROZZI FARINA

U.O. di Urologia Andrologica, Policlinico Universitario, Università di Sassari

Parole chiave: Eiaculazione, Orgasmo, Midollo spinale, Funzione autonoma, Segnali somatosensoriali, Elaborazione cerebrale, Neurotrasmettitori cerebrali, Organi pelvici, Pavimento pelvico

Key words: *Ejaculation, Orgasm, Spinal cord, Autonomic function, Somatosensory inputs, Cerebral processing, Cerebral neurotransmitter, Pelvic organs, Pelvic floor*

Riassunto

L'eiaculazione è interpretabile come la sintesi di due momenti evolutivi a differente significato: quello riproduttivo mediato dal meccanismo della ricompensa e quello affettivo-emozionale, tipico del maschio umano, che è un'espressione dell'elaborazione cerebrale e che porta all'esperienza orgasmica.

L'eiaculazione è la successione di due eventi: l'emissione dello sperma in uretra e la sua successiva espulsione anterograda.

L'eiaculazione è un riflesso mediato da un centro generatore spinale. Questo centro spinale, in cui hanno un ruolo chiave anche interneuroni spinotalamici, coordina e modula i segnali afferenti sensoriali ingeneratisi nell'area genitale ed i segnali efferenti che, tramite il sistema nervoso autonomo ed i motoneuroni, inducono il processo eiaculatorio. A sua volta, il centro di controllo spinale è neuromodulato da centri sopraspinali. Tra questi, i più significativi per la funzione eiaculatoria sono il nucleo ipotalamico paraventricolare e l'area mediana preottica dell'ipotalamo che attivano l'eiaculazione ed il nucleo paragigantocellulare che ha la capacità di inibirla. Altre aree cerebrali, il cui ruolo non è ancora completamente noto, risultano densamente interconnesse con questi nuclei e sembrerebbero entrare in gioco nella neuromodulazione dell'eiaculazione: il nucleo postero-dorsale dell'amigdala; il nucleo della stria terminale e la porzione parvicellulare del talamo subparafasciale. Nonostante la significativa evoluzione nella conoscenza dei fenomeni che portano all'eiaculazione, rimane da definire meglio quali siano i segnali sensoriali realmente in grado di innescare l'eiaculazione e per quali vie ciò avviene. Soprattutto, rimane da affrontare tutto l'affascinante ed ancora inesplorato capitolo della psico-neuroendocrinologia dell'orgasmo.

Summary

Ejaculation represents the result of two different evolutionary aspects: a reproductive aspect, mediated by a reward mechanism, and an affective-emotional one, peculiar to the human male, expressive of cortical elaboration, culminating in the orgasm.

Ejaculation is the result of two events: emission of sperm in the urethra, and its subsequent anterograde expulsion.

Ejaculation is a reflex mediated by a spinal generator centre that, through a key role of spinothalamic interneurons, modulates and coordinates sensory afferent signals originating from the genital area, and efferent signals that, through the autonomous nervous system and motoneurons, induce the ejaculatory process. The spinal generator centre is, in turn, modulated by supraspinal centres; chiefly the thalamic paraventricular nucleus and the hypothalamic median pre-optic area with pro-ejaculatory outputs, and the paragigantocellularis nucleus, with inhibitory outputs. Other cerebral areas densely interconnected with these nuclei potentially involved in the neuromodulation of ejaculation are: the postero-dorsal nucleus of the amygdala, stria terminalis nucleus, and the parvicellular portion of the subparafascial thalamus.

Despite significant advances in the understanding of the ejaculatory process, the sensorial signals triggering the ejaculatory cascade and the pathways involved still need to be fully elucidated. In particular, the fascinating world of orgasm psycho-neuroendocrinology is still unexplored.

Introduzione

Sebbene le disfunzioni sessuali maschili, nel loro complesso, non smettano di suscitare grande interesse, la ricerca clinica continua a privilegiare lo studio della di-

sfunzione erettile (DE). Ciò appare in contrasto con i dati epidemiologici che riportano una più elevata prevalenza dei disordini dell'eiaculazione, ed in particolare dell'eiaculazione precoce (EP), rispetto alle altre disfunzioni sessuali¹. Una spiegazione di quest'evidenza,

potrebbe essere ricercata nel fatto che i disordini eiaculatori non hanno ancora avuto un elemento trainante la ricerca ed il mercato, simile a quello che è stato il “fattore Viagra®”, per la DE. Un ulteriore argomento potrebbe essere individuato nella confusione nosologica che caratterizza i disordini eiaculatori, a tutt’oggi definiti e classificati sulla base di differenti approcci disciplinari. Tra questi, continuano a prevalere quelli che fanno riferimento alla patogenesi psicogena sebbene, da alcuni anni e con l’evolvere delle Neuroscienze, alcuni disordini dell’orgasmo e dell’eiaculazione comincino ad essere letti in chiave psico-neuroendocrina². In questo difficile panorama classificativo, la proposta di considerare i disordini dell’orgasmo e dell’eiaculazione eventi a patogenesi multifattoriale³, appare saggia e tale da incoraggiare un approccio multidisciplinare all’argomento. Tale obiettivo, tuttavia, non è ancora sostenuto da percorsi ben definiti. Infatti, nell’ambito di questa multidisciplinarietà auspicata, non sono state ancora standardizzate strategie diagnostiche e terapeutiche integrate. Ciò spesso comporta trattamenti terapeutici inadeguati, benché variamente multimodali, dei disordini eiaculatori.

Un ulteriore elemento di confusione è rappresentato dall’interpretazione degli eventi che legano orgasmo ed eiaculazione. Nell’uomo l’eiaculazione è strettamente associata all’orgasmo. Questo fenomeno è descrivibile come una soggettiva sensazione di piacere psico-fisico extragenitale che, a mio avviso, solo in parte può essere assimilata al fenomeno che nei ratti associa eiaculazione e ricompensa⁴. La difficoltà di spiegare compiutamente la psico-neuroendocrinologia dell’orgasmo, può essere la causa che porta molti Autori a focalizzare maggiormente l’attenzione sugli aspetti propri dell’eiaculazione, sintetizzando e semplificando la fase dell’orgasmo come un evento ad essa associato.

Come molte altre funzioni dell’organismo, anche quella eiaculatoria è condizionata dall’integrità anatomica e funzionale di numerosi organi ed apparati che devono operare in reciproca sinergia: la componente endocrina; le ghiandole sessuali; la via seminale; il collo vescicale; il pavimento pelvico. Il ruolo più importante e complesso è tuttavia giocato dal sistema nervoso centrale e periferico e dalle modalità di interazione dei centri spinali, soprasspinali e cerebrali coinvolti nella gestione del fenomeno eiaculatorio. L’eiaculazione sembrerebbe neuromodulata da un centro spinale di controllo, indicato come il centro generatore spinale dell’eiaculazione⁵. Questo centro coordina le attività simpatica, parasimpatica e

somatica che inducono l’emissione e l’espulsione e, a sua volta, è sotto l’influenza di centri soprasspinali. Quest’articolo propone una sintetica revisione delle attuali conoscenze sui meccanismi nervosi coinvolti nell’eiaculazione. Tuttavia un breve paragrafo, solo apparentemente slegato dal tema principale di trattazione, riporta l’attenzione sul fatto che, nel ciclo della risposta sessuale del maschio umano, l’eiaculazione è espressione della fase dell’orgasmo. Senza nulla togliere alle chiavi di lettura con le quali la psichiatria interpreta l’evento orgasmico, io ho trovato particolarmente stimolante e divertente avanzare una libera interpretazione di questo fenomeno ispirata alle ricerche fatte nel campo delle neuroscienze da Eric Richard Kandel, neuroscienziato austriaco che lavora alla Columbia University dal 1974 e vincitore del Premio Nobel per la medicina nel 2000 per le sue ricerche sulle basi fisiologiche della conservazione della memoria nei neuroni.

Fisiologia dell’eiaculazione

Il termine “eiaculazione” sintetizza gli eventi genitali che, fisiologicamente, culminano nella serie di contrazioni ritmiche della muscolatura bulbo-uretrale che accompagnano la fuoriuscita anterograda dello sperma dall’uretra. Di fatto, l’eiaculazione è costituita da due fasi successive, l’emissione e l’espulsione⁵, ognuna delle quali coinvolge differenti organi e strutture anatomiche, pelviche e perineali⁶.

EMISSIONE

Nel maschio umano l’emissione seminale è un evento coordinato, caratterizzato dalla chiusura del collo vescicale e dalla contrazione delle vescicole seminali, della prostata e dei dotti deferenti⁷.

Durante l’emissione si verifica il transito degli spermatozoi, delle secrezioni epididimarie e vescicolari e delle secrezioni prostatiche nell’uretra posteriore ove, mischiandosi tra loro, vanno a costituire lo sperma. La progressione di queste secrezioni, avviene per *vis a tergo* e per contrazione della muscolatura liscia della via seminale e di quella degli organi di produzione (epididimo, vescicole seminali, prostata)⁸. Sia la secrezione da parte degli epiteli secernenti che la contrazione della muscolatura liscia della via seminale, sono sotto il controllo del sistema nervoso autonomo. I nervi autonomi emergono dal plesso pelvico ed innervano, con una fitta rete di assoni, gli organi e le strutture che partecipano alla fase di emissione⁵. Il sistema parasimpatico neuromodula la se-

crezione tramite il rilascio di acetilcolina e di mediatori non-adrenergici non-colinergici ("NANC") che sono attivi sull'epitelio ghiandolare^{6,9}. Il sistema ortosimpatico, rilasciando adrenalina, attiva i recettori α_1 -adrenergici della muscolatura liscia non vascolare inducendo la sua contrazione⁶. In particolare, la stimolazione nervosa simpatica elicitava la contrazione del collo vescicale¹⁰ e della muscolatura liscia della parete delle vescicole seminali⁹, mentre la contrazione dei dotti deferenti è indotta da fibre simpatiche e parasimpatiche⁷.

La fase di emissione può essere attivata da stimoli sensoriali soggettivamente efficaci⁷ e/o da stimoli psichici. In ambito sessuale è più frequente una loro sinergica concomitanza. La stimolazione genitale, specie quella dei recettori del glande, è particolarmente efficace nel determinare l'emissione seminale. I segnali sensoriali genitali sono integrati a livello spinale⁵ ed elaborati a livello cerebrale¹¹. La fase dell'emissione può essere neuromodulabile, con maggiore o minore efficacia, dai centri cerebrali. Tuttavia, quando l'emissione procede fino al così detto "punto di non ritorno", si innesca inevitabilmente la fase dell'espulsione¹².

ESPULSIONE

L'espulsione è l'eiezione anterograda dello sperma dall'uretra ed è sostenuta dall'attività della muscolatura striata del pavimento pelvico, in particolare dalle contrazioni ritmiche dei muscoli bulbo cavernoso e ischio-cavernosi, che sono muscoli del piano perineale superficiale. Perché lo sperma emesso nella porzione prossimale dell'uretra progredisca in direzione distale, è necessario che si apra lo sfintere striato e che si contragga più efficacemente la muscolatura liscia del collo vescicale, al fine di evitare il passaggio retrogrado dello sperma in vescica¹³. Tutti questi eventi sono finemente neuromodulati dal sistema nervoso simpatico e dalle vie efferenti somatiche. In particolare, l'attività α_1 -adrenergica del sistema ortosimpatico, già presente durante la fase di emissione, si incrementa ulteriormente durante la fase di espulsione¹⁴. L'attività dello sfintere uretrale esterno e della muscolatura del pavimento pelvico è neuromodulata dalle fibre somatiche efferenti che percorrono il nervo pudendo¹⁵.

Neuroanatomia dei sistemi spinali e periferici dell'eiaculazione

Considerandola in maniera distinta dall'esperienza

orgasmica, l'eiaculazione è comunemente descritta come un riflesso spinale. Quest'affermazione è suffragata dalla verificata possibilità di indurre l'eiaculazione in pazienti spinali con lesione completa prossimale alla decima vertebra toracica, tramite un adeguato stimolo vibratorio applicato al pene¹⁶. Questo fatto dimostrerebbe l'esistenza, a livello lombosacrale, di un centro spinale dell'eiaculazione che, indipendentemente dai centri di controllo superiori, è in grado di controllare, per via riflessa, le vie simpatiche e parasimpatiche che innervano gli organi pelvici coinvolti nell'eiaculazione⁷.

Nel riflesso eiaculatorio sono implicati nuclei autonomici e motori. Questi nuclei si attivano in risposta a segnali afferenti sensoriali ed ingenerano risposte autonome e somatiche che percorrono le vie efferenti.

I NUCLEI AUTONOMICI

I neuroni simpatici pre-gangliari che innervano la pelvi, sono localizzati nella colonna intermedio-laterale (IML) e nel nucleo centrale dorsale (NCD) del segmento toracico inferiore (T12) e lombare superiore (L2) del midollo spinale^{7,17}. I neuroni del NCD proiettano prevalentemente ai gangli pre-vertebrali, dai quali originano fibre post-gangliari che percorrono il nervo ipogastrico⁷.

I neuroni parasimpatici pregangliari sono localizzati nel nucleo parasimpatico sacrale (NPS) situato nella colonna intermedio laterale del segmento sacrale superiore¹⁸. Questo nucleo contiene neuroni visceromotori che controllano numerosi organi pelvici tra i quali la vescica, la prostata e l'uretra⁷.

I NUCLEI MOTORI

I segnali efferenti motori coinvolti nel riflesso eiaculatorio, hanno origine dai motoneuroni del nervo pudendo situati in un nucleo lombosacrale detto di Onuf¹⁹. Da questo nucleo partono i motoneuroni che innervano i muscoli striati del perineo, compresi i muscoli bulbospongioso, ischiocavernosi, lo sfintere anale superficiale e lo sfintere uretrale²⁰. Questi motoneuroni attivano la contrazione sincrona e ritmica di questi muscoli che porta all'espulsione dello sperma, completando così il processo eiaculatorio¹³.

In particolare, il muscolo bulbo-cavernoso circonda l'uretra bulbare e quindi, contraendosi, gioca il ruolo maggiore nel meccanismo dell'espulsione dello sperma. Alla fase di espulsione, tuttavia, partecipano sinergicamente i muscoli ischio-cavernosi, i muscoli sfinteriali anale superficiale ed uretrale ed i muscoli dell'elevatore dell'ano¹³.

Le contrazioni della fase di espulsione sono regolari ed intervallate tra loro di circa 600 ms⁷. Nell'uomo la risposta eiaculatoria comporta dalle 10 alle 15 contrazioni⁷.

Vie nervose periferiche

IL SISTEMA SENSORIALE GENITALE E LE VIE AFFERENTI SENSORIALI

L'attività sessuale genera *inputs* sensoriali che gradualmente portano all'innesco dell'eiaculazione. Questi segnali sono di tre tipi: somatosensoriali, viscerali e propriocettivi, essi giungono al centro generatore spinale dell'eiaculazione dove avviene la loro prima elaborazione⁷.

Nell'uomo, un ruolo significativo all'innesco dell'eiaculazione è giocato dagli stimoli somatosensoriali, in particolare da quelli tattili che si ingenerano a livello del pene⁷. La sensibilità tattile del pene è bassa rispetto a quella di altre aree cutanee del corpo umano ma, caratteristicamente, la sua soglia diminuisce man mano che evolve la tumescenza e, quindi, l'erezione^{7,21}. La maggior parte dei recettori sensoriali sono rappresentati da terminazioni nervose libere²², il cui segnale è trasmesso al centro generatore spinale dell'eiaculazione attraverso fibre sensoriali afferenti piccole e scarsamente mielinizzate²³. Il glande del pene è l'area genitale più sensibile, specie in condizioni di tumescenza, e possiede caratteristiche terminazioni nervose capsulate, note come corpuscoli di Krause-Finger²². La stimolazione dei corpuscoli di Krause-Finger può essere potenziata da informazioni sensoriali provenienti da altre aree cutanee periferiche genitali (asta, perineo, testicoli)⁶ che, in misura variabile e soggettiva, possono assumere un ruolo facilitante l'eiaculazione.

Gli stimoli somatici dell'area genitale percorrono la via afferente sensoriale del nervo pudendo. I segnali che si ingenerano a livello dei recettori sensoriali del pene, del prepuzio e del glande, percorrono il nervo dorsale del pene, ramo del nervo pudendo, e attraverso le sue fibre afferenti sensoriali, terminano nel corno dorsale mediale e nella commissura grigia dorsale²⁰ a livello del segmento sacrale più alto e in quello lombare più basso del midollo spinale^{6,24}.

Una seconda via afferente sensoriale è quella viscerale. Questa via è percorsa da segnali ingenerati dalle contrazioni muscolari e viscerali che si verificano durante l'attività sessuale. Questi segnali viaggiano lungo il nervo ipogastrico e, dopo essere passati at-

traverso la catena simpatica lombosacrale paravertebrale, entrano nel midollo spinale tramite le radici dorsali toracolombari¹⁷. La via sensoriale viscerale spiegherebbe quella modalità di innesco del riflesso eiaculatorio attribuita, da molti Autori, alla distensione dell'uretra bulbare provocata dall'accumulo di liquido prostatico e seminale¹¹. Nella realtà, sia in condizioni sperimentali che cliniche, la distensione dell'uretra bulbare sembra essere uno stimolo tutt'al più favorente l'elicitazione dell'eiaculazione⁷, ma non necessario per il suo determinismo. Ciò sarebbe dimostrato dal fatto che in pazienti che perdono la capacità di accumulare sperma in uretra per una causa iatrogena medica o chirurgica (cistectomia; adenomectomia; prostatectomia radicale) non cambiano i modelli motori dell'eiaculazione²⁵.

Come i nervi ipogastrici, anche i nervi pelvici sembrerebbero coinvolti nella trasmissione d'informazioni sensoriali che precedono l'eiaculazione. Quest'affermazione emerge dal riscontro che, nel ratto, fibre afferenti che percorrono il nervo pelvico terminano approssimativamente a livello degli stessi segmenti in cui termina il nervo pudendo e fibre afferenti del nervo ipogastrico terminano nel corno dorsale degli stessi segmenti^{7,26}. Tuttavia, sebbene i nervi pelvici ed ipogastrici contengano fibre sensoriali, essi sembrano essere maggiormente coinvolti nel controllo simpatico dell'eiaculazione⁷.

VIE EFFERENTI

Come abbiamo visto, il sistema nervoso autonomo e le vie nervose motorie controllano l'eiaculazione. In particolare, nei ratti e nei gatti è stato verificato che i neuroni simpatici pregangliari sono localizzati nella colonna intermediolaterale e nella regione centrale autonoma dei segmenti spinali toracolombari. I loro assoni emergono con le radici ventrali e, quindi, percorrono la catena simpatica paravertebrale fino ad arrivare, direttamente percorrendo i nervi splanchnici o indirettamente attraverso i nervi intermesenterici ed il ganglio celiaco mesenterico superiore, al ganglio mesenterico inferiore^{6,27}. Dal ganglio mesenterico inferiore originano i nervi ipogastrici che entrano in contatto con i nervi pelvici, andando così a formare, bilateralmente, i plessi pelvici. Dai plessi pelvici originano le fibre simpatiche che innervano le strutture anatomiche coinvolte nell'eiaculazione⁶.

I neuroni parasimpatici pregangliari sono situati nella colonna intermediolaterale dei segmenti spinali sacrali. Qui definiscono un'area, nota come nucleo parasimpatico sacrale (NPS), dalla quale emergono assoni che percorrono il nervo pelvico e, quindi, entra-

no in sinapsi con le cellule post-gangliari del plesso pelvico^{6,26}.

Dai motoneuroni del nucleo spinale lombosacrale di Onuf, emergono assoni che, percorrendo il corno ventrale del midollo spinale, vanno a formare la branca motoria del nervo pudendo. Questo innerva la muscolatura striata del pavimento pelvico, compresi i muscoli bulbocavernoso ed ischiocavernosi^{6,19}.

Gli interneuroni spinali

Gli interneuroni spinali sono cellule coinvolte nei processi di conversione delle informazioni sensoriali in adeguati segnali efferenti generati dal simpatico toracolombare, dal nucleo parasimpatico sacrale e dal nucleo di Onuf. Questi interneuroni, che contengono galantina, colecistochinina ed encefalina (neuromodulatori polipeptidici ad effetto inibitorio sul SNC), sono localizzati nelle lamine 10 e 7 dei segmenti spinali lombari 3 e 4, da dove proiettano al nucleo parvocellulare subparafascicolare del talamo posteriore (SPFp)⁷. Per questo motivo sono state chiamate cellule spinotalamiche lombari (LSt)^{28,29}. Studi recenti indicherebbero che le cellule LSt proiettano anche ai neuroni pre-gangliari simpatici e parasimpatici che innervano la pelvi⁶.

Interneuroni della sostanza grigia centrale, che si estende dai segmenti lombari prossimali a quelli sacrali, costituirebbero una parte critica del centro generatore dell'eiaculazione³⁰, in quanto in grado di convertire i segnali sensoriali in stimoli motori e/o secretori⁵. Inoltre, la localizzazione di questi interneuroni coincide con quella delle fibre sensorie del pudendo²⁰. Per questo motivo, il nervo pudendo è considerato un importante sistema di trasmissione delle complesse e diversificate informazioni sensoriali che si generano durante l'attività sessuale⁷.

Studiando gli effetti sul comportamento sessuale di lesioni provocate sulla popolazione delle LSt³⁰, è stato rilevato che queste cellule giocano un ruolo chiave nel generare il comportamento eiaculatorio, ma non hanno effetti su altri aspetti del comportamento sessuale, così come non sono coinvolte nella regolazione della funzione erettile⁷.

Neuroanatomia dei sistemi sopraspinali dell'eiaculazione

Il centro spinale generatore dell'eiaculazione, a sua volta neuromodulato da numerosi centri sopraspina-

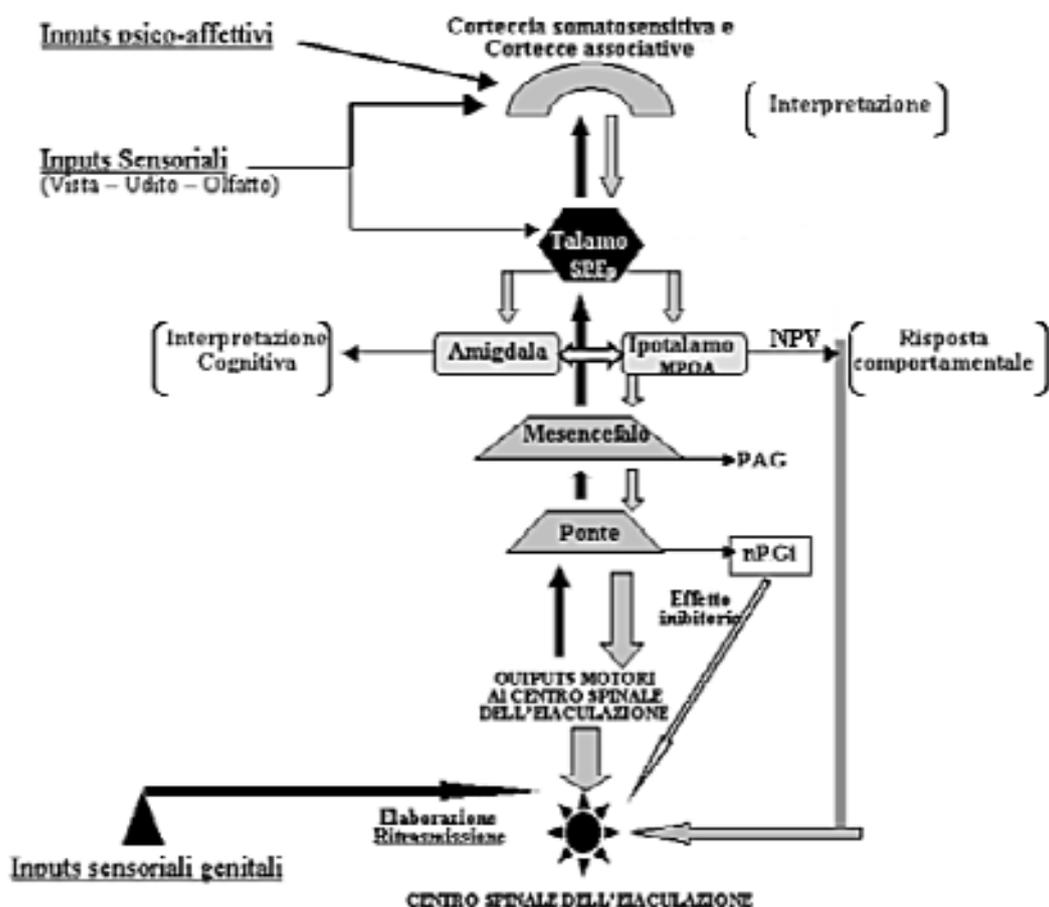
li, inibitori ed eccitatori, tra loro fittamente interconnessi. Tra questi, quelli che maggiormente influenzano l'eiaculazione sono il nucleo ipotalamico paraventricolare (PVN)³² e l'area mediana preottica dell'ipotalamo (MPOA)³¹, che favoriscono l'innescio della fase eccitatoria centrale e dell'eiaculazione, ed il nucleo paragigantocellulare del tronco dell'encefalo (nPGi)³³ che è un importante centro inibitorio dell'eiaculazione³³ (Fig. 1).

Il PVN proietta al midollo spinale lombosacrale con neuroni ossitocinergici³². Pur non essendo essenziale per l'eiaculazione e per la funzione erettile, la stimolazione ossitocinergica dei centri eccitatori spinali da parte del PVN, infatti, può elicitarne entrambi questi eventi³⁴. L'ossitocina è un neuromone ipofisario che ha un effetto eccitatorio sul comportamento sessuale. Favorisce erezione ed eiaculazione e promuove la contrazione della muscolatura liscia della via seminale inducendo l'emissione^{32,35}. Il PVN manda anche proiezioni dirette al nPGi³⁶ (Fig. 1).

La MPOA è nota per avere un ruolo chiave nel controllo del comportamento sessuale³⁷. La MPOA è uno dei siti di maggior espressione della dopamina, importante neuromodulatore eccitatorio che presenta differenti tipi di recettore a livello cerebrale. La stimolazione con dopamina dei recettori D2 della MPOA, è in grado di facilitare l'insorgenza dell'orgasmo e dell'eiaculazione³⁸. Inoltre, la MPOA elicitata anche l'erezione e le contrazioni della muscolatura striata del pavimento pelvico⁷. La MPOA non sembra avere connessioni dirette con il midollo spinale lombosacrale⁷, perciò i suoi effetti facilitatori sull'eiaculazione sembrerebbero derivare da interazioni indirette che avvengono tramite le sue molteplici connessioni con il NPV³⁹, il nPGi³³ e la sostanza grigia periaqueduttale⁴⁰ (Fig. 1).

Il nPGi è situato nel tronco dell'encefalo e proietta neuroni serotoninergici al midollo spinale lombosacrale. A questo livello il rilascio di serotonina è in grado di inibire tonicamente il generatore spinale dell'eiaculazione⁴². Tra le altre aree del cervello che possono contribuire al controllo centrale dell'eiaculazione, devono essere incluse la porzione laterale dell'ipotalamo laterale e quella mediale dell'amigdala. È utile ricordare che l'ipotalamo e l'amigdala sono i centri cerebrali deputati ad elaborare la risposta cognitivo-comportamentale ad ogni tipo di stimolo⁴¹.

L'ipotalamo è il nucleo motorio del sistema nervoso autonomo; esso modula i circuiti viscerali riflessi la cui organizzazione risiede nel tronco dell'encefalo. Inoltre, coordina l'espressione comportamentale de-



MPOA: area mediana preottica dell'ipotalamo; nPGI: nucleo paragigantocellulare; PAG: sostanza grigia periacqueduttale; PVN: nucleo paraventricolare; SPFP: porzione parvicellulare del talamo subparafasciale.

Fig. 1. Diagramma delle principali strutture cerebrali e vie nervose centrali coinvolte nell'eiaculazione. *Diagram for brain structures and central pathways involved in ejaculation.*

gli stati emozionali⁴¹. Oltre alla MPOA, anche l'ipotalamo laterale sembra avere un importante ruolo nella regolazione dell'eiaculazione⁴³. Al momento dell'eiaculazione, infatti, la parte anteriore dell'ipotalamo laterale rilascia serotonina e ciò è interpretato come una capacità d'influencare la motivazione ed il comportamento sessuale⁴⁴.

L'amigdala, in virtù delle sue connessioni con le cortecce associative libica e pre-frontale, è in grado di tradurre le sensazioni viscerali in un ricco assortimento di associazioni e resoconti⁴¹. Questi, nel loro insieme, definiscono l'interpretazione cognitiva degli stati emozionali e condizionano la risposta comportamentale⁴¹. L'area mediale dell'amigdala sembra in grado di influenzare il comportamento sessuale e la latenza eiaculatoria⁷ (Fig. 1).

Altre formazioni soprasspinali sono coinvolte nelle varie espressioni del comportamento sessuale e dell'attività sessuale e, quindi, nell'eiaculazione. Ricordiamo, ad esempio, che il nucleo della stria terminale (BNST), l'area mediale dell'amigdala e la MPOA ricevono proiezioni dalla porzione parvicellulare del talamo subparafasciale che, a sua volta, riceve inputs dalle cellule LSt⁶. Ciò suggerirebbe che la porzione parvicellulare del talamo avrebbe un ruolo importante nel determinismo dell'eiaculazione⁶.

Tuttavia, oltre all'evidenza che queste strutture possono essere stazioni di elaborazione e di ritrasmissione dei segnali ingeneratisi a livello dell'area genitale e di quelli a partenza dalla MPOA, il loro ruolo specifico rimane ancora poco noto.

Neurotrasmettitori e neuromodulatori centrali

La trasmissione neurotica di un segnale può avvenire tramite sinapsi elettriche o per mezzo di una trasmissione sinaptica chimica⁴¹. Quest'ultima prevede la liberazione pre-sinaptica di una *neurotrasmettitore*, che è una sostanza capace di trasmettere il messaggio, e di un *processo di ricezione* mediante il quale il neurotrasmettitore si lega a molecole di recettori situati sulla membrana della cellula post-sinaptica⁴¹. Una vasta gamma di sostanze chimiche può fungere da neurotrasmettitore, ma l'azione che esse svolgono dipende soprattutto dalle proprietà dei recettori con i quali esse si legano, tanto da poter esercitare un'azione eccitatoria su alcune cellule post-sinaptiche ed un'azione inibitoria su altre⁴¹. Questo fatto, unito al rilievo che le sostanze deputate alla trasmissione sinaptica chimica esercitano una funzione effettrice sulla cellula bersaglio regolandone la chiusura o l'apertura dei canali ionici, rende ragione del fatto che un neurotrasmettitore agisca, nei fatti, come un neuromodulatore⁴¹. Questo passaggio è propedeutico alla comprensione del ruolo dei principali neurotrasmettitori coinvolti a livello centrale nel fenomeno dell'eiaculazione.

La latenza eiaculatoria dipende dall'adeguatezza dei meccanismi percettivi e dalla capacità del cervello di gestire, in maniera appropriata, la risposta cognitivo-comportamentale che si ingenera a seguito di una stimolazione sensoriale a valenza sessuale.

La percezione è un momento dell'elaborazione corticale degli stimoli sensoriali nel loro complesso⁴¹. Tra questi, particolare importanza rivestono quelli somatosensoriali⁴¹ e, in particolare, quelli che si ingenerano a livello delle aree genitali e che hanno nel glande un organo *trigger*. L'importanza dei segnali somatosensoriali del glande nel determinismo dell'eiaculazione, è ben evidenziata dall'esperienza d'impiego degli anestetici di contatto applicati al glande nei casi di eiaculazione precoce che compare solo in fase penetrativa⁴⁵. L'anestetico riduce l'intensità dei segnali somatosensoriali che si ingenerano a livello del glande durante la penetrazione (tatto, calore, pressione). Conseguentemente diminuisce la loro percezione, essendo questa il risultato dell'elaborazione, a livello sottocorticale e neocorticale, di segnali attenuati all'origine⁴⁵.

L'altro elemento che influisce sulla capacità del cervello di gestire l'orgasmo e l'eiaculazione, è la qualità della sua risposta cognitivo-comportamentale a stimoli sessuali soggettivamente efficaci. In ciò, han-

no un ruolo molto rilevante alcuni neurotrasmettitori tra i quali l'ossitocina (neuro-ormone ipofisario), la dopamina e la serotonina (amine biogene secrete a livello cerebrale), il monossido d'azoto (NO) e l'acido γ -amino-butirrico (GABA)⁴¹.

L'ossitocina, neuroormone secreto dalla neuroipofisi, favorisce il comportamento inter-relazionale e quello eccitatorio sessuale³². Diversi sono i suoi ruoli a livello cerebrale. Tra questi, va ricordato che il neurotrasmettitore eccitatorio dopamina induce la produzione di NO nel NPV non direttamente, ma tramite l'attivazione del sistema ossitocinergico⁴⁶. Inoltre, gli effetti dell'ossitocina, così come quelli di altri induttori della fase eccitatoria centrale, sono androgeno-dipendenti e sono positivamente correlati all'attività della NOS e, quindi, alla produzione di NO nel NPV⁴⁷. L'ossitocina, i cui livelli ematici aumentano durante l'eccitazione sessuale e l'orgasmo³², ha la caratteristica di essere rilasciata anche a seguito della stimolazione genitale ed ha la capacità di generare inputs sensoriali che facilitano l'ingresso della fase eccitatoria⁴⁸. A livello cerebrale, l'ossitocina amplifica gli stimoli mentali e sensoriali eccitatori, stimolando così anche l'erezione e l'orgasmo⁴⁸. Questo neuro-ormone ha i siti di maggior espressione nel PVN e nel nucleo sovraottico dell'ipotalamo⁴¹. Come più sopra riportato, da questi nuclei ipotalamici emergono fibre efferenti ossitocinergiche che raggiungono i centri eccitatori spinali, condizionando l'attività simpatica eccitatoria⁴¹ ed inducendo la contrazione della muscolatura liscia della via seminale che comporta l'emissione seminale^{32 35}.

La dopamina innesca e sostiene il comportamento sessuale appetitivo. I suoi siti di maggior espressione sono il nucleo accumbens, il NPV e la MPOA⁴¹.

Il sistema dopaminergico cerebrale è organizzato in quattro sottosistemi principali: tuberoinfundibolare, nigrostriatale, mesolimbico e mesocorticale. Il sistema mesolimbico è quello maggiormente implicato nel determinismo della fase eccitatoria⁴¹. Esso è formato dai corpi cellulari che dall'area tegmentale ventrale proiettano ai componenti mesiali del sistema limbico e, tra tutti, al nucleo accumbens, ai nuclei della stria terminale, a parte dell'amigdala e dell'ippocampo, strutture che hanno un ruolo chiave nella genesi delle emozioni⁴¹. La dopamina è un neurotrasmettitore inducente la fase eccitatoria e l'orgasmo. Ciò si verifica anche in virtù del suo ruolo enfaticizzante sui meccanismi dell'ideazione, dell'attenzione, della ricompensa e dell'immagazzinamento delle tracce mnemoniche⁴¹. È perciò un neurotrasmettitore in grado di condizionare significativamente la

qualità della risposta cognitivo-comportamentale agli stimoli ⁴¹, ivi compresi quelli a valenza sessuale. La serotonina è un neuromodulatore che, a livello cerebrale, regola la soglia di reattività a stimoli neurovegetativi (sonno/veglia, fame) e la soglia di reattività della risposta cognitivo-comportamentale a stimoli esterni (umore, appetito sessuale) ⁴⁹. Una sua riduzione a livello cerebrale implica, tra le molte altre cose, un'inadeguatezza della risposta cognitivo-comportamentale allo stimolo sessuale eccitatorio, fino ad arrivare alla difficoltà di gestione dell'orgasmo.

NO è un neurotrasmettitore gassoso che, a livello cerebrale, è in grado di aumentare il rilascio di dopamina nel NPV e nella MPOA. L'aumento di concentrazione di NO a livello della MPOA, inibisce tonicamente l'eiaculazione tramite la riduzione del tono simpatico ⁵⁰.

GABA è il principale neurotrasmettitore degli interneuroni inibitori cerebrali e spinali. GABA inibisce l'attività di dopamina, norepinefrina, serotonina e glutammato ed inibisce il circuito cerebrale che media la ricompensa ⁴¹. In virtù di questi meccanismi, GABA è un neuromodulatore inibitorio della reattività spinale e cerebrale agli stimoli sensoriali e potrebbe avere un ruolo inibitorio sul riflesso eiaculatorio.

Possibili interpretazioni dell'orgasmo nell'ambito delle Neuroscienze

Dal punto di vista filologico, l'orgasmo è riconducibile ad un meccanismo di ricompensa simile a quello osservabile nei ratti ^{4 51}. Così inteso, l'orgasmo rappresenterebbe il "premio" guadagnato dall'individuo che realizza l'evento eiaculatorio e, quindi, un ulteriore elemento motivazionale per il mantenimento della specie.

Nel corso dell'evoluzione, nell'essere umano e nello scimpanzé la sessualità ha assunto un significato ludico. Solo nella nostra specie, tuttavia, la sessualità si è arricchita della sfera dell'eros. Io ritengo che quest'evoluzione abbia comportato che la sessualità, della quale l'orgasmo è una delle espressioni, acquisisse valenze affettive ed inter-relazionali proprie del genere umano.

Ecco quindi che, nell'uomo, l'orgasmo è divenuto un evento peculiarmente cerebrale ⁶, evocabile in risposta a stimoli psico-sensoriali soggettivamente efficaci. A mio avviso, i processi che lo determinano evolvono attraverso percorsi psico-neuroendocrini in gran parte comuni a quelli che ingenerano le emozio-

ni. Il piacere, l'euforia, la tristezza, la paura, l'ira, la serenità sono alcuni esempi di ciò che definiamo con il termine di emozione ⁴¹. Uno stato emozionale è la sintesi di due componenti: una si rapporta con una caratteristica sensazione fisica, l'altra si esprime come componente cosciente ⁴¹. Ad esempio, sentiamo il cuore battere ed abbiamo la consapevolezza dell'ansia ⁴¹. Per mantenere distinte queste due componenti, alcuni neuroscienziati usano il termine di *emozione* per indicare solo lo stato del corpo (cioè lo stato emozionale) ed il termine *sentimento* per definire la sensazione cosciente. Così come avviene per le percezioni e per le risposte comportamentali, anche gli stati emozionali ed i sentimenti sono mediati da particolari circuiti cerebrali, tanto che alcuni farmaci o droghe riescono a modificare emozioni e sentimenti influenzando su tali circuiti ⁴¹. I sentimenti consci sono mediati dalla corteccia cerebrale: in parte dalla corteccia del cingolo ed in parte da quella dei lobi frontali ⁴¹. Gli stati emozionali sono mediati da un gruppo di risposte periferiche: viscerali, endocrine e scheletriche ⁴¹. A loro volta queste risposte sono mediate da strutture sottocorticali quali l'amigdala, l'ipotalamo ed il tronco dell'encefalo ⁴¹. Così, quando siamo destabilizzati da una situazione di potenziale pericolo, non solo abbiamo paura ma avvertiamo l'aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, la sudorazione, a volte la tensione muscolare ed il tremore; tutte queste manifestazioni sono controllate da strutture sottocorticali ⁴¹. Allo stesso modo, sono portato a ritenere che l'orgasmo sia assimilabile ad una intensa esperienza emozionale, che comporta risposte cognitivo-comportamentali neuromodulate dall'amigdala e dall'ipotalamo. Queste risposte si esprimono con manifestazioni periferiche simpatico-mediate sia sistemiche (tachicardia, tachipnea, vasocostrizione superficiale e sudorazione, contrazioni della muscolatura mimica del viso e della muscolatura degli arti), sia genitali, queste ultime espresse dal fenomeno dell'eiaculazione ⁵². Seguendo il pensiero di Kandel, ritengo quindi che anche nel caso dell'orgasmo sia necessario capire le relazioni che intercorrono tra il sentimento cognitivo, che è rappresentato a livello corticale, e le manifestazioni fisiologiche associate, che sono governate da strutture sottocorticali ⁴¹.

Peraltro, un'analisi dei meccanismi nervosi che presiedono alle emozioni deve svilupparsi in quattro direzioni ⁴¹:

1. la comprensione del modo in cui gli stimoli assumono un significato emozionale e di quali ruoli abbiano i processi cognitivi consci e quelli auto-

matici inconsci, nei meccanismi che determinano se e quando uno specifico stimolo potrà acquisire un significato emozionale ⁴¹;

2. la comprensione del modo con il quale vengono prodotte alcune risposte viscerali e scheletriche una volta che uno stimolo ha acquisito un significato emozionale ⁴¹;
3. l'identificazione dei circuiti della corteccia cerebrale responsabili dei sentimenti ⁴¹;
4. la comprensione del modo in cui gli stati emozionali somatici ed i sentimenti coscienti interagiscono tra loro, tanto da determinare un *feed-back* per il quale segnali periferici raggiungono la corteccia cerebrale e danno origine all'esperienza emozionale ⁴¹.

Così tradotto, sono portato a ritenere che l'orgasmo possa essere disegnato anche come un evento "centrifugo" ad epicentro cerebrale, nonostante la maggior parte delle descrizioni, pur facendo riferimento all'importanza del fattore psico-neuroendocrino, indichino nel riflesso eiaculatorio il momento causale dell'orgasmo ^{6,7}. Una buona sintesi tra questi due orientamenti di pensiero è espressa da F. Giuliano, che descrive l'orgasmo come un processo cerebrale che usualmente segue ad una serie di eventi fisici genitali, quali la contrazione delle ghiandole sessuali accessorie e dell'uretra bulbare, l'incremento della pressione nell'uretra distale ed il suo rilascio ⁶. Inoltre, lo stesso Giuliano riporta ⁶ come l'orgasmo possa ingenerarsi anche in assenza di stimoli genitali o dell'eiaculazione ⁵³. Ciò lo induce ad affermare che l'emissione dello sperma e la sua progressione lungo l'uretra, non sono una *conditio sine qua non* per il determinismo dell'orgasmo ⁶.

Conclusioni e sviluppi futuri

Scorrendo la letteratura degli ultimi anni, ci si rende conto dei progressi compiuti nella conoscenza dei meccanismi biologici che regolano l'eiaculazione. In

questo campo, la maggior parte degli studi è stata condotta su animali da esperimento. Nel maschio umano, per contro, la ricerca si è dovuta prevalentemente sviluppare attraverso la comprensione delle alterazioni della funzione eiaculatoria secondarie a patologie, traumatismi o a danni iatrogeni. Devono essere meglio definiti quali siano i segnali sensoriali realmente in grado di innescare l'eiaculazione nell'uomo ⁷ e come, eventualmente, questi interagiscano tra loro. Ad esempio, è necessario comprendere perché la stimolazione genitale tattile, pur documentata come stimolo in grado di indurre l'eiaculazione in ambito sperimentale, nel maschio umano non sia condizione necessaria e sufficiente per provocare l'eiaculazione nella normale vita sessuale, ma richieda l'apporto sinergico di stimoli non somatosensoriali (vista, udito, olfatto) soggettivamente efficaci e/o di adeguati stimoli psichici.

A questo proposito, è bene sottolineare che poco ancora è noto sulla psico-neuroendocrinologia dell'orgasmo e sui fini meccanismi che, nell'umano, legano il fenomeno dell'orgasmo a quello dell'eiaculazione. È l'orgasmo che ingenera l'eiaculazione o è l'eiaculazione che induce l'orgasmo? E ancora, l'orgasmo è solo una risposta cognitivo-comportamentale ad un'adeguata stimolazione sensoriale o rappresenta anche un evento cerebrale di tipo affettivo-emozionale?

Se da un lato le ricerche attuate con la RM funzionale e con la PET hanno fatto fare passi avanti sulla conoscenza delle aree cerebrali implicate nel fenomeno dell'orgasmo e dell'eiaculazione, poco è ancora noto sui ruoli e sulle modalità neurobiologiche con cui i centri spinali interagiscono con i differenti centri sopraspinali, sub-corticali e corticali nella neuromodulazione del riflesso eiaculatorio ⁷. Ciò implica che anche l'evoluzione della ricerca finalizzata alla farmaco-terapia delle disfunzioni eiaculatorie è condizionata ad una più adeguata conoscenza dei meccanismi psico-neuroendocrini che innescano e modulano l'orgasmo e l'eiaculazione.

Bibliografia

- ¹ Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors*. JAMA 1999;281:537-44.
- ² Waldinger MD. *The neurobiological approach to premature ejaculation*. J Urol 2002;168:2359-67.
- ³ Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, Papp G, Hargreave T, et al. *EAU guidelines on ejaculatory dysfunction*. Eur Urol 2004;46:555-8.
- ⁴ Pfaus JG, Kippin TE, Centeno S. *Conditioning and sexual behavior: a review*. Horm Behav 2001;40:291-321.
- ⁵ McKenna K. *Ejaculation*. In: Knobil E, Neill J, eds. *Encyclopedia of reproduction*. Vol. 1, New York: Academic Press 1999, p. 1002-8.
- ⁶ Giuliano F, Clément FP. *Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control*. Eur Urol 2005;46:408-17.
- ⁷ Coolen ML, Allard J, Truitt WA, McKenna KE. *Central regulation of ejaculation*. Physiol Behav 2004;83:203-15.

- 8 Amelar RD, Hotchkis RS. *The split ejaculate: Its use in the management of male infertility*. Fertil Steril 1965;16:46-60.
- 9 Kepper ME, Keast JR. *Location, immunohistochemical features, and spinal connections of autonomic neurons innervating the rat seminal vesicles*. Biol Reprod 1997;57:1164-74.
- 10 Kimura Y, Adachi K, Kisaki N, Ise K. *Role of alpha-adrenergic receptor mechanism in closure of the internal urethral orifice during ejaculation*. Urol Int 1975;30:341-9.
- 11 Carro-Juarez M, Cruz SL, Rodriguez-Manzo G. *Evidence for the involvement of a spinal pattern generator in the control of the genital motor pattern of ejaculation*. Brain Res 2003;975:222-8.
- 12 GISI. *I disturbi dell'eiaculazione*. Pavia: EMP sas (EDIMES) 1995.
- 13 Gerstenberg TC, Levin RJ, Wagner G. *Erection and ejaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischiocavernosus muscles*. Br J Urol 1990;65:395-402.
- 14 Bohlen D, Hugonnet CL, Mills RD, Weise ES, Schmid HP. *Five meters of H(2)O: the pressure at the urinary bladder neck during human ejaculation*. Prostate 2000;44:339-41.
- 15 Bohlen G, Held JP, Sanderson MO. *The male orgasm: pelvic contractions measured by anal probe*. Arch Sex Behav 1980;9:503-21.
- 16 Brackett NL, Ferrell SM, Aballa TC, Amador MJ, Padron OF, Sonksen J, et al. *An analysis of 653 trials of penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury*. J Urol 1998;159:1931-4.
- 17 Baron R, Janig W. *Afferent and sympathetic neurons projecting into lumbar visceral nerves of the male rat*. J Comp Neurol 1991;314:429-36.
- 18 Hancock MB, Peveto, CA. *Preganglionic neurons in the sacral spinal cord of the rat: an HRP study*. Neurosci Lett 1979;11:1-5.
- 19 Schroder HD. *Anatomical and pathoanatomical studies on the spinal efferent systems innervating pelvic structures: 1. Organization of spinal nuclei in animals. 2. The nucleus X-pelvic motor system in man*. J Auton Nerv Syst 1985;14:23-48.
- 20 McKenna KE, Nadelhaft I. *The organization of the pudendal nerve in the male and female rat*. J Comp Neurol 1986;248:532-49.
- 21 Hull E, Meisel R, Sachs B. *Male sexual behavior* In: Pfaff D, Arnold A, Etgen A, Fahrbach S, Rubin R, eds. *Hormones, brain and behavior*. New York: Academic Press 2002, p. 3-137.
- 22 Halata Z, Munger BL. *The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis*. Brain Res 1986;371:205-30.
- 23 De Groat W, Steers W. *Autonomic regulation of the urinary bladder and sexual organs*. In: Loewy A, Spyer K, eds. *Central regulation of autonomic functions*. New York: Oxford Univ Press 1990, p. 310-33.
- 24 Nunez R, Gross GH, Sachs BD. *Origin and central projections of rat dorsal penile nerve: possible direct projection to autonomic and somatic neurons by primary afferents of nonmuscle origin*. J Comp Neurol 1986;247:417-29.
- 25 Bergman B, Nilsson S, Petersen I. *The effect on erection and orgasm of cystectomy, prostatectomy and vesiculectomy for cancer of the bladder: a clinical and electromyographic study*. Br J Urol 1979;51:114-20.
- 26 Nadelhaft I, Booth AM. *The location and morphology of preganglionic neurons and the distribution of visceral afferents from the rat pelvic nerve: a horseradish peroxidase study*. J Comp Neurol 1984;226:238-45.
- 27 Owman C, Stjernquist M. *The peripheral nervous system*. In: Bjorklund A, Hokfelt T, Owman C, eds. *Handbook of chemical neuroanatomy*. Amsterdam: Elsevier Science 1988, p. 445-544.
- 28 Ju G, Melander T, Ceccatelli S, Hokfelt T, Frey P. *Immunohistochemical evidence for a spinothalamic pathway co-containing cholecystokinin- and galanin-like immunoreactivities in the rat*. Neuroscience 1987;20:439-56.
- 29 Coolen LM, Veening JG, Wells AB, Shipley MT. *Afferent connections of the parvocellular subparafascicular thalamic nucleus in the rat: evidence for functional subdivisions*. J Comp Neurol 2003;463:132-56.
- 30 Truitt WA, Coolen LM. *Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord*. Science 2002;297:1566-9.
- 31 Pehek EA, Thompson JT, Hull EM. *The effects of intracranial administration of the dopamine agonist apomorphine on penile reflexes and seminal emission in the rat*. Brain Res 1989;500:325-32.
- 32 Gimpl G, Fahrenholz F. *The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation*. Physiol Rev 2001;81:629-83.
- 33 Murphy AZ, Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. *The organization of preoptic-medullary circuits in the male rat: evidence for interconnectivity of neural structures involved in reproductive behavior, antinociception and cardiovascular regulation*. Neuroscience 1999;91:1103-16.
- 34 Chen KK, Chan SH, Chang LS, Chan JY. *Participation of paraventricular nucleus of hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat*. J Urol 1997;158:238-44.
- 35 Argiolas A, Collu M, Gessa GL, Melis MR, Serra G. *The oxytocin antagonist d(CH2)5Tyr(Me)-Orn8-vasotocin inhibits male copulatory behaviour in rats*. Eur J Pharmacol 1988;149:389-92.
- 36 Kolbeck SC, Steers WD. *Neural regulation of the vas deferens in the rat: an electrophysiological analysis*. Am J Physiol 1992;263:R331-8.
- 37 Meisel R, Sachs B. *The physiology of male sexual behavior*. In: Knobil E, Neill J, eds. *The physiology of reproduction*. New York: Raven 1994, p. 3-105.
- 38 Hull EM, Eaton RC, Markowski VP, Moses J, Lumley LA, Loucks JA. *Opposite influence of medial preoptic D1 and D2 receptors on genital reflexes: implications for copulation*. Life Sci 1992;51:1705-13.
- 39 Simerly RB, Swanson LW. *Projections of the medial preoptic nucleus: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tract-tracing study in the rat*. J Comp Neurol 1988;270:209-42.
- 40 Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. *Reciprocal connections between the medial preoptic area and the midbrain periaqueductal gray in rat: a WGA-HRP and PHA-L study*. J Comp Neurol 1992;315:1-15.

- ⁴¹ Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. McGraw Hill 2000. Ed. Italiana: Milano: Casa Editrice Ambrosiana 2003.
- ⁴² Marson L, List MS, McKenna KE. *Lesions of the nucleus paragigantocellularis alter ex copula penile reflexes*. Brain Res 1992;592:187-92.
- ⁴³ Kippin TE, Sotiropoulos V, Badih J, Pfau JG. *Opposing roles of the nucleus accumbens and anterior lateral hypothalamic area in the control of sexual behaviour in the male rat*. Eur J Neurosci 2004;19:698-704.
- ⁴⁴ Lorrain DS, Matuszewich L, Friedman RD, Hull EM. *Extracellular serotonin in the lateral hypothalamic area is increased during the postejaculatory interval and impairs copulation in male rats*. J Neurosci 1997;17:9361-6.
- ⁴⁵ Pirozzi Farina F, Curreli A, Deriu M, Pischedda A, Aiello I, Bercovich E. *L'eiaculazione prematura primitiva: nostri criteri di inquadramento e definizione diagnostica*. Giornale Italiano di Andrologia 1998;5:84-94.
- ⁴⁶ Melis MR, Argiolas A. *Role of central nitric oxide in the control in penile erection and yawning*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1997;21:899-922.
- ⁴⁷ Anderson KE. *Neurophysiology/pharmacology of erection*. Int J Impot Res 2001;13(Suppl):S17.
- ⁴⁸ Komisaruk BR, Whipple B. *Love as sensory stimulation: physiological consequences of its deprivation and expression*. Psychoneuroendocrinology 1998;23:927.
- ⁴⁹ Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, et al. *Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities*. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:15239-44.
- ⁵⁰ Moses J, Hull EM. *A nitric oxide synthesis inhibitor administered into the medial preoptic area increases seminal emissions in an ex copula reflex test*. Pharmacol Biochem Behav 1999;63:345.
- ⁵¹ Pfau JG, Kippin TE, Centeno S. *Conditioning and sexual behavior: a review*. Horm Behav 2001;40:291-321.
- ⁵² Gruppo Italiano Studio sull'Impotenza (GISI). Belgrano E, Breda G, Carmignani G, Giannotti P, Maver A, Mirone V, Soli M, eds. *I disturbi dell'eiaculazione*. Pavia: Edizioni Medico-Scientifiche (EDIMES) 1995.
- ⁵³ Newman HF, Reiss H, Northup JD. *Physical basis of emission, ejaculation, and orgasm in the male*. Urology 1982;19:341-50.

Domanda 1: Quale di questi neuromodulatori ha una funzione inibitoria sul SNC?

- a. Ossitocina
- b. GABA
- c. Norepinefrina
- d. Dopamina
- e. NO

Domanda 2: Quale delle seguenti vie nervose determina il fenomeno dell'emissione seminale?

- a. Il simpatico a livello di TXII-L3
- b. Il parasimpatico a livello di S2-S4
- c. La via efferente somatica del pudendo
- d. La via afferente sensoriale del pudendo

Domanda 3: Quale dei seguenti nuclei o aree cerebrali non ha un ruolo nella neuromodulazione dell'eiaculazione?

- a. Nucleo paraventricolare
- b. Nucleo paragigantocellulare
- c. Nucleo arcuato
- d. Area Mediana Preottica dell'Ipotalamo
- e. Nucleo parvocellulare subparafascicolare del talamo posteriore

Appendice ricapitolante le abbreviazioni

LSt: interneuroni spinotalamici

PVN: nucleo paraventricolare

MPOA: area mediana preottica

BNST: nuclei della stria terminale

SPFp: nucleo parvocellulare subparafascicolare del talamo posteriore

DE: disfunzione erettile

EP: eiaculazione precoce

NANC: mediatori non-adrenergici non-colinergici

IML: colonna intermedio-laterale

NCD: nucleo centrale dorsale

NPS: nucleo parasimpatico sacrale

NO: monossido d'azoto

GABA: acido γ -amino-butirrico

Quando l'infertilità causa problemi sessuali: il ruolo dell'intervento sessuologico integrato

When infertility causes sexual problems: the role of a sexual integrated intervention

C. BASILE FASOLO, C. CONVERSANO, E. LENSI

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa

Parole chiave: Disturbi della fertilità, Infertilità, Sterilità, Disturbi sessuali, *Counselling*

Key words: *Fertility disorders, Infertility, Sterility, Sexual disorders, Counselling*

Riassunto

Nelle coppie sterili/infertili problemi sessuali o veri e propri disturbi sono piuttosto comuni: essi possono essere presenti già prima di scoprire la condizione di sterilità/infertilità, oppure possono insorgere a seguito di questa.

Alcuni fattori e processi di natura psicologica rivestono un ruolo importante nella relazione tra disturbi della fertilità e sessualità: si tratta del *sistema di significato*, del *sistema di convinzioni* e della *valutazione cognitiva* della sterilità/infertilità. La reazione di stress alla diagnosi di infertilità/sterilità dipende proprio da questi fattori psicologici; nel caso di una reazione di stress, questa spesso contribuisce ad allontanare la coppia dagli aspetti relazionali ed espressivi della sessualità, che viene quindi ricondotta ad esperienza puramente meccanica finalizzata alla riproduzione, favorendo l'insorgenza o facilitando l'inasprimento di eventuali disturbi sessuali presenti prima della diagnosi di infertilità. L'intervento di *counselling* psicossessuale può risultare utile per il singolo e per la coppia che necessitano di acquisire una maggiore consapevolezza circa la propria condizione, sia per accettarla che per fronteggiarla in modo migliore.

Summary

Sexual problems or disturbances are fairly common in infertile couples: they can, in fact, be present before discovering this condition or can result from a fertility disorder. Factors and processes of a psychological nature play an important role, in particular the psychological processes, such as those of meaning and convictions, and the cognitive evaluation of the sterility/infertility. Stress reactions caused by the condition of infertility or sterility generally depend upon these factors of a psychological nature; if there is a stress reaction, this often contributes to alienate the couple from the relational expressive aspects of sexuality, considered mechanical experience finalized only to reproduction, leading to a deterioration of the sexual disturbances or favouring the onset. Psychosexual intervention, such as counselling, could be useful for the single patient, or even better the couple, to overcome the condition of being infertile and to satisfy the need to be better informed about their condition, whether it contributes to being able to accept that condition or to face up to their condition.

Introduzione

Dal punto di vista psicologico, un disturbo della fertilità può rappresentare un attacco sia all'identità individuale che a quella di coppia. Nella sessualità e nell'esperienza di piacere che l'accompagna, infatti, entrano in gioco soddisfazioni di varia natura¹; oltre a soddisfazioni di tipo sensoriale-motorio, legate all'appagamento della curiosità, alla motivazione di natura aggressiva e di natura ludica (in analogia con il gioco infantile), entrano in gioco appagamenti legati all'affermazione di sé, all'autostima, e al riconoscimento personale e della

propria identità; sono inoltre soddisfatte motivazioni sociali, come la ricerca di coesione all'interno della coppia e del gruppo sociale cui la coppia appartiene¹.

Tra le motivazioni appena accennate, quelle legate al riconoscimento dell'identità personale e quelle sociali si amplificano e sono ancora più evidenti se la sessualità diventa un'attività finalizzata anche al concepimento. La procreazione ha infatti un valore altissimo per l'umanità intera; tutte le società incoraggiano la riproduzione e esaltano l'alto valore della genitorialità; da un punto di vista culturale e psicologico, la condizione legata ad un disturbo della fertilità tende invece

ad essere vista come un difetto che viene spesso condannato².

Sessualità e (in)fertilità sono quindi strettamente collegate tra loro: nonostante in letteratura la sessualità e i disturbi sessuali delle coppie infertili non siano ancora stati descritti in maniera esaustiva³, vari studi sottolineano come problemi o veri e propri disturbi sessuali siano piuttosto comuni nelle coppie infertili^{1,4}, presenti già prima di scoprire tale condizione, o insorti a seguito di un disturbo della fertilità, che tende ad influenzare negativamente la vita sessuale della coppia¹.

I disturbi sessuali nelle coppie con disturbi della fertilità

Da una ricerca di Wischmann et al.⁵ è emerso che le coppie che presentano un desiderio inappagato di avere figli hanno una maggiore insoddisfazione di vita se confrontati col resto della popolazione; l'insoddisfazione è legata a vari ambiti tra cui anche la sfera della sessualità.

Secondo alcuni studiosi tra sessualità e infertilità possono instaurarsi quattro tipi di relazioni.

I disturbi sessuali possono essere la causa dell'infertilità maschile o femminile; le varie fasi dell'iter diagnostico e i trattamenti per l'infertilità possono influenzare la vita sessuale della coppia; sentimenti e sensazioni suscitate dalla condizione di infertilità possono influenzare la sfera della sessualità; infine fattori di natura psicologica e sessuale, interagendo con i vissuti legati ai procedimenti di procreazione medicalmente assistita, possono rinforzare il senso di "separazione sessuale" tra uomo e donna (se la coppia considera i propri corpi come delle "macchine")⁶.

Molte coppie che non possono avere figli presentano quindi una vita sessuale povera già prima della diagnosi relativa alla patologia riproduttiva; spesso sono riscontrati problemi nella relazione di coppia, scarsa frequenza dei rapporti sessuali, disturbi dell'identità sessuale¹ e disfunzioni sessuali^{1,4}, frequentemente associate ad un'educazione sessuale molto carente e ad una condizione più generale di ignoranza^{4,7}. Alcuni Autori ipotizzano che il tipo di disfunzione sessuale associata alla condizione di infertilità possa influenzare l'esperienza stessa di infertilità⁸.

Nell'uomo le problematiche sessuali presenti già prima della diagnosi di disturbo della fertilità riscontrate più frequentemente sono la disfunzione erettile^{4,6,8,9}, che può insorgere anche a seguito delle ripetute

difficoltà incontrate durante i rapporti sessuali con la propria *partner*⁸, la riduzione del desiderio⁴ e infine l'eiaculazione precoce o comunque altri disturbi dell'orgasmo^{4,6}.

Nella donna invece gli studi sottolineano la presenza di disturbi da dolore sessuale, cioè vaginismo^{6,8} e dispareunia^{4,6}, anche tra loro associati⁶; nella popolazione femminile si riscontrano anche esperienze sessuali traumatiche durante l'infanzia⁸, riduzione del desiderio e disturbi dell'orgasmo⁴.

Occorre considerare che se la coppia tenta di risolvere la propria patologia riproduttiva, è molto probabile che i problemi sessuali presenti da tempo subiscano un peggioramento, sia per lo stress delle indagini mediche a cui i partner devono sottoporsi, sia per la rigida adesione ai protocolli previsti dai trattamenti di procreazione medicalmente assistita; ma il peggioramento può anche essere legato al senso di colpa del partner "malato" per il fatto di essere la causa della mancata genitorialità, o al risentimento da parte del partner sano nei confronti dell'altro¹.

Problemi sessuali possono presentarsi anche in un momento successivo a quello della diagnosi di disturbo della fertilità^{2,6}, in quanto le procedure invasive e la sensazione di essere costantemente monitorati in una sfera così intima come quella sessuale possono influenzare l'immagine sessuale di sé, il desiderio di avere rapporti e la prestazione sessuale^{6,8,10} e possono indirettamente suscitare sentimenti di rabbia, conflitti coniugali e tensione durante i rapporti stessi^{6,11}. Alcuni Autori affermano che la soddisfazione sessuale diminuirebbe dopo il terzo anno consecutivo di indagini mediche e trattamenti per la risoluzione del problema-infertilità¹², a seguito della minore abilità di controllo sull'eiaculazione e, più in generale, della minore soddisfazione circa le prestazioni sessuali¹².

Le problematiche sessuali più diffuse che insorgono nella coppia in un periodo successivo alla diagnosi di disturbo della fertilità sono, nell'uomo, la disfunzione erettile^{8,10}, che può manifestarsi nel periodo degli accertamenti medici¹⁰ o nel periodo immediatamente successivo alla diagnosi di infertilità⁸, disturbi dell'orgasmo^{10,12,13} tra cui in particolare l'eiaculazione precoce^{12,13}, disturbo che secondo alcuni studiosi è possibile riscontrare in maniera marcata proprio durante la fase potenzialmente fertile del ciclo mestruale della partner¹³, la diminuzione del desiderio^{8,11}, che può essere limitato ai rapporti sessuali con la propria moglie (e non esteso alle relazioni extracconiugali) in quanto dovuto al ritardo nel concepimento o allo scarso interesse sessuale da parte della mo-

glie⁸. Si verificano spesso anche un evitamento della sessualità, dovuto alla insistenza da parte della moglie ad avere rapporti sessuali per aumentare la probabilità di avere un figlio⁸, una diminuzione della frequenza dei rapporti sessuali¹⁴ e, più in generale, una minore soddisfazione sessuale^{5,8}.

Rispetto alla donna, uno studio presente in letteratura riporta una frequente diminuzione del desiderio durante la fase potenzialmente fertile del ciclo mestruale¹³; una ricerca del 2001 ha invece sottolineato come le mogli si lamentino in misura maggiore della propria insoddisfazione sessuale rispetto ai mariti, ma solo in quelle coppie in cui entrambi i coniugi hanno problemi di infertilità; sempre secondo tale studio, l'insoddisfazione sessuale delle mogli e dei mariti è invece allo stesso livello nelle coppie il cui disturbo della fertilità resta inspiegato¹⁵.

In generale, la comorbidità tra disturbo della fertilità e disturbi sessuali crea complesse reazioni emotive, in quanto la condizione di infertilità modifica il significato dei rapporti sessuali, che da occasione di ritrovare legame e intimità diventano atti finalizzati esclusivamente al concepimento, con la conseguenza che una delle soddisfazioni legate al soddisfacimento del bisogno sessuale di base rimane inappagata⁸. Alcune considerazioni di carattere psicologico possono offrire uno spunto per la comprensione della relazione tra disturbi della fertilità e disturbi sessuali.

Processi psicologici che caratterizzano la relazione tra disturbi della fertilità e disturbi sessuali

Nella dinamica circolare di reciproca influenza tra sessualità e infertilità, alcuni fattori e processi di natura psicologica, come il *sistema di significato*, il *sistema di convinzioni* e la *valutazione cognitiva*, rivestono un ruolo importante e influente¹.

Un disturbo della fertilità può portare il singolo e la coppia ad una crisi che può protrarsi per anni, con una sofferenza psicologica notevole che può investire vari ambiti della vita, come quello coniugale (soprattutto se nella coppia uno dei due partner è fertile), lavorativo, sociale e, tra questi, anche quello sessuale, provocando serie ripercussioni sul benessere psichico. La diagnosi di un disturbo della fertilità è perciò un evento potenzialmente stressante e lo sarà in misura maggiore per quelle persone che percepiscono la procreazione come un qualcosa di fondamentale nella loro vita e che hanno, tra le massime aspirazioni, quella di diventare genitori: per queste

persone la condizione di sterilità o di infertilità rappresenta una forte minaccia per il proprio benessere psicologico. Per chi, invece, considera la genitorialità un'aspirazione marginale o comunque secondaria rispetto ad altre (ad esempio la carriera lavorativa, ecc.), tale condizione non sarà troppo stressante². Le diverse modalità di risposta ad uno stesso problema sono quindi dovute a fattori psicologici.

IL SISTEMA DI SIGNIFICATO E IL SISTEMA DI CONVINZIONI

Il sistema di significato è una struttura integrata di tutto ciò che può dare un senso all'identità della persona: mete, speranze, credenze, ecc.². Tale struttura consente alla persona di²:

- 1) "sentirsi qualcuno";
- 2) cogliere la realtà e gli eventi e dar loro un significato;
- 3) cogliere l'immagine che ha di se stessa ed esprimere un'autovalutazione;
- 4) agire nel perseguimento delle mete ritenuti importanti (funzione progettuale).

Le mete che la persona vorrebbe raggiungere nella vita si articolano, dunque, nel sistema di significato a vari livelli, a seconda dell'importanza che tali mete rivestono e, insieme alle credenze, vanno a formare i "campi" del sistema di significato: il campo familiare, quello professionale, ecc. Quando una meta ritenuta importante non viene raggiunta, si avranno ripercussioni sull'autostima, con depressione e sentimenti di perdita, ma non solo: il blocco di una meta produce pensieri e immagini ricorrenti e intrusive, accompagnate da sentimenti particolarmente intensi, che provocano ulteriore sofferenza.

Il sistema di convinzioni comprende invece tutte quelle regole attraverso le quali percepiamo la realtà e gli eventi; si tratta di una sorta di pensieri-guida che ci permettono di interpretare la realtà, pertanto tale sistema gioca un ruolo importante nel processo di valutazione cognitiva².

LA VALUTAZIONE COGNITIVA DELLA STERILITÀ/INFERTILITÀ

Ogni persona sviluppa un proprio sistema per la valutazione cognitiva degli eventi della vita; essa consiste in un processo di pensiero che permette di attribuire ad un evento proprietà e caratteristiche tra cui, ad esempio, la natura benefica o nociva dello stesso e la capacità di facilitare o meno il raggiungimento di una meta che la persona stessa si è proposta. Di fronte a un evento potenzialmente stressante, la valutazione cognitiva dell'evento stesso che ogni persona mette in atto ne determina la reazione specifica (reazione di stress). Così, nel caso dei disturbi della fer-

tilità, la diagnosi di un disturbo di questo tipo rappresenta un evento potenzialmente stressante, cioè potenzialmente in grado di attivare una risposta di stress che potrà ripercuotersi in vari ambiti della vita, tra cui quello sessuale. Il processo di valutazione cognitiva attiva la risposta di stress se la persona considera l'evento-infertilità minaccioso per il proprio benessere individuale, per la propria autostima, per la propria identità².

Il processo di valutazione cognitiva dell'evento (in questo caso della sterilità o dell'infertilità) si articola in due fasi, ognuno dei quali influenza la reazione all'evento stesso².

La prima fase del processo concerne l'attribuzione delle cause di un evento², processo che si riferisce alla percezione soggettiva delle cause di un evento, che può corrispondere o meno alla realtà oggettiva. Le persone tendono a ricondurre le cause di un evento (nel nostro caso la propria sterilità/infertilità) a due tipi di cause: cause interne (riconducibili a caratteristiche o comportamenti personali) o esterne (riconducibili a fattori ambientali, cioè esterni alla persona)¹⁶. Le persone che ritengono che il proprio disturbo della fertilità dipenda da cause esterne, instabili e specifiche (es. "il destino, per adesso, non ci permette di diventare genitori") saranno più propense ad accettare il ruolo del caso e della fortuna; le persone che invece attribuiscono il disturbo della fertilità a cause interne, stabili e globali (es. "è colpa mia, sono sterile, non ho successo in niente e niente potrà mai cambiare la mia condizione") matureranno una condizione di *helplessness*, cioè sentimenti di impotenza e di frustrazione nei confronti di un evento, in quanto esso è attribuito a caratteristiche immodificabili dell'individuo¹⁶. Le persone in condizione di "*helplessness*" matureranno, dunque, una sorta di "impoverimento" rispetto all'autostima e al senso di autoefficacia, che dall'area legata alla genitorialità si trasferirà in altre aree della loro vita, compresa quella sessuale².

La seconda fase del processo di valutazione corrisponde al *coping*, cioè alla modalità con cui l'evento viene affrontato². Si possono distinguere, fondamentalmente, tre strategie di *coping*^{2 17}:

- 1) comprensione e ricerca di un significato razionale;
- 2) focalizzazione del problema, in cui si cerca di cambiare la situazione a proprio favore;
- 3) focalizzazione delle emozioni, in cui le persone si occupano dell'aspetto emotivo scaturito dalla situazione, cercando di cambiare il significato dell'evento o di mantenere un realistico ottimismo.

LA RELAZIONE TRA DISTURBI DELLA FERTILITÀ E DISTURBI SESSUALI

Nel caso di un disturbo della fertilità, se il sistema di significato indica il fatto di avere un figlio come una meta particolarmente ambita, il blocco di questa meta (rappresentato dal disturbo della fertilità) innescerà nella persona/coppia emozioni negative, sofferenze, pensieri e immagini intrusivi e ricorrenti che a loro volta alimenteranno il vissuto di sofferenza; se a ciò si aggiunge che la persona/coppia valuta il proprio disturbo della fertilità come un evento dipendente da cause interne, stabili e globali, tale circostanza produrrà una reazione di stress che si ripercuoterà non solo su tutto ciò che rientra nel "campo" di cui la meta fa parte (il campo familiare), ma il senso di fallimento, di impotenza e di frustrazione (*helplessness*) invaderà anche gli altri campi (ad esempio, quello professionale, quello amicale e, appunto, quello sessuale)². Erickson propone un interessante contributo teorico che può spiegare l'insorgenza di problematiche sessuali a seguito della diagnosi di disturbo della fertilità: la personalità di ogni individuo tende a svilupparsi attraverso otto stadi, il settimo dei quali è rappresentato dalla generatività, in cui la persona, ormai matura, sente il bisogno di produrre e creare ed in particolare, di creare e dirigere una nuova generazione¹⁸. La consapevolezza di avere un disturbo della fertilità costituirebbe quindi, come anche sostenuto dalla Menning, una vera e propria crisi esistenziale, in quanto impedirebbe il passaggio a tale stadio della vita¹⁹. Venendo a mancare questa forma di arricchimento, si verrebbe a creare un senso di stagnazione e di impoverimento personale, che potrà colpire vari campi del sistema di significato, tra cui anche quello sessuale; a tutto ciò spesso si aggiunge il bisogno ossessivo di una pseudointimità finalizzata esclusivamente al raggiungimento della meta-figlio². In queste coppie possono quindi facilmente svilupparsi problematiche sessuali, caratterizzate, ad esempio, da una perdita di piacere o di interesse dovute alla frustrazione per il fatto di avere un disturbo della fertilità, ma anche possibili conseguenze di risentimenti verso il *partner* infertile o dell'ansia suscitata dalle procedure mediche richieste per risolvere il problema¹.

L'importanza del *counselling*

Il *counselling* psicosessuale è un intervento per fornire un sostegno a persone in difficoltà, fornendo loro strumenti ed abilità per¹:

- 1) acquisire consapevolezza;
- 2) assimilare le conoscenze;
- 3) trasformarle in stili di vita soddisfacenti e comportamenti responsabili.

L'intervento di *counselling* è una relazione d'aiuto, in cui il contratto tra la persona e il *counsellor* (colui che effettua un intervento di *counselling*) prevede di far capire alla persona cosa accade, di acquistare consapevolezza e di gestire l'insieme di pensieri, emozioni, azioni, relazioni che la caratterizzano²⁰, fornendo informazioni e chiarificazioni che le permetteranno di comprendere meglio il proprio stato e di prendere eventuali decisioni circa la propria condizione con una maggiore consapevolezza¹. Così, l'intervento di *counselling* prevede non tanto di conseguire un risultato già definito, quanto piuttosto la "ricerca" di un risultato²⁰; nel caso che una persona, alla quale sia stato diagnosticato un disturbo della fertilità e che presenta anche un disturbo sessuale, si presenti ad una consulenza per l'eccessivo stress che la diagnosi di tale disturbo ha provocato, saranno oggetto dei colloqui tutti quegli elementi del sistema di significato, del sistema di convinzioni, del processo di attribuzione delle cause e del *coping* che la persona farà emergere dal racconto del proprio vissuto, in modo tale che la persona stessa, acquisendo consapevolezza rispetto al collegamento tra tali elementi e tra tali elementi e le proprie emozioni e azioni, possa decidere come affrontare senza troppo disagio la propria condizione.

È indispensabile che la coppia affronti il proprio disturbo non solo dal punto di vista "medico" ma anche "psicologico", attraverso un intervento di *counselling* che permetta un'elaborazione adeguata e costruttiva della propria condizione; questo processo permetterà infatti ai partner di ristabilire sia i legami che rendono solido il loro rapporto di coppia (compresa la sessualità) sia quelli più sociali, relativi ai loro rapporti con le persone che fanno parte dell'*entourage* familiare e amicale della coppia. In un'ottica di intervento multidisciplinare, quindi, mentre gli operatori qualificati (andrologo, ginecologo, genetista, biologo, ecc.) si occuperanno della persona nei rispettivi ambiti di intervento, di fatto ogni figura di specialista agirà da *counsellor*, aiutando la persona ad acquisire consapevolezza, a compiere scelte e a intraprendere comportamenti in armonia con le proprie emozioni e con i propri pensieri; per questo il consulente si astiene da giudizi, opinioni o decisioni, lasciando questo spazio alla persona stessa. La funzione del *counsellor* è quella di "stare vicino a", "aiutare a", "condividere con", non suggerendo solu-

zioni proprie o predeterminate, ma aiutando la coppia a capire e a decidere che cosa fare. Un buon livello di adattamento ad una condizione difficile (come quella relativa alla presenza di un disturbo della fertilità e di un disturbo sessuale) significa gestire i pensieri e le emozioni negative affrontandoli quando diventano eccessivi e rielaborandoli in modo tale che non diventino devastanti, anche rispetto ad altri versanti della vita. L'intervento di *counselling* è un lavoro delicato, discreto in ogni momento e grado del percorso. In ogni struttura organizzata per il trattamento della infertilità, quindi, si dovrebbe attivare una sorta di *counselling* diffuso, nel senso che ogni componente che abbia fatto un preciso percorso di formazione, di fatto svolga un ruolo di *counsellor*, delegando ad un figura professionale come lo psicologo clinico, il trattamento specifico di condizioni particolarmente impegnative come la diagnosi di una sterilità irreversibile. In altre condizioni di lavoro in cui i vari specialisti lavorino in ambiti diversi, sarà necessario individuare un *counsellor* specificatamente dedicato alle problematiche della fertilità e sessualità cui necessariamente inviare le persone o le coppie per la valutazione di reazioni precoci o tardive, anche allo scopo di prevenire reazioni non evidenti o prevedibili al momento delle prime osservazioni.

In buona sostanza è necessario che tutte le figure professionali che vengono in contatto con una coppia che non riesce a procreare non siano solo professionisti che lavorano a fianco, ma che sviluppino una sensibilità personale e comune, un linguaggio tecnico condiviso, in definitiva una comunicazione efficace al proprio interno e con la coppia stessa, che rimane ovviamente il punto focale di ogni strategia di approccio ed intervento.

Conclusioni

Sessualità e fertilità sono aspetti strettamente collegati tra loro²¹.

Lo stress che la condizione legata ad un disturbo della fertilità porta generalmente con sé spesso contribuisce ad allontanare la coppia dagli aspetti relazionali ed espressivi della sessualità, che viene quindi ricondotta ad esperienza puramente meccanica finalizzata alla riproduzione, ponendo così l'accento solo sull'aspetto procreativo dei rapporti sessuali²¹, e non permettendo più la soddisfazione di quelle motivazioni di natura più prettamente ludica che la sessualità e il piacere che ne deriva riescono ad esaudire.

Nella reciproca interazione tra disturbi della fertilità e sfera sessuale assumono un ruolo importante fattori di natura psicologica²¹ come la valutazione cognitiva e il sistema di significato², i cui elementi vengo-

no presi in considerazione nell'ambito di un intervento di *counselling*, affinché il paziente possa far fronte alla propria condizione con maggiore consapevolezza di sé e del proprio vissuto rispetto ad essa.

Bibliografia

- ¹ Rifelli G. *Sessuologia clinica*. Milano: Masson 1996.
- ² Froggio G. *Bambino mio sognato. Psicologia e psicoterapia della sterilità*. Cinisello Balsamo (Milano): San Paolo 2000.
- ³ Skrzypulec V, Nowosielski K, Drosdzol A, Kowalaczyk R. *Sexual dysfunctions in selected endocrinopathies*. Endokrynol Pol 2005;56:964-9.
- ⁴ Jain K, Radhakrishnan G, Agrawal P. *Infertility and psychosexual disorders: relationship in infertile couples*. Indian J Med Sci 2000;54:1-7.
- ⁵ Wischmann T, Stammer H, Scherg H, Gerhard I, Verres R. *Psychosocial characteristics of infertile couples: a study by "Heidelberg Fertility Consultation Service"*. Hum Reprod 2001;16:1753-61.
- ⁶ Mimoun S. *The multiple interactions between infertility and sexuality*. Contracept Fertil Sex 1993;21:251-4.
- ⁷ van Zyl JA. *Sex and infertility. Part II. Influence of psychogenic factors and psychosexual problems*. S Afr Med J 1978;72:485-7.
- ⁸ Nene UA, Coyaji K, Apte H. *Infertility: a label of choice in the case of sexually dysfunctional couples*. Pat Educ Couns 2005;59:234-8.
- ⁹ Kalsi JS, Bahadur G, Muneer A, Ozturk O, Christopher N, Ralph DJ, et al. *Novel PDE5 inhibitors for the treatment of male erectile dysfunction*. Reprod Biomed Online 2003;7:456-61.
- ¹⁰ Saleh RA, Ranga GM, Raina R, Nelson DR, Agarwal A. *Sexual dysfunction in men undergoing infertility evaluation: a cohort observational study*. Fertil Steril 2003;79:909-12.
- ¹¹ Donnelly D. *Sexually inactive marriages*. J Sex Res 1993;30:171-9.
- ¹² Berg BJ, Wilson JF. *Psychological functioning across stages of treatment in infertility*. J Behav Med 1991;14:11-26.
- ¹³ Hurwitz MB. *Sexual dysfunction associated with infertility. A comparison of sexual function during the fertile and the non-fertile phase of the menstrual cycle*. S Afr Med J 1989;76:58-61.
- ¹⁴ Abramson Y, Seligman MEP, Teasdale JD. *Learned helplessness in humans: critique and reformulation*. J Abnorm Psychol 1978;87:49-74.
- ¹⁵ Lee TY, Sun Gh, Chao SC. *The effect of an infertility diagnosis on the distress, marital and sexual satisfaction between husbands and wives in Taiwan*. Hum Reprod 2001;16:1762-7.
- ¹⁶ Amerio P. *Psicologia di Comunità*. Bologna: Il Mulino 1995.
- ¹⁷ Lazarus R, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer 1984.
- ¹⁸ Erickson E. *I cicli della vita. Continuità e mutamenti*. Roma: Armando 1984.
- ¹⁹ Menning BE. *Infertility: a guide for the childless couple*. Second Edn. New York: Prentice Hall Press 1988.
- ²⁰ Fenelli A, Lorenzini R. *Clinica delle disfunzioni sessuali*. Roma: Carocci 1999.
- ²¹ Read J. *Sexual problems associated with infertility, pregnancy and ageing*. BMJ 2004;329:559-61.

Domanda 1: Nella sessualità entrano in gioco varie motivazioni, tra cui:

- a. Motivazioni di natura sociale e di natura ludica
- b. Motivazioni di natura ludica, ma non di natura sociale
- c. Motivazioni di natura sociale ma non di natura ludica

Domanda 2: I disturbi della fertilità:

- a. Rappresentano un tipo particolare di disturbi sessuali
- b. Raramente si presentano in associazione con disturbi sessuali
- c. Si presentano spesso in associazione con disturbi sessuali

Domanda 3: La condizione di infertilità o di sterilità:

- a. Mina l'identità individuale
- b. Mina l'identità di coppia
- c. Mina l'identità individuale e quella di coppia

Domanda 4: Durante un trattamento medico per l'infertilità, eventuali problematiche sessuali presenti da tempo:

- a. Spesso tendono a peggiorare
- b. Spesso tendono a migliorare e tale miglioramento è indice dell'efficacia del trattamento
- c. Spesso tendono a migliorare ma non per effetto del trattamento

Domanda 5: La valutazione cognitiva di un evento:

- a. Consiste nel processo di attribuzione delle cause
- b. Influenza la reazione all'evento
- c. È costituita da due sistemi, quello di significato e quello di convinzioni

Domanda 6: Il sistema di significato e quello di convinzioni:

- a. Si riferiscono, rispettivamente, ai processi di attribuzione delle cause e al processo di *coping*
- b. Entrano in gioco nella valutazione cognitiva di un evento
- c. Entrano in gioco nella valutazione cognitiva di un evento e l'attivazione di uno esclude automaticamente quella dell'altro

Domanda 7: In una coppia infertile spesso si assiste ad alterazioni:

- a. In ambito sessuale
- b. In ambito comunicativo
- c. Sia in ambito sessuale che comunicativo

Domanda 8: Un intervento psicosessuale rappresenta per la coppia infertile:

- a. Un'occasione per dimenticare la diagnosi di infertilità/sterilità
- b. Un'occasione per rielaborare la condizione di infertilità/sterilità e accettarla
- c. Un'occasione per rielaborare la condizione di infertilità/sterilità per poi dimenticarla

Domanda 9: Un intervento psicosessuale:

- a. È un intervento di *counselling*
- b. È un intervento psicoterapico
- c. Può essere sia l'uno che l'altro

Le anomalie citogenetiche degli spermatozoi

Cytogenetic abnormalities in human sperm

C. BOTTAZZI, M. COSTA

S.S. Diagnosi e Terapia dell'Infertilità, Dipartimento di Scienze Genetiche, Perinatali e Ginecologiche, E.O. Ospedali "Galliera", Genova, Italy

Parole chiave: Aneuploidie spermatiche, FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), Infertilità maschile

Key words: *Sperm aneuploidies, FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), Male infertility*

Riassunto

Abbiamo compiuto una revisione dei dati presenti in letteratura riguardanti la frequenza di anomalie citogenetiche spermatiche confrontando i dati ottenuti mediante la cariotipizzazione della cellula spermatica dopo penetrazione nell'ovocita di criceto con quelli ottenuti mediante la tecnica di ibridazione *in situ* non isotopica (*Fluorescence In Situ Hybridization*, FISH).

In uomini normali è stata riscontrata una frequenza media totale delle disomie pari a 2,2% ed una stima delle aneuploidie totali pari a 4,5%. Inoltre, l'età avanzata associata ad anomalie dello spermogramma, la radio- e la chemio-terapia, l'esposizione ad agenti inquinanti, la caffeina, il fumo e l'alcool costituiscono fattori di rischio che comportano un aumento delle cellule spermatiche con assetto genetico sbilanciato. In pazienti infertili si è evidenziata una correlazione inversa fra i tassi di aneuploidie e il numero di spermatozoi mentre non ancora completamente chiare sono le correlazioni con la motilità e la morfologia. La tecnica FISH su spermatozoi è oggi talvolta proposta alle coppie infertili candidate ad un programma di fecondazione assistita. È importante sottolineare però che tale tecnica non offre vantaggi per un quadro predittivo sull'*outcome* di tecniche di fecondazione assistita di II livello, mentre potrebbe offrire un importante approfondimento diagnostico in coppie con abortività ripetuta.

Summary

A review is presented of the literature on the frequency and distribution of chromosome abnormalities in spermatozoa from normal men, obtained by sperm karyotyping after in vitro penetration of hamster oocytes and by multicolour-FISH analysis. The total mean dysomy in sperm nuclei is 2.2% and the estimated aneuploidy is 4.5%. An increased risk of producing aneuploid spermatozoa was observed in men who smoke cigarettes, use alcohol and/or caffeine. The effects of therapeutic agents used in the treatment of cancer have been reviewed. In infertile males, a large number of studies demonstrated an inverse correlation between the frequency of sperm aneuploidy and sperm concentration. As far as concerns sperm motility and morphology, data are controversial. Multicolour-FISH on sperm nuclei is sometimes suggested to infertile couples who undergo an ART (Assisted Reproductive Technology) programme. However, it is important to point out that multicolour-FISH on sperm nuclei does not allow prediction of the outcome of assisted reproduction, but might be of diagnostic value in couples suffering from recurrent spontaneous abortion

Nella specie umana le anomalie cromosomiche degli embrioni costituiscono la patologia più frequente al concepimento e presentano una frequenza del 50% negli aborti spontanei, del 6% nei feti morti e dell'1% nei nati vivi. È stato stimato che almeno l'8,1% delle gravidanze cliniche hanno anomalie cromosomiche numeriche (~7%) o strutturali (~1%)¹.

La maggior parte di queste alterazioni cromosomiche sono dovute ad errori meiotici durante la gametogenesi e studi condotti mediante l'analisi di polimorfismi del DNA hanno dimostrato che l'origine parentale è strettamente legata al tipo di anomalia.

Inoltre, è stato stimato che l'origine paterna si ha nello 0-30% delle trisomie che interessano gli autosomi, nel 50-100% delle trisomie dei cromosomi sessuali², nel 60% delle triploidie³ e nell'84% delle anomalie cromosomiche strutturali *de novo*⁴.

Studi condotti sui gameti maschili indicano che complessivamente circa l'1-2% degli spermatozoi presenta alterazioni cromosomiche numeriche mentre il 7-14% presenta anomalie strutturali⁵.

Nell'ultimo decennio, l'applicazione della tecnica di ibridazione *in situ* non isotopica (FISH) per l'analisi cromosomica degli spermatozoi ha consentito la valuta-

zione della frequenza delle aneuploidie dei gameti maschili per quasi tutti i cromosomi, ha permesso l'identificazione dei cromosomi più frequentemente coinvolti e la comprensione dei meccanismi che determinano le aneuploidie stesse.

L'utilizzo della FISH è risultato più vantaggioso superando importanti limiti tecnici degli approcci precedenti, quali il basso numero di spermatozoi analizzati, offrendo riproducibilità e affidabilità dei risultati.

Infatti, la cariotipizzazione della cellula spermatogonica dopo penetrazione nell'ovocita di criceto consente l'analisi di un numero limitato di spermatozoi (nell'ordine di alcune centinaia) a causa del basso numero di metafasi ottenute ed esclude dall'analisi gli spermatozoi, potenzialmente anche aneuploidi, privi di capacità fecondante⁶⁻¹¹.

I dati ottenuti con la cariotipizzazione sono risultati comunque compatibili con i dati successivamente ottenuti con la FISH¹²⁻¹⁶.

Tuttavia è necessario osservare che entrambe le metodiche non sono in grado di fornire dati precisi sulle frequenze nullisomiche. Infatti, spesso si nota un eccesso di queste ultime rispetto alle frequenze disomiche. Tale eccedenza è riconducibile alla possibile perdita parziale di cromosomi nella procedura di preparazione del vetrino nella tecnica di cariotipizzazione¹⁷ oppure a mancata ibridazione nella FISH¹⁸⁻¹⁹.

Il principale meccanismo che sta all'origine delle aneuploidie negli spermatozoi umani è la non-disgiunzione cromosomica che comporta la produzione contemporanea di un gamete nullisomico e di un gamete disomico²⁰. Tenendo conto di ciò, valutata la frequenza delle disomie, è possibile compiere una stima della frequenza delle aneuploidie (uguale cioè a 2 volte la frequenza delle disomie) sebbene sia necessario tener presente che la nullisomia può anche aver origine da un meccanismo di *lagging* anafasico mitotico delle cellule progeneratrici dei gameti maschili.

Numerosi sono gli studi presenti in letteratura compiuti su spermatozoi di uomini normali mediante la *multicolour* FISH¹⁸⁻¹⁹⁻²¹⁻²².

Si osservano considerevoli differenze relative alle frequenze delle disomie per i singoli cromosomi. Tali differenze possono essere dovute a eterogeneità interindividuale o alle diverse metodologie utilizzate nei diversi laboratori (diversi tipi di sonda).

Inoltre, studi condotti su uomini infertili hanno chiarito possibili correlazioni esistenti tra i parametri spermatici convenzionali (concentrazione, motilità e morfologia) e la frequenza delle disomie, nullisomie e diploidie spermatiche.

Una importante discussione scientifica si è sviluppata sui possibili alti rischi di trasmissione di difetti genetici alla prole dopo l'introduzione della ICSI (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) nelle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita²³⁻²⁴. Ricordiamo infatti che nella fecondazione dell'ovocita mediante microiniezione non avviene la selezione naturale del gamete maschile e i rischi genetici ed epigenetici associati alla tecnica ICSI non sono a tutt'oggi completamente chiari.

Aneuploidie su spermatozoi

I dati presenti in letteratura ottenuti mediante la tecnica di cariotipizzazione mostrano valori della frequenza totale di disomie che vanno da 0,7 a 1,7% e le frequenze più elevate sono quelle del cromosoma 1 (0,09%), del cromosoma 21 (0,09%) e dei cromosomi del sesso (0,11%)²⁵⁻²⁷. La media delle disomie per ciascun cromosoma è 0,03% per gli autosomi e 0,11% per i cromosomi sessuali.

Inoltre, essendo 0,9% la media dei valori delle disomie totali riportate in questi studi, si può stimare un'incidenza delle aneuploidie di 1,8%.

Mediante la *multicolour* FISH sono stati analizzati diciotto dei ventiquattro cromosomi umani. Nel 2005, Templado et al. hanno effettuato una revisione degli studi in cui erano stati analizzati almeno 10.000 spermatozoi per campione²⁸. In tali studi i valori delle disomie risultano omogenei per la maggior parte dei cromosomi fatta eccezione per i cromosomi 3, 21, 22 e i cromosomi sessuali che mostrano frequenze aumentate.

Quindi, sia mediante la cariotipizzazione sia mediante la FISH, si osservano frequenze aumentate per il cromosoma 21 e per gli eterocromosomi. Questi cromosomi sono maggiormente coinvolti in meccanismi di non-disgiunzione.

È stato dimostrato da alcuni autori che il cromosoma 21 e i cromosomi sessuali presentano un singolo chiasma alla prima divisione meiotica²⁹⁻³⁰. Ciò spiegherebbe un'aumentata suscettibilità alla non-disgiunzione dal momento che la presenza di più chiasmi fra cromosomi omologhi garantirebbe una corretta segregazione meiotica durante l'anafase I³¹.

Skakkebaek et al. avevano dimostrato che il 15% degli spermatozoi primari non presentavano un corretto appaiamento dei cromosomi sessuali³².

Tale ipotesi è in accordo con studi più recenti che evidenziano che almeno il 27% dei bivalenti sessuali non presentano ricombinazione³⁰. Inoltre, frequen-

ze di ricombinazione significativamente più basse si sono riscontrate in casi di trisomia 21 e Klinefelter con origine paterna² e in spermatozoi aneuploidi 24XY³³.

Per quanto riguarda le frequenze aumentate relative ai cromosomi 3 e 22 sarebbero necessari ulteriori studi mediante la FISH per confermare i dati riportati^{34 35}.

Escludendo i cromosomi 3 e 22, la media delle disomie risulta pari a 0,09% per gli autosomi e 0,26% per gli eterocromosomi, mentre la media totale delle disomie è di 2,2% e la stima delle aneuploidie totali è 4,5%, valore superiore rispetto a quello ottenuto mediante la tecnica di cariotipizzazione (1,8%)²⁸.

Studi recenti hanno individuato uomini con cariotipo normale, perfettamente sani e fertili, che presentano costituzionalmente tassi di aneuploidie aumentati³⁶. Mentre alcuni fra questi donatori sani presentano frequenze di aneuploidie aumentate solo per alcuni cromosomi, altri presentano frequenze aumentate per tutti i cromosomi. Questi donatori risultano quindi più frequentemente soggetti a meccanismi alterati della gametogenesi e, avendo osservato anche un aumento delle aneuploidie nei linfociti periferici, gli Autori suggeriscono una possibile maggior suscettibilità allo sviluppo di tumori in tali soggetti.

Esistono fattori di rischio che comportano un aumento delle aneuploidie spermatiche?

I dati presenti in letteratura indicano che l'età avanzata associata ad anomalie dello sperma, la radio- e chemio-terapia, l'esposizione ad alcuni agenti inquinanti, la caffeina, il fumo e l'alcool³⁷ sono fattori di rischio.

Per quanto concerne gli effetti della radio- e chemio-terapia si è visto che entrambe comportano un aumento della frequenza di gameti cromosomicamente sbilanciati.

Studi condotti su animali hanno dimostrato che le cellule meioiche (spermatociti) e post-meiotiche (spermatidi e spermatozoi) sono più sensibili al danno rispetto alle cellule pre-meiotiche (spermatozoni)^{38 39}.

Inoltre, analizzando 13 pazienti affetti da seminoma trattati con dosi di 30-40 Gy (con dose testicolare di 0,4-5 Gy) si è visto che la percentuale di spermatozoi con anomalie cromosomiche raggiungeva un valore medio di 20,9%, valore aumentato rispetto ai controlli (8,5%)⁴⁰.

Anche la chemioterapia ha effetti negativi sul processo meiotico. Robbins et al. hanno dimostrato un netto aumento delle iperaploidie dei cromosomi X, Y e 8, di tutte le loro combinazioni e delle diploidie nei

100 giorni successivi alla terapia con NOVP (novantrone, oncovin, vinblastina, prednisone)⁴¹. Si è visto però che, a distanza di due anni di terapia, la percentuale dei gameti aneuploidi risulta uguale a quella presente prima del trattamento⁴².

I dati riportati sottolineano l'importanza della crioconservazione del seme per questi pazienti prima della terapia e indicano un intervallo di tempo minimo necessario (2 anni) per superare gli effetti negativi dei trattamenti sull'assetto genetico delle cellule spermatiche.

L'esposizione professionale a pesticidi non sembra aumentare il tasso di aneuploidie negli agricoltori^{43 44}, ma è un fattore di rischio per gli operai delle fabbriche dove essi vengono prodotti^{45 46}.

Aneuploidie su spermatozoi e infertilità

La frequenza delle aneuploidie dei gameti è stata ampiamente studiata anche in uomini infertili, tuttavia la letteratura presenta dati discordanti.

L'infertilità risulta spesso associata a tassi aumentati di aneuploidie. È interessante osservare che, mentre tassi aumentati di aneuploidie potrebbero costituire di per sé causa di infertilità, nel contempo le anomalie delle sinapsi ed un aumento dei cromosomi privi di foci di ricombinazione potrebbero altresì essere la causa di una ridotta o assente produzione di spermatozoi dovuta alla rimozione dal *pool* meiotico delle cellule aneuploidi durante il pachitene.

Studi compiuti su modelli animali di sterilità maschile hanno evidenziato che la diminuita produzione di spermatozoi non è necessariamente sempre associata ad un aumento dei tassi di aneuploidie⁴⁷. Tuttavia, almeno il 6% dei maschi infertili e il 17% dei maschi affetti da oligoastenoteratozoospermia grave hanno anomalie della meiosi. Disordini meiotici si sono riscontrati nel 40% dei pazienti con una concentrazione di spermatozoi mobili inferiore a 0,5 mil/ml⁴⁸. Tali disordini meiotici potrebbero essere causati da anomalie dei geni che intervengono nei meccanismi di controllo e riparazione del DNA, da difetti dei processi di sinapsi, o anche da un ambiente testicolare alterato da alti livelli di FSH (*follicle stimulating hormone*).

Come correlano le aneuploidie spermatiche con i parametri dello spermiogramma?

Per quanto riguarda le correlazioni esistenti tra la concentrazione degli spermatozoi e i tassi di aneuploidie, i dati presenti in letteratura riportano un aumento di gameti sbilanciati associato ad un basso nu-

mero di spermatozoi⁴⁹. Quindi, questi studi concordano nel ritrovare una correlazione inversa tra la concentrazione spermatica e la frequenza di aneuploidie.

In effetti, Bonduelle et al., studiando i concepimenti da ICSI, hanno evidenziato un significativo incremento dell'incidenza di anomalie cromosomiche prenatali. Nella revisione pubblicata nel 2002 della casistica ICSI di Bruxelles sulla diagnosi genetica prenatale un cariotipo fetale anomalo è stato reperito in 47 campioni su 1.586 (3,0%; 95% CI 2,2-3,9%). Di queste 47 anomalie 25 erano *de novo* (1,6%; 95% CI 1,0-2,3%, vs. 0,5% nel gruppo di controllo, differenza significativa con $p < 0,007$). Si trattava di 10 anomalie dei cromosomi del sesso e di 15 anomalie autosomiche sia numeriche ($n = 8$) che strutturali ($n = 7$).

Le altre 22 anomalie (21 bilanciate, 1 sbilanciata) erano ereditate (1,4%; 95% CI 0,9-2,1% vs. una incidenza dello 0,3-0,4% nella popolazione generale, differenza significativa con $p < 0,001$).

Un dato interessante a questo proposito era che l'aumento delle anomalie *de novo* si presentava solo nei casi in cui la concentrazione degli spermatozoi del padre era inferiore a 20 milioni/ml (2,1% di anomalie) rispetto a quelli con concentrazione superiore (0,24% di anomalie). Nessun incremento ulteriore della percentuale di anomalie fu rilevato nei sottogruppi con concentrazioni inferiori ($\leq 1, \leq 5, \leq 10, \leq 15$ milioni/ml). Anche il peggioramento della motilità, ma non quello della morfologia correlavano con un aumento del rischio di anomalie cromosomiche *de novo*⁵⁰.

Un altro dato da considerare è che esiste sicuramente una forte selezione degli embrioni dopo il *transfer*, poiché è noto dai dati della diagnosi pre-impianto che nei casi di ICSI eseguita per azoospermia ostruttiva (OA) o non ostruttiva (NOA) più di metà degli embrioni formati presenta aneuploidie⁵¹.

Pochi e controversi sono i dati riguardanti la motilità. Tuttavia è necessario tener presente che risulta molto difficile trovare una condizione di astenozoospermia isolata, poiché i difetti della motilità sono spesso associati ad alterazioni di altri parametri spermatici.

È stato dimostrato che in casi di astenozoospermia isolata dovuta ad alterazioni gravi del flagello, quali irregolarità del diametro e coda mozza, si hanno tassi di aneuploidie aumentati. Inoltre, le abituali tecniche di selezione degli spermatozoi (*swim-up*) non migliorano la percentuale di aneuploidie spermatiche⁵².

Machev et al. hanno recentemente compiuto una revisione della letteratura per chiarire le correlazioni

esistenti tra la morfologia spermatica e la frequenza di gameti sbilanciati⁵³.

Sono state individuate tre diverse forme di teratozoospermia. Nella teratozoospermia polimorfica, dove la maggior parte degli spermatozoi presenta più di un difetto morfologico, si osserva un lieve incremento statisticamente non significativo dei tassi di aneuploidia.

Nella globozoospermia si è invece riscontrato un aumento significativo delle aneuploidie per i cromosomi acrocentrici e in particolare per i cromosomi del sesso. A tale proposito ricordiamo anche che in pazienti affetti da globozoospermia si ha un'elevata decondensazione della cromatina associata ad un incremento dei processi apoptotici^{54,55}.

Una percentuale molto elevata di gameti cromosomicamente sbilanciati che raggiunge valori del 90-100% si ha invece nella macrocefalia, dove la maggior parte degli spermatozoi presenta anche acrosoma gigante e code multiple.

Queste associazioni non si rivelano predittive sui singoli spermatozoi. Infatti, studi condotti mediante la FISH, associata all'analisi morfologica a contrasto di fase del singolo spermatozoo, hanno dimostrato che anomalie cromosomiche numeriche sono presenti in spermatozoi con teste di tutte le dimensioni e che alcuni spermatozoi disomici sono perfettamente normali dal punto di vista morfologico⁵⁶.

In generale, quindi, la morfologia del singolo spermatozoo non correla con l'assetto genetico.

Tutto ciò implica che fino ad oggi non si hanno criteri specifici per la scelta dello spermatozoo migliore da utilizzare nella tecnica ICSI, fatta eccezione per l'esclusione di quei gameti con grossolane anomalie della testa.

Anche i pazienti azoospermici con cariotipo normale presentano tassi aumentati di aneuploidie⁵⁶. È stata riportata un'evidente differenza tra pazienti affetti da azoospermia non ostruttiva (% aneuploidie 19,6) e pazienti con azoospermia ostruttiva (% aneuploidie 8,2). Questi dati sono in accordo con recenti studi che hanno valutato il tasso di ricombinazione al pachitene in pazienti azoospermici riportando basse frequenze di ricombinazione nei pazienti con azoospermia ostruttiva (46,3) e frequenze di ricombinazione ancor più basse in pazienti affetti da azoospermia non ostruttiva (40,4) rispetto ai valori di controllo (48,0)⁵⁷.

Questi dati dimostrano che nei pazienti affetti da azoospermia non ostruttiva sono più frequentemente presenti disturbi meiotici.

Inoltre, è interessante osservare che l'incremento delle disomie e diploidie osservato in pazienti con

azoospermia non ostruttiva risulta superiore a quello riscontrato in pazienti con sindrome di Klinefelter⁵⁸. Le conseguenze cliniche di queste anomalie sono però di portata limitata: dati ottenuti da uno studio retrospettivo in coppie infertili, per solo fattore maschile, dimostrano che non si hanno significative differenze del tasso di abortività tra ICSI compiute utilizzando spermatozoi eiaculati (18,55%) e ICSI compiute utilizzando spermatozoi estratti chirurgicamente (19%)⁵⁹. Significative differenze non si sono riscontrate neppure confrontando il tasso di abortività delle ICSI fatte per solo fattore maschile con quello delle ICSI fatte per altri fattori (18,7%).

In uno studio multicentrico prospettico controllato di coorte condotto su 2.809 gravidanze ottenute da ICSI mediante l'uso di spermatozoi eiaculati, epididimari e testicolari non è stata evidenziata nessuna influenza dell'origine spermatica sull'andamento della gravidanza e delle sue complicazioni, compresa la pre-eclampsia⁶⁰. I dati alla nascita dei neonati sono risultati simili nei tre gruppi. Il rischio di malformazioni negli aborti, nei nati morti, nei nati vivi e negli aborti indotti non era diverso nei tre gruppi e la percentuale di malformazioni non correlava con i parametri riguardanti il numero degli spermatozoi.

Con le limitazioni dovute alla bassa numerosità di alcuni sottogruppi ed al fatto che le gravidanze erano arruolate tardivamente per il follow-up, per cui non sono stati studiati gli aborti precoci e le gravidanze ectopiche, gli Autori concludono che il corso della gravidanza non è influenzato né dall'origine né dal numero degli spermatozoi.

Inoltre, in uno studio da noi condotto mediante l'utilizzo delle tecniche FISH e *multicolour* FISH per la valutazione delle aneuploidie spermatiche in uomini provenienti da coppie con aborto ripetuto *sine causa* abbiamo osservato che solo il 10% dei maschi studiati presentava tassi di aneuploidie elevati (30-34%), indipendentemente dal quadro seminale, e che i parametri seminali tradizionali non danno alcuna informazione predittiva sull'aborto abituale⁶¹.

Considerando poi altri studi presenti in letteratura riguardanti la frequenza di aneuploidie spermatiche e l'aborto abituale, possiamo concludere che la percentuale di uomini a rischio di produrre gameti aberranti in misura significativamente rischiosa per l'effetto sul concepito è di circa il 4,1%⁶²⁻⁶⁵ e che soltanto nel 10,8% degli aborti ripetuti si è dimostrata l'origine paterna della anomalia⁶⁶. Risulta quindi raro il contributo paterno nella ricorrenza delle aneuploidie negli aborti ripetuti. Questi dati trovano supporto anche nell'alta percentuale di suc-

cessi ottenuti mediante l'ovodonazione in tali pazienti⁶⁷.

Diversa è la situazione delle aneuploidie seminali nel caso in cui il paziente sia portatore di una anomalia cromosomica nota.

Circa il 2-14% dei pazienti infertili presenta cariotipo alterato. Anomalie cromosomiche sono state individuate nel 5% dei pazienti affetti da oligozoospermia e nel 14% dei pazienti azoospermici⁶⁸⁻⁷⁰.

Pazienti infertili 47,XXY hanno una frequenza di spermatozoi 24,XY e 24,YY inferiore all'1% mentre pazienti Klinefelter (47,XXY) e Klinefelter-mosaicismo hanno rispettivamente tassi di aneuploidie pari a 2-2,5% e 1,5-7%.

Nei pazienti portatori di traslocazioni Robertsoniane la percentuale di spermatozoi con cromosomi sbilanciati va dal 3 al 27% per i cromosomi coinvolti nella traslocazione⁷¹⁻⁷³.

In tali pazienti sono stati identificati effetti intercromosomici: un aumento della frequenza di trisomia 21 associato a t(13q;14q), un aumento delle disomie X,Y,1,18,13 associate a t(14;21)(q10;q10), un aumento delle disomie 18 e 21 associato a t(13;15)(q10;q10) ed un aumento delle disomie 6 e 21 associato a t(13;22)(q10;q10).

Per quanto riguarda le traslocazioni reciproche si è evidenziato un quadro più grave: in questi pazienti il 40-50% dei gameti presenta un corredo cromosomico sbilanciato.

Ricordiamo che, nel caso di traslocazione reciproca, durante la I divisione meiotica, all'appaiamento dei cromosomi, anche i segmenti traslocati si affiancano ai loro tratti omologhi e formano complessi a croce detti quadrivalenti. Come nelle normali meiosi, le fibre del fuso si fissano poi ai centromeri e i cromosomi omologhi vengono attirati ai poli opposti. In particolare, i cromosomi del quadrivalente possono disgiungere e segregare secondo disgiunzione 2:2 alternata, adiacente 1 o adiacente 2, o secondo disgiunzione 3:1 o disgiunzione 4:0. L'unica segregazione che produce gameti normali è quella alternata.

È stato dimostrato che in pazienti portatori di traslocazioni reciproche la segregazione alternata è la più comune presentando una frequenza del 44-51% mentre la segregazione adiacente 1 ha una frequenza che va dal 16 al 40% e quella adiacente 2 è la segregazione meno comune con frequenza pari al 9%. Per la disgiunzione 3:1 si è calcolata una frequenza media pari all'11%.

Teoricamente i gameti di un individuo con traslocazione reciproca bilanciata dovrebbero dare origine a prole in cui il 50% di individui ha cariotipo sbilan-

ciato, il 25% bilanciato e il 25% con cariotipo normale. Fortunatamente, la percentuale di neonati con cariotipo sbilanciato è inferiore all'atteso. Ciò dipende da varie ragioni, quali la configurazione spaziale dell'appaiamento cromosomico che condiziona prevalentemente un tipo di segregazione, la selezione dei gameti con cariotipo anomalo, la fecondazione preferenziale di gameti normali e/o bilanciati, la selezione abortiva di zigoti aneuploidi a vari stadi dello sviluppo e il sesso del genitore portatore della traslocazione.

I dati derivanti dalla diagnosi prenatale indicano che la frequenza media di traslocazioni sbilanciate con origine paterna è pari al 12%⁷⁴. In letteratura sono descritti casi di segregazione sbilanciata provenienti da ICSI⁷⁵. Ciò sottolinea l'importanza dell'analisi del cariotipo e della consulenza genetica nel caso in cui si siano riscontrate alterazioni in uomini candidati ad ICSI.

Conclusioni e prospettive

La tecnica FISH utilizzata per la valutazione del tasso di aneuploidie spermatiche viene oggi talvolta proposta alle coppie infertili candidate alle tecniche di fecondazione assistita di II livello quali ICSI, TE-SA/E (*Testicular Sperm Extraction*) o PESA (*Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*) associate ad ICSI.

Tuttavia, benché tale analisi sia in grado di offrire un approfondimento diagnostico in pazienti infertili, è importante sottolineare che non fornisce alcun vantaggio nel condizionare l'*outcome* delle tecniche di fecondazione assistita. Inoltre il tasso di aneuploidie seminali anche nei casi più gravi resta in ogni caso largamente inferiore a quello abitualmente e fisiologicamente presente nel gamete femminile.

La *multicolour* FISH su nuclei spermatici assume invece un probabile valore diagnostico nei casi di abortività ripetuta *sine causa*, dove alte frequenze di aneuploidie spermatiche potrebbero suggerire, nei Paesi dove sia consentito, l'impiego della tecnica pre-impianto (*Pre-implantation Genetic Screening*, PGS) nell'ambito di un programma riproduttivo mediante tecniche di II livello.

Fino ad oggi non si dispone di tecniche che consentano di scegliere facilmente lo spermatozoo con assetto cromosomico normale da utilizzare nella ICSI. La capacità fecondante di uno spermatozoo e la sua capacità di dare vita ad un embrione con buone possibilità evolutive non dipendono poi dal solo assetto

cromosomico, ma pure da una serie di caratteristiche strutturali e funzionali, che vanno molto al di là del semplice cariotipo. Esiste perciò una intensa attività di ricerca sulle tecniche miranti a selezionare lo spermatozoo ideale. Recentemente è stata descritta in letteratura la prima gravidanza ottenuta mediante l'utilizzo di uno spermatozoo elettroforeticamente selezionato avente alti livelli di integrità del DNA⁷⁶. Questa tecnica si basa sul fatto che gli spermatozoi di migliore morfologia e con minore frammentazione del DNA sono più elettronegativi. L'elettroforesi è in grado di separare una quota di spermatozoi con caratteristiche migliori di quelli del campione di partenza, sia esso fresco, crioconservato o addirittura un campione da biopsia. Il legame tra la migliore qualità degli spermatozoi e la loro capacità di migrare elettroforeticamente è probabilmente dovuto alla presenza di sialoproteine di superficie (es. CD 52), significativamente più rappresentate sugli spermatozoi morfologicamente normali.

Il gruppo dell'Università di Yale propone invece la selezione di spermatozoi dopo *binding* con acido ialuronico⁷⁷. Soltanto gli spermatozoi maturi, che hanno eliminato il *surplus* di citoplasma ed hanno subito un rimodellamento di membrana, sono capaci di legarsi alla zona pellucida dell'ovocita ed all'acido ialuronico. Essi hanno maggiori livelli di una proteina del gruppo delle chaperonine (HspA2) componente del complesso sinaptonemiale, implicata nella meiosi e nella riparazione del DNA, il loro DNA è meno frammentato, i fenomeni apoptotici sono meno frequenti e gli istoni sono completamente rimossi; alla maturità spermatozoaria si associa un minor tasso di aneuploidie. Gli spermatozoi selezionati con questa tecnica presentano minor tasso di aneuploidie, comparabile a quelli di campioni selezionati con *binding* alla zona pellucida, indipendentemente dal livello di aneuploidie del campione di partenza. Il metodo non è ancora stato applicato *in vivo* e manca quindi una prova sul campo della sua efficacia terapeutica.

In ultimo, il gruppo di Berkovitz ha messo a punto una metodica di selezione basata sullo studio "a fresco" degli aspetti morfologici più fini degli spermatozoi (*MSOME motile sperm organellar morphology examination*)⁷⁸. Un ingrandimento fino a 6.300 volte viene ottenuto combinando l'ingrandimento ottico e l'ingrandimento digitale dell'immagine. I singoli spermatozoi mobili vengono analizzati e selezionati per la regolarità del nucleo, l'acrosoma, la lamina post-acrosomiale, il collo, i mitocondri e la coda. Utilizzando l'iniezione intracitoplasmica di questi

nemaspermi (IMSSI, *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*) gli Autori hanno dimostrato un aumento della *fertilization rate*, del numero dei “*top quality embryos*”, della *implantation rate*, *pregnancy rate* e *live birth rate*.

Oggi ci sono motivi etici, economici ed anche legali per perseguire con forza il fine di selezionare i mi-

gliori gameti, anziché effettuare la selezione “a valle” sugli embrioni. Tali motivazioni sono particolarmente sentite in Italia, dove la legge 40/2004 limita il numero di ovociti da fertilizzare. Ci aspettiamo quindi che queste linee di ricerca siano presto trasformate in realtà terapeutiche proprio nel nostro Paese.

Bibliografia

- 1 Jacobs PA. *The chromosome complement of human gamete*. Oxf Rev Reprod Biol 1992;14:47-72.
- 2 Hassold T, Hunt P. *To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy*. Nat Rev Genet 2001;2:280-91.
- 3 Zaragoza MV, Surti U, Redline RW, Millie E, Chakravarti A, Hassold TJ. *Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole*. Am J Hum Genet 2000;66:1807-20.
- 4 Olson SD, Magenis RE. *Preferential paternal origin of the novo structural rearrangements*. In: Daniel A, ed. *The Cytogenetics of Mammalian Autosomal Rearrangements*. New York: Alan R Liss 1988, p. 583-99.
- 5 Martin RH. *Detection of genetic damage in human sperm*. Reprod Toxicol 1993;7:47-52.
- 6 Martin RH, Balkan W, Burns K, Rademaker AW, Linn CC, Rudd NL. *The chromosome constitution of 1000 human spermatozoa*. Hum Genet 1983;77:108-14.
- 7 Brandiff B, Gordon L, Ashworth L, Watchmaker G, Moore II D, Wyrobek AJ, et al. *Chromosomes of human sperm: variability among normal individuals*. Hum Genet 1985;70:18-24.
- 8 Kamiguci Y, Mikamo K. *An improved, efficient method for analyzing human sperm chromosomes using zona-free hamster ova*. Am J Hum Genet 1986;38:724-40.
- 9 Jenderny J, Röhrborn G. *Chromosome analysis of human sperm*. Hum Genet 1987;76:385-8.
- 10 Benet J, Navarro J, Genescà A, Egozcue J, Templado C. *Chromosome abnormalities in human spermatozoa after albumin or Test-Yolk capacitation*. Hum Reprod 1991;6:369-75.
- 11 Estpo AM, Cieply K, Van Kirk V, Munnè S, Garver K. *Cytogenetic studies in human sperm*. Hum Genet 1991;87:447-51.
- 12 Martin RH, Chan K. *Detection of aneuploidy in human interphase spermatozoa by fluorescence in situ hybridization (FISH)*. Cytogenet Cell Genet 1993;64:23-6.
- 13 Martin RH, Spriggs E, Ko E, Rademaker AW. *Multicolour fluorescence in situ hybridization analysis of aneuploidy and diploidy frequencies in 225846 sperm from 10 normal men*. Biol Reprod 1996;54:394-8.
- 14 Robbins WA, Segraves R, Pinkel D, Wyrobek AJ. *Detection of aneuploid human sperm by fluorescence in situ hybridization: evidence for a donor difference in frequency of sperm disomic for chromosome 1 and Y*. Am J Hum Genet 1993;52:799-807.
- 15 Spriggs EL, Rademaker AW, Martin RH. *Aneuploidy in human sperm: the use of multicolour FISH to test various theories of non-disjunction*. Am J Hum Genet 1996;58:356-62.
- 16 Van Hummelen P, Lowe XR, Wyrobek AJ. *Simultaneous detection of structural and numerical chromosome abnormalities in sperm of healthy men by multicolour fluorescence in situ hybridization*. Hum Genet 1996;98:608-15.
- 17 Templado C, Benet J, Genescà A, Navarro J, Caballin MR, Mirò R, et al. *Human sperm chromosomes*. Hum Reprod 1988;2:133-8.
- 18 Downie SE, Flaherty SP, Matthews CD. *Detection of chromosomes and estimation of aneuploidy in human spermatozoa using fluorescence in-situ hybridization*. Mol Hum Reprod 1997a;3:585-98.
- 19 Guttenbach M, Engel W, Schmid M. *Analysis of structural and numerical chromosome abnormalities in sperm of normal men carriers of constitutional chromosome aberrations. A Review*. Hum Genet 1997;100:1-21.
- 20 Marquez C, Egozcue J, Martorell MR, Moreno V, Templado C. *Colcemid increases the frequency of chromosome abnormalities in human sperm*. Cytogenet Cell Genet 1996;72:164-70.
- 21 Egozcue J, Blanco J, Vidal F. *Chromosome studies in human sperm nuclei using fluorescence in-situ hybridization (FISH)*. Hum Reprod Update 1997;5:441-52.
- 22 Shi Q, Martin RH. *Aneuploidy in human sperm: a review of frequency and distribution of aneuploidy, effects of donor age and lifestyle factors*. Cytogenet Cell Genet 2000a;90:219-26.
- 23 Devroey P, Van Steirteghem A. *A review of ten years experience of ICSI*. Hum Reprod Update 2004;10:19-28.
- 24 Retzlöff MG, Hornstein MD. *Is intracytoplasmic sperm injection safe?* Fertil Steril 2003;80:851-9.
- 25 Brandiff B, Gordon L. *Human sperm cytogenetics and the one cell zygote*. In: Allen JW, Bridges BA, Lyon MF, Moses MJ, Russel RB, eds. *Biology of Mammalian Germ Cell Mutagenesis*. Banbury Report 34, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor 1990, p. 183-94.
- 26 Martin RH, Rademaker AW. *The frequency of aneuploidy among individual chromosomes in 6,821 human sperm chromosome complements*. Cytogenet Cell Genet 1990;53:103-7.
- 27 Templado C, Marquez C, Munnè S, Colls P, Martorell MR, Cieply K, et al. *An analysis of human sperm chromosome aneuploidy*. Cytogenet Cell Genet 1996;74:194-200.
- 28 Templado C, Bosch M, Benet J. *Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human spermatozoa*. Cytogenet Genome Res 2005;111:199-205.
- 29 Laurie DA, Hultén MA. *Further studies on chiasma distribution and interference in the human male*. Ann Hum Genet 1985;49:203-14.
- 30 Sun F, Oliver-Bonet M, Liehr T, Starke H, Ko E, Rademaker

- A, et al. *Human male recombination maps for individual chromosomes*. *Am J Genet* 2004;74:521-31.
- ³¹ Koehler KE, Hawley RS, Sherman S, Hassold T. *Recombination and nondisjunction in humans and flies*. *Hum Mol Genet* 1996;5:1495-504.
- ³² Skakkebaek NE, Bryant JI, Philip J. *Studies on meiotic chromosomes in infertile men and controls with normal karyotypes*. *J Reprod Fertil* 1973;35:23-36.
- ³³ Shi Q, Spriggs E, Field LL, Ko E, Barclay L, Martin R. *Single sperm typing demonstrates that reduced recombination is associated with the production of aneuploidy 24,XY human sperm*. *Am J Med Genet* 2001;99:34-8.
- ³⁴ Downie SE, Flaherty SP, Swann NJ, Matthews CD. *Estimation of aneuploidy for chromosomes 3, 7, 16, X and Y in spermatozoa from 10 normospermic men using fluorescence in situ hybridization*. *Mol Hum Reprod* 1997b;3:815-9.
- ³⁵ Martin RH, Rademaker AW. *Non-disjunction in human sperm: comparison of frequencies in acrocentric chromosomes*. *Cytogenet Cell Genet* 1999;86:43-5.
- ³⁶ Rubes J, Vozdova M, Robbins WA, Rezacova O, Perreault D, Wyrobek AJ. *Stable variants of sperm aneuploidy among healthy men show association between germinal and somatic aneuploidy*. *Am J Hum Genet* 2002;70:1507-19.
- ³⁷ Robbins WA, Elashoff DA, Xun L, Jia J, Li N, Wu G, et al. *Effect of lifestyle exposures on sperm aneuploidy*. *Cytogenet Genome Res* 2005;111:37-77.
- ³⁸ Alder I, El Tarras A. *Clastogenic effects of cis-diaminedichloroplatinum II. Induction of chromosomal aberrations in primary spermatocytes and spermatogonia stem cells of mice*. *Mutat Res* 1990;243:173-8.
- ³⁹ Qui J, Hales B, Robaire B. *Adverse effects of cyclophosphamide on progeny outcome can be mediated through post-testicular mechanisms in rat*. *Biol Reprod* 1992;46:926-31.
- ⁴⁰ Martin R, Hildebrand K, Yamamoto J, Rademaker A, Barnes M, Douglas G. *An increased frequency of human sperm chromosomal abnormalities after radiotherapy*. *Mutat Res* 1986;174:219-25.
- ⁴¹ Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, Hagemester FB, Weier HU, Cassel MJ. *Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm*. *Nat Genet* 1997;16:74-8.
- ⁴² Martin R, Ernst S, Rademaker A, Barclay L, Ko E, Summers N. *Analysis of human sperm karyotypes in testicular cancer patients before and after chemotherapy*. *Cytogenet Cell Genet* 1997;78:120-3.
- ⁴³ Smith JI, Garry VF, Rademaker AW, Martin RH. *Human sperm aneuploidy after exposure to pesticides*. *Mol Reprod Dev* 2004;67:353-9.
- ⁴⁴ Härkönen K, Viitanen T, Larsen SB, Bonde JP, Lähdetie J. *Aneuploidy in sperm and exposure to fungicides and lifestyle factors*. *ASCLEPIOS. A European Concerted Action on Occupational Hazards to Male Reproductive Capability*. *Environ Mol Mutagen* 1999;34:39-46.
- ⁴⁵ Padungton C, Hassold TJ, Millie E, Ryan LM, Savitz DA, Christiani DC, et al. *Sperm aneuploidy among Chinese pesticide factory workers: scoring by the FISH method*. *Am J Ind Med* 1999;36:230-8.
- ⁴⁶ Xia Y, Bian Q, Xu L, Chen S, Song L, Liu J, et al. *Genotoxic effects on human spermatozoa among pesticide factory workers exposed to fenvalerate*. *Toxicology* 2004;203:49-60.
- ⁴⁷ Oppedisano L, Haines G, Hrabchak C, Fimia G, Elliott R, Sassone-Corsi P, et al. *The rate of aneuploidy in altered in spermatids from infertile mice*. *Hum Reprod* 2002;17:710-7.
- ⁴⁸ Vendrell JM, Garcia F, Veiga A, Calderon G, Egozcue S, Egozcue J, et al. *Meiotic abnormalities and spermatogenic parameters in severe oligoasthenozoospermia*. *Hum Reprod* 1999;14:375-8.
- ⁴⁹ Miharu N. *Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: oligozoospermia*. *Cytogenet Genome Res* 2005;111:347-51.
- ⁵⁰ Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, et al. *Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters*. *Hum Reprod* 2002;17:2600-14.
- ⁵¹ Platteau P, Staessen C, Michiels A, Tournaye H, Van Steirteghem A, Liebaers I, et al. *Comparison of the aneuploidy frequency in embryos derived from testicular sperm extraction in obstructive and non-obstructive azoospermic men*. *Hum Reprod* 2004;19:1570-4.
- ⁵² Rives NMD. *Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: asthenozoospermia*. *Cytogenet Cell Genet* 2005;111:358-62.
- ⁵³ Machev N, Gosset P, Vivile S. *Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: teratozoospermia*. *Cytogenet Cell Genet* 2005;111:1352-7.
- ⁵⁴ Vicari E, Perdichizzi A, De Palma A, Burrello N, D'Agata R, Calogero AE. *Globozoospermia is associated with chromatin structure abnormalities. Case report*. *Hum Reprod* 2002;17:2128-33.
- ⁵⁵ Strehler E, Sterzik K, De Santo M, Bacetti B, Capitani S, Colodel G, et al. *Apoptosis in human ejaculated sperm cells (notulae seminologicae 9)*. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1996;28:587-96.
- ⁵⁶ Celic Ozenci C, Jakab A, Kovacs T, Catalanotti J, Demir R, Brayward P, et al. *Sperm selection for ICSI: shape properties do not predict the absence or presence of numerical chromosomal aberrations*. *Hum Reprod* 2004;19:2052-9.
- ⁵⁷ Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G, Dor J. *Sperm chromosome abnormalities in men with severe male factor infertility who are undergoing in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection*. *Fertil Steril* 2001;76:479-84.
- ⁵⁸ Martin RH. *Meiotic chromosome abnormalities in human spermatogenesis*. *Reprod Tox* 2006;22:142-7.
- ⁵⁹ Bahceci M, Ulug U. *Does underlying infertility aetiology impact on first trimester miscarriage rate following ICSI? A preliminary report from 1244 singleton gestation*. *Hum Reprod* 2005;20:717-21.
- ⁶⁰ Ludwig M, Katalinic A. *Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility*. *Hum Reprod* 2003;18:351-7.
- ⁶¹ Bernardini LM, Costa M, Bottazzi C, Gianaroli L, Magli MC, Venturini PL, et al. *Sperm aneuploidy and recurrent pregnancy loss*. *Reprod Biomed Online* 2004;9:312-20.

- ⁶² Rosenbusch B, Sterzik K. *Sperm chromosome and habitual abortion*. Fertil Steril 1991;56:370-2.
- ⁶³ Rubio C, Gil-Salmon M, Simon C, Vidal F, Rodrigo L, Minquez Y, et al. *Incidence of sperm chromosomal abnormalities in a risk population: relationship with sperm quality and ICSI outcome*. Hum Reprod 2001;16:2084-92.
- ⁶⁴ Carrell DT, Wilcox AL, Lowy L, Peterson CM, Jones KP, Erickson L, et al. *Elevated sperm chromosome abnormalities and apoptosis in patient with unexplained recurrent pregnancy loss*. Obst Gynecol 2003;101:1229-35.
- ⁶⁵ Giorlandino C, Calugi G, Laconianni L. *Spermatozoa with chromosomal abnormalities may result in a higher rate of recurrent abortion*. Fertil Steril 1998;70:576-7.
- ⁶⁶ Robinson WP, McFadden DE, Stephenson MD. *The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy/polyploidy*. Am J Hum Genet 2001;69:1245-54.
- ⁶⁷ Remohi J, Gallardo E, Levy M, Valbuena D, de los Santos MJ, Simon C, et al. *Oocyte donation in women with recurrent pregnancy loss*. Hum Reprod 1996;11:2048-51.
- ⁶⁸ Meschede D, Louwen F, Eiben B, Horst J. *Intracytoplasmic sperm injection pregnancy with fetal trisomy 9p resulting from a balanced paternal translocation*. Hum Reprod 1997;12:1913-4.
- ⁶⁹ Johnson MD. *Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counselling and screening*. Fertil Steril 1998;70:397-411.
- ⁷⁰ Shi Q, Martin RH. *Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and infertile men*. J Reprod Fertil 2001;121:655-66.
- ⁷¹ Rousseaux S, Chevret E, Monteil M, Cozzi J, Pelletier R, Delafontaine D, et al. *Sperm nuclei analysis of a Robertsonian t(14q21q) carrier, by FISH, using three plasmids and two YAC probes*. Hum Genet 1995;96:655-60.
- ⁷² Honda H, Miharu N, Samura O, He H, Ohama K. *Meiotic segregation analysis of a 14;21 Robertsonian translocation carrier by fluorescence in situ hybridization*. Hum Genet 2000;106:188-93.
- ⁷³ Escudero T, Lee M, Carrel D, Blanco J, Munne S. *Analysis of chromosome abnormalities in sperm and embryos from two 45,XY,t(13;14)(q10;q10) carriers*. Prenat Diagn 2000;20:599-602.
- ⁷⁴ Boué H, Gallano P. *A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses*. Prenat Diagn 1984;4:45-67.
- ⁷⁵ Belin V, Farhat M, Monset-Couchard M. *Intracytoplasmic sperm injection pregnancy with trisomy 20p and monosomy 22q in a newborn resulting from a balanced paternal translocation*. Biol Neonate 1999;13:3406-13.
- ⁷⁶ Ainsworth C, Nixon B, Jansen RPS, Aitken RJ. *First recorded pregnancy and normal birth after ICSI using electrophoretically isolated spermatozoa*. Hum Reprod 2006;13:1-4.
- ⁷⁷ Jakab A, Sakkas D, Delpiano E, Cayli S, Kovanci E, Ward D, et al. *Intracytoplasmic sperm injection: a novel selection method for sperm with normal frequency of chromosomal aneuploidies*. Fertil Steril 2005;84:1665-73.
- ⁷⁸ Berkovitz A, Eltes F, Lederman H, Peer S, Ellenbogen A, Feldberg B, et al. *How to improve IVF-ICSI outcome by sperm selection*. Reprod Biomed Online 2006;12:634-8.

Domanda 1: Qual è la percentuale stimata di aneuploidie totali negli spermatozoi di uomini normali?

1. 10%
2. 2,5%
3. 4,5%

Domanda 2: Qual è la condizione in cui la frequenza di aneuploidie spermatiche è maggiormente aumentata in uomini infertili con cariotipo normale?

1. Oligozoospermia
2. Macrocefalia
3. Astenozoospermia

Domanda 3: Qual è la frequenza media di traslocazioni sbilanciate con origine paterna indicata dalla diagnosi prenatale?

1. 30%
2. 7%
3. 12%



Commento Simer

Gli Autori concludono che l'analisi delle anomalie cromosomiche degli spermatozoi non fornisce alcun vantaggio nel condizionare l'*outcome* delle tecniche di fecondazione assistita.

È noto che l'età materna rappresenta il fattore più importante nell'incidenza di alterazioni cromosomiche nel concepito, ma è altresì noto come le aneuploidie dei gonosomi e la trisomia 21 possano avere origine paterna. Numerosi dati, inclusi quelli presentati dagli Autori, dimostrano che pazienti con un fattore severo di infertilità (OAT severa e azospermia non ostruttiva) presentano un tasso superiore di aneuploidie spermatiche rispetto i normospermici e le alterazioni sembrano coinvolgere non solo i gonosomi ma anche molti autosomi. Alla luce di queste informazioni, è possibile ipotizzare che nella popolazione infertile, che è oggi in grado di fecondare ovociti grazie alla ICSI, il contributo paterno alle aneuploidie embrionali sia maggiore rispetto quello che esiste nella popolazione normale.

Dati dai Registri nazionali ed internazionali dimostrano che oltre il 50% delle pazienti che eseguono PMA hanno età > 35 anni. La attuale Legge italiana impone di utilizzare un massimo di tre ovociti per l'inseminazione. In questo contesto, la ICSI eseguita con un seme portatore di un tasso elevato di aneuploidie non può che aumentare il rischio di generare embrioni con alterazioni cromosomiche. Le anomalie possono essere compatibili con l'impianto e produrre una maggiore incidenza di aborti (o di feti con aneuploidie), ma non è possibile escludere alterazioni più complesse da impedire l'impianto stesso dell'embrione. Alcuni studi hanno riscontrato una correlazione tra aneuploidie spermatiche e ripetuti fallimenti PMA.

È vero quindi che il test FISH sul seme non ha per ora vantaggi evidenti nel condizionare l'*outcome* della ICSI in senso positivo, ma sempre più sembra rappresentare un importante fattore prognostico negativo. L'associazione di un'età materna avanzata ed alti tassi di aneuploidie spermatiche potrebbe rendere altamente inefficace il trattamento. Ogni singola coppia che si sottopone a PMA chiede quale sia la propria possibilità di gravidanza; ogni fattore che aiuta a personalizzare la prognosi e ad evitare trattamenti inutili diventa di fondamentale importanza per la corretta gestione di queste coppie.

Numerose altre informazioni sono ancora necessarie per poter dare un chiaro significato clinico all'analisi delle anomalie citogenetiche degli spermatozoi, su quale sia la soglia di aneuploidie clinicamente rilevante per la PMA, se esiste una possibilità per ridurre il tasso di queste aneuploidie ecc., ed allo stato attuale delle conoscenze è quindi prematuro trarre conclusioni. Ma, alla luce dei dati clinici preliminari, ridurre il valore ad un solo ruolo diagnostico è limitativo.

Anna Pia Ferraretti

Via Mazzini, 12, 40138 Bologna
annapia.ferraretti@simer.it

Replica al Commento editoriale

Innanzitutto ringraziamo per il commento molto stimolante.

Ci pare che tra noi ed il revisore ci sia un completo accordo sui dati della letteratura scientifica. C'è concordanza di vedute anche sul fatto che la conoscenza del tasso di aneuploidie di un paziente non ci consenta, comunque per ora, di mettere in atto azioni capaci di migliorare il tasso di successo della PMA per quel singolo paziente, per quanto le tecniche di selezione spermatica citate nella parte conclusiva dell'articolo potrebbero rappresentare una speranza per il futuro. Ci sembra che concordiamo anche sul fatto di non possedere ancora i "valori soglia" della FISH, cioè un valore di *cut off* ottenuto da una curva ROC poiché non sono ancora state definite per la FISH la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo e negativo ed il *likelihood* ratio rispetto all'*outcome* di nostro interesse cioè il successo/insuccesso della ICSI nell'esitare in una gravidanza evolutiva.

Non concordiamo invece sul fatto che il test possa oggi essere applicato e quindi proposto ai pazienti per quantificare in un qualche modo, la probabilità di ottenere una gravidanza evolutiva da ICSI.

Secondo noi, allo stato attuale, abbiamo soltanto dati interessanti, soprattutto italiani, sull'associazione tra aumento delle aneuploidie e minori successi delle tecniche PMA.

La FISH si applica ad un piccolo campione dell'ordine delle migliaia, talvolta solo delle centinaia, di una popolazione di milioni di spermatozoi fotografata in un dato giorno. Ammettendo che il piccolo campione utilizzato per la FISH sia rappresentativo degli spermatozoi di un paziente, mancano ancora dati sulla costanza del tasso di aneuploidie nel tempo, che è stata studiata solo in un gruppo di donatori sani; gli spermatozoi di uomini con gravissima OAT presentano tassi di aneuploidia di circa il 13% e gli spermatozoi ottenuti da biopsia nelle NOA (azoospermie non ostruttive) presentano tassi di aneuploidia di circa il 17%, il che implica comunque una prevalenza di spermatozoi normali. Fatta eccezione per la rarissima situazione in cui tutti gli spermatozoi presentano macrocefalia, difficilmente il tasso di aneuploidie supera questi valori. Sono state descritte gravidanze con ICSI anche in pazienti con alto tasso di aneuploidie seminali. I risultati ottenuti con la ICSI dal gruppo di Calogero in un gruppo di pazienti con alto tasso di aneuploidie (mediana 3,25%, range 1,64-23,6) sono risultati di tutto rispetto (fertilizzazione 85%, clivaggio 98%, gravidanze cliniche 34%) seppure inferiori al gruppo con aneuploidie entro i limiti dei pazienti fertili di controllo. Soltanto nel caso di spermatozoi da biopsia nelle NOA (azoospermie non ostruttive) il tasso di successo e la abortività sono modificati in modo sensibile, ma non tanto da rendere la tecnica inefficace (15,5% *clinical pregnancy rate* nelle azoospermie non ostruttive in Italia post-legge 40, dai dati della Società Italiana Embriologia Riproduzione e Ricerca. Diventa difficilmente ipotizzabile escludere un paziente da un tentativo di ICSI sulla base di questi dati, soprattutto se si pensa che alla fertilizzazione questi spermatozoi si confronteranno comunque con ovociti il cui tasso medio di aneuploidie è di circa il 50% se la paziente ha 35 anni, del 60 se ha tra 40 e 42 anni, del 70 se ha 43 anni. Peraltro il patrimonio cromosomico è soltanto una delle tante componenti dello spermatozoo capaci di influenzare l'evoluitività dell'embrione.

La definizione della capacità diagnostica della FISH necessita di uno studio prospettico che ha il dovere di dimostrare non soltanto l'esistenza di una correlazione quantitativa tra il fenomeno aneuploidia e il risultato della PMA, ma anche di definire se il test aggiunge ulteriore informazione alla capacità predittiva dei parametri seminali tradizionali altrimenti il suo alto costo non è giustificato (a noi 9 sonde costano 300 euro cui si aggiunge il costo del lavoro del personale).

Non abbiamo nessuna opposizione di principio all'uso della FISH sugli spermatozoi, una volta che sia stata sottoposta ad un corretto processo di validazione, il che peraltro avviene per qualsiasi test genetico.

In ultimo crediamo che uno dei problemi di questo test sia la difficile comprensione del suo significato da parte dei pazienti. Alcuni pazienti cui era stato offerto il test in altri centri pensavano erroneamente che esso avrebbe fornito informazioni utili nell'aiutare il laboratorio embriologico a scegliere gli spermatozoi "giusti" il giorno della ICSI, aumentando le probabilità di successo della tecnica; alcuni non avevano chiaro che gli spermatozoi studiati non sono più utilizzabili. Se arriveremo ad avere dati sufficienti per giustificare l'esecuzione del test in gruppi selezionati di pazienti sarà quindi doveroso trovare una formula comprensibile per il consenso informato.

Mauro Costa e Cristina Bottazzi

S.S. Medicina della Procreazione, E.O. Ospedali "Galliera", via A. Volta 6, 16128 Genova, Italy
Tel. +39 010 5634740/1 - Fax +39 010 57481042 - Open WebMail Project (<http://openwebmail.org>),
Debian Project (<http://www.debian.org>)

Cari Lettori,
in qualità di Co-Editor della rivista, approfitto di alcuni commenti raccolti dopo la pubblicazione dello studio sulle abitudini di vita degli andrologi italiani comparso sul quarto fascicolo 2006 del GIMSeR ¹, per inaugurare, con molto piacere, questa rubrica di lettere ai direttori.

Effetti sul SNC dell'esercizio fisico

In riferimento a:

Turchi P, Papini S. *Lo stile di vita degli andrologi italiani*. G It Med Sessuale e Riprod 2006;13:185-95.

I diversi commenti suscitati dallo studio, che, lo ricordo, evidenziava una scarsa propensione alla prevenzione del campione di andrologi studiato, mi offre lo spunto per riprendere l'argomento degli effetti benefici sulla salute, non solo sessuale, dell'esercizio fisico, con alcune considerazioni che volentieri condivido con tutti voi.

Si tratta di un argomento caldo cui *Newsweek* – il più venduto settimanale americano –, ha dedicato il 26 marzo la copertina e ampi servizi. La rivista ha preso spunto da un'anticipazione dalla pubblicazione dei dati di Hillman, un neurologo dell'Università dell'Illinois, che ha correlato mente e corpo di un gruppo di ragazzi delle scuole superiori, mediante test classici standardizzati. Era già noto come l'esercizio fisico rendesse più forti, più veloci ed eleganti e come, in generale aiutasse ad essere più sani, prevenendo malattie cardiache e DE, ma lo studio di Hillman dimostrerebbe come l'esercizio incrementi l'intelligenza. I ragazzi con il corpo più in forma erano quelli con la mente più pronta nei test ². Lo studio, che sarà pubblicato a fine anno, rientra a far parte di un movimento scientifico in rapido sviluppo, che tende a dimostrare come l'esercizio fisico possa rendere la gente più capace di apprendere e di superare le difficoltà. È inoltre recente la dimostrazione della crescita di nuovi neuroni nel sistema nervoso centrale umano, processo ritenuto impossibile per decenni, semplicemente sottoponendo dei soggetti a un regime di tre mesi di esercizio aerobico ³. Altre ricerche hanno dimostrato come l'esercizio possa indurre i neuroni a formare una densa rete di connessioni in grado di far funzionare l'encefalo più velocemente e più efficientemente ⁴⁻⁶. Gli effetti dell'esercizio aerobico non sono solo la conseguenza di una maggiore ossigenazione cerebrale, sono molto più complessi. Ogni volta che un muscolo si contrae e si rilancia, spedisce attraverso la barriera ematoencefalica mediatori chimici, compresa l'IGF-1, che a livello encefalico svolge diversi ruoli nella sintesi dei neurotrasmettitori quali il fattore neurotrofico *brain-derived* (BDNF), molecola implicata nei processi di crescita e ramificazione neuronale. I livelli di BDNF

nell'età adulta sono costanti ma durante l'invecchiamento è noto come vi sia una perdita lenta ma costante di neuroni. La neurogenesi può essere indotta dall'esercizio fisico in alcune aree specifiche, quale il giro dentato dell'ippocampo, zona che controlla i processi di apprendimento e la memoria e che aiuta il cervello ad abbinare nomi con facce e esperienze precedenti con emozioni, una delle prime abilità che si riducono durante i processi di invecchiamento. Anche i lobi frontali, la sede delle attività di tipo esecutivo di "functioning" del pensiero che richiede la risoluzione, l'elaborazione *multitask* e la progettazione, sono capaci di reagire agli effetti del BDNF ^{6, 7}. L'esercizio fisico induce un aumento di volume dei lobi frontali chiarendo il perché negli studi condotti in precedenza su uomini e donne di 60 e 70 anni il semplice camminare ed altri tipi di *workout* aerobici correlavano con miglioramenti nei test psicologici, e con maggiore capacità e rapidità di risposta ai quiz ⁸. È stato anche riscontrato un aumentato numero di astrociti e di neurotrasmettitori come la dopamina, serotonina e norepinefrina in atleti che si allenava frequentemente. L'esercizio inoltre è un buon antidepressivo, con effetti biologici simili a quelli degli inibitori del *re-uptake* della serotonina, dei quali non ha gli effetti collaterali ^{9, 10}. Quale ricaduta sulla salute sessuale e riproduttiva? Aldilà degli ormai ben noti effetti sulla prevenzione del danno vascolare e quindi sulla diminuzione del rischio DE, questi studi aprono interessanti orizzonti su come un miglioramento del tono dell'umore e una modificazione del rilascio di neurotrasmettitori esercizio indotta possano contribuire a un migliore benessere sessuale. In attesa di ricerche che attestino e quantifichino questo tipo di beneficio, credo sia ragionevole continuare a proporre l'esercizio fisico regolare ai nostri pazienti e, soprattutto, a dare il buon esempio. A questo proposito è curioso quanto emerso da un'inchiesta di *Newsweek*, che sempre nel numero del 26 marzo sottolineava come, sebbene i medici dettino ogni giorno sui mezzi di informazione le regole per prevenire e trattare le varie patologie, non sempre riescono ad attenersi agli stessi precetti che consigliano. L'inchiesta del settimanale americano evidenziava la classica contraddizione tra il predicare bene e il razzolare male. Nonostante gli studi pubblicati sullo stile di vita dei cardiologi e dei geriatri e nonostante un sondaggio dell'*Harvard Medical Letter* di un paio di anni fa che evidenziava come quasi il 100% dei medici americani dichiarati di seguire una alimentazione corretta, di non fumare e di fare sport, questi stessi medici intervistati poi dai giornalisti rivelano spesso come tra il consigliare e il mettere in pratica vi sia un solco in alcuni casi molto ampio ¹¹. A parziale nostra consolazione.

Paolo Turchi

Co-Direttore Scientifico / Co-Editor in Chief

Bibliografia

- ¹ Turchi P, Papini S. *Lo stile di vita degli andrologi italiani*. G It Med Sessuale e Riprod 2006;13:185-95.
- ² Carmichael M. *Stronger faster and smarter*. Newsweek March 26 2007; <http://www.msnbc.msn.com/id/17662246/site/newsweek>.
- ³ Ferris LT, Williams JS, Shen CL. *The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function*. Med Sci Sports Exerc 2007;39:728-34.
- ⁴ Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G, Attwood Z, Tucker BA, Mearow KM, et al. *Exercise intensity influences the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia*. Brain Res 2007.
- ⁵ Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. *High impact running improves learning*. Neurobiol Learn Mem 2007;87:597-609.
- ⁶ Vaynman S, Gomez-Pinilla F. *Revenge of the "sit": how life-style impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity*. J Neurosci Res 2006;84:699-715.
- ⁷ Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. *Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function*. Neuroscience 2006;140:823-33.
- ⁸ Vaynman S, Gomez-Pinilla F. *License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins*. Neurorehabil Neural Repair 2005;19:283-95.
- ⁹ Miller M. *Exercise: a program you can live with*. The Harvard Mental Health letter. http://www.health.harvard.edu/special_health_reports/Exercise.htm.
- ¹⁰ Zheng H, Liu Y, Li W, Yang B, Chen D, Wang X, et al. *Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats*. Behav Brain Res 2006;168:47-55.
- ¹¹ Werhrewein P, Komarof AL. *What the doctors do*. Newsweek March 26 2007. <http://www.msnbc.msn.com/id/17662265/site/newsweek/>.

Autopalpazione del testicolo

In riferimento a:

Turchi P, Pescatori ES. *Riflettori sulla gonade maschile*. G It Med Sessuale e Riprod 2006;2:73-4.

Il tumore del testicolo, pur essendo una patologia relativamente rara, rappresenta la forma di neoplasia più comune nel giovane maschio di età compresa tra i 20 e i 35 anni, pur potendo interessare l'uomo nell'intero corso della sua vita. Lo stato attuale delle conoscenze su questa patologia individua come principale fattore di rischio il criptorchidismo, oltre ad una pregressa diagnosi di neoplasia testicolare. Tuttavia, è ormai chiaro come una condizione di infertilità, correlata ad un'importante compromissione del liquido seminale sia di per sé stessa un elemento associato alle neoplasie a cellule germinali, in quanto è segnalata una maggiore incidenza di neoplasie testicolari in pazienti con alterazioni seminali rispetto a soggetti normalmente fertili e normozoospermici. Inoltre, l'infertilità può essere "sintomo di esordio" di un tumore testicolare ed è ormai noto che soggetti infertili presentano un rischio fino a 20 volte maggiore di sviluppare una neoplasia del testicolo rispetto alla popolazione generale ^{1,2}.

È noto che la terapia dei tumori testicolari ha raggiunto traguardi ragguardevoli con l'integrazione delle tecniche chirurgiche, della radioterapia e di protocolli chemioterapici sempre più efficaci e deter-

minanti una minore tossicità. D'altro canto, va sottolineato come una quota considerevole di queste patologie si presenti all'Urologo in una fase disseminata (53% della casistica della Clinica Urologica di Ancona), situazione che, oltre all'orchietomia, richiede un approccio radio-chemioterapico ed eventualmente una chirurgia aggressiva del retroperitoneo per la risoluzione delle lesioni residue. In queste condizioni, pur restando le percentuali di *disease-free survival* eccellenti rispetto ad altre condizioni oncologiche, si verifica uno scadimento importante della prognosi, sia essa intesa *quoad valetudinem* (in particolare con riferimento alle implicazioni negative sulla fertilità maschile di soggetti in giovane età) sia *quoad vitam* rispetto alla malattia in stadio I (sopravvivenza a 5 aa. 75% ca.) ³.

Partendo da tali considerazioni preliminari, diviene doveroso, da parte della comunità Andrologica, porsi un interrogativo circa l'opportunità e la validità di programmi di screening che potrebbero ridurre l'incidenza di malattia disseminata, avvalendosi della diagnosi precoce. In questa ottica, merita una riflessione il ruolo dell'autopalpazione dei testicoli.

La recente pubblicazione di dati relativi a due grandi studi, l'EHBS (*European Health Behaviour Study*) condotto a ridosso del 1990, e l'IHBS (*International Health Behaviour Study*) relativo al 2000, ha dimostrato come le campagne di informazione, condotte da alcuni governi europei come l'Inghilterra, siano in grado di determinare nell'arco di una decade un si-

gnificativo aumento del numero di giovani che eseguono periodicamente l'autoesame dei testicoli, rimarcando dunque il ruolo delle politiche sanitarie preventive ^{4, 5}.

Purtroppo, però, il livello di evidenza riguardo la raccomandazione all'esecuzione di tale pratica rimane basso, a causa della mancanza, al momento, di studi clinici su vasta scala che siano in grado di:

- dimostrare l'effettiva sensibilità e specificità dell'autoesame riguardo alla diagnosi di neoplasia testicolare;
- dimostrare l'effettiva capacità dello screening di aumentare la percentuale di neoplasie diagnosticate in stadio più precoce di quanto avvenga attualmente, mostrando un reale impatto sulla qualità di vita e sulla prognosi a lungo termine.

Riguardo al primo punto, va evidenziato come, sebbene la sensibilità e il valore predittivo negativo siano più che accettabili (in rapporto alla curabilità della malattia e alla sua bassa incidenza), il valore predittivo positivo di tale screening sarebbe piuttosto scarso, considerando l'elevata incidenza di cause non neoplastiche di aumento di consistenza e/o volume dei testicoli.

Spesso, inoltre, il rilievo di una massa testicolare non porta tempestivamente il paziente all'attenzione del Curante, con un intervallo che può essere di alcuni mesi. Anche qualora questo avvenga, però, nell'ambito di un *care-setting* di Medicina Generale, la prima diagnosi emessa potrebbe essere quella di orchiepididimite cui seguirebbe una più o meno prolungata terapia antibiotica, comportamento che ritarderà ulteriormente la diagnosi precoce. In aggiunta, qualsiasi studio concernente tale argomento soffrirebbe, quale inevitabile bias, della possibilità di una non corretta esecuzione dell'autopalpazione stessa, elemento in grado di inficiare qualsiasi conclusione statistica.

Accanto a tali riflessioni di ordine statistico-epidemiologico, non vanno certamente trascurati aspetti di carattere squisitamente economico. Se è vero che l'autoesame in sé non comporta alcun costo economico, non va tuttavia a nostro avviso ignorato che il rilievo di una massa scrotale, che assai raramente corrisponde poi ad una neoplasia (incidenza di ca. 1:10.000 nella popolazione nell'età a rischio) richie-

de quasi inevitabilmente l'esecuzione di una visita specialistica, di esami radiografici, di eventuali manovre invasive, con aggravio di costi ed, eventualmente, di morbilità. Dunque, allo stato attuale, le maggiori società internazionali che si interessano dell'argomento non sono in grado di fornire indicazioni sulla inclusione o esclusione di questo provvedimento nei programmi di screening per il tumore del testicolo ³.

Tuttavia, in rapporto alla nostra esperienza, ci imbattiamo quotidianamente in situazioni cliniche a volte estreme, con riscontro di neoplasie testicolari bilaterali entrambe ben palpabili o, ancora, neoplasie metacrone palpabili in pazienti già sottoposti ad orchietomia, elementi che comunque forniscono continui spunti di riflessione sul livello di attenzione, mai sufficientemente alto riguardo all'argomento, anche in rapporto al livello socio-culturale medio del paziente. Appare dunque sostanziale, a nostro avviso, aumentare il livello di *awareness* nella popolazione generale al fine di combattere e vincere antichi tabù che ancora pongono tante limitazioni ad una gestione veramente efficace del giovane paziente affetto da neoplasia testicolare. Riteniamo che l'autoesame del testicolo possa essere un valido strumento per raggiungere questo fine ⁶. Tuttavia, l'impiego corretto ed esteso della autopalpazione del testicolo necessiterebbe di programmi educativi su larga scala, da condurre su popolazioni scolastiche. Questo avrebbe una ricaduta importante di tipo educazionale sulla consapevolezza che anche i genitali possono essere sede di patologia e sulla necessità di aumentare il livello di attenzione su di essi. Esperienze condotte con iniziative isolate hanno evidenziato infatti come partendo dall'intenzione di migliorare la possibilità di una diagnosi precoce del tumore del testicolo si finiva per fare una più estesa campagna di prevenzione delle patologie riproduttive e sessuali, argomento cui i ragazzi sono comunque sempre interessati ⁷.

*Massimo Polito, Gianluca d'Anzeo
e Giovanni Muzzonigro*

Clinica Urologica, U.O.S. di Andrologia, Università
Politecnica della Marche – Ancona, A.A.O.O.
Riuniti "Lancisi", "Umberto I", "Sales", Ancona

Bibliografia

- ¹ Turchi P, Pescatori ES. *Riflettori sulla gonade maschile*. G It Med Sessuale e Riprod 2006 2;7.
- ² Raman JD, Norbert CF, Goldstein M. *Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis*. J Urol 2005;174:1819-22.
- ³ *Piano Nazionale Linee Guida – Screening per le neoplasie del testicolo*. www.pnlg.it.
- ⁴ Wardle J, Steptoe A, Burckardt R, et al. *Testicular self-examination: attitudes and practices among young men in Europe*. Prev Med 1994;23:206-10.
- ⁵ Evans REC, Steptoe A, Wardle J. *Testicular self-examination: change in rates of practice in European university students, from 13 countries, over a 10-year period*. JMHG 2006;3:368-72.
- ⁶ Menditto VG, Polito M, Muzzonigro F. *Le neoplasie del testicolo. Problemi aperti: prevenzione, diagnosi precoce e infertilità*. Urologia 2007;74:8-14.
- ⁷ Marchini E, Pescatore D. *Il ruolo dell'Andrologo nell'educazione sanitaria nelle scuole*. Giorn Ital Androl 1994;4:288-9.

Infertilità maschile e flogosi genitale

Egredi Direttori, prostatiti e infertilità sono problemi di quotidiano confronto in campo andrologico e il possibile collegamento tra i due disordini è da anni oggetto di ricerche. Eppure dopo oltre trent'anni di studi una risposta univoca e condivisa su questa correlazione continua a non esserci benché esistano ampie evidenze a sostenerla. Sappiamo bene che nessuno studio ha dimostrato l'efficacia del trattamento dello stato flogistico ai fini del miglioramento delle capacità riproduttive ma sappiamo molto bene anche che la terapia antibiotica e antiflogistica è ampiamente utilizzata laddove un uomo infertile si presenti presso un ambulatorio per la cura dell'infertilità.

Non c'è dubbio che la letteratura da poche soddisfazioni in materia. Pochi studi dimostrerebbero i benefici della terapia antibiotica nelle leucospermie e diversi recenti lavori mettono in dubbio l'opportunità del loro uso. Eppure se valutiamo i libri di testo dove tutti noi abbiamo studiato, vediamo che le flogosi sono sempre in testa tra le cause di infertilità e che la terapia antibiotica ne è un caposaldo. La nebulosità di quest'argomento rischia di riflettersi su condotte cliniche di diversi specialisti fra loro diametralmente opposte su uno stesso caso, ingenerando potenzialmente non poca perplessità da parte del paziente che cercasse una seconda o terza opinione.

Chiedo pertanto che l'Organo Ufficiale della nostra Società scientifica, che sta dimostrando di attenersi ai criteri di EBM e si sta ritagliando una sua autorevolezza nel campo dell'editoria andrologica, faccia

luce sul tema, puntualizzando in particolare i due principali aspetti di quest'area controversa:

- quali i criteri per diagnosticare una flogosi genitale durante il *work-up* per infertilità?
- Ha senso trattare una flogosi genitale in vista del miglioramento della fertilità?

Cordialmente,

Stefano Simi
Specialista in Andrologia, Lucca

Caro Simi, ti ringraziamo della tua sollecitazione, che con molto piacere accogliamo.

Come da nostra linea editoriale riteniamo che il primo passo debba essere proporre le più aggiornate e autorevoli linee guida internazionali in materia. Riportiamo pertanto la traduzione dei passi pertinenti alla richiesta specifica tratti dal Comitato Congiunto dell'*American Urological Association* e dell'*American Society for Reproductive Medicine* ¹, dalle recentissime linee guida dell'*European Association of Urology* ², e dalla NICE ³.

Saremo inoltre lieti di accogliere, sin dal prossimo numero, i contributi di quanti tra i lettori del GIM-SeR vorranno intervenire sul tema.

Edoardo S. Pescatori
Paolo Turchi

Direttori scientifici

Bibliografia

- ¹ *Report on optimal evaluation of the infertile male*. Fertil Steril;2006;86(Suppl. 4): S202-S209.
- ² Dohle GR, Jungwirth A, Colpi G, Giwercman A, Diemer T, Hargreave TB. *Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology 2007*. http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/13_Male_Infertility_2007.pdf.
- ³ National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical Guideline*. February 2004 Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. Published by the RCOG Press, London. <http://guidance.nice.org.uk/CG11/guidance/pdf/English>.

Flogosi urogenitali e infertilità

Estratto da:

Report sulla valutazione ottimale del maschio infertile
A cura del Comitato per la miglior gestione clinica dell'American Urological Association e del Comitato per la pratica clinica dell'American Society for Reproductive Medicine

Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertil Steril 2006;86(Suppl. 4):S202-S209.

Introduzione

Approssimativamente il 15% delle coppie non sono in grado di ottenere un concepimento dopo un anno di rapporti non protetti. Un fattore maschile costituisce l'unico responsabile in circa il 20% delle coppie infertili e contribuisce ad un altro 30-40%¹. Se un fattore maschile è presente, è quasi sempre associato ad uno spermioγραμμα alterato, sebbene altri fattori maschili possano avere un ruolo anche in presenza di uno spermioγραμμα normale. Questa review presenta raccomandazioni per la valutazione diagnostica ottimale del partner maschile di una coppia infertile.

Quantificazione dei leucociti nel liquido seminale

Un elevato numero di leucociti nel liquido seminale è stato associato ad alterazioni della funzione e della motilità degli spermatozoi. Al microscopio ottico leucociti e cellule germinali immature appaiono simili, ed in tal senso sono opportunamente descritti come *round cells*. Molti laboratori in maniera impropria riportano tutte le *round cells* come "leucociti". Il clinico ha la responsabilità di accertarsi che i due tipi di cellule siano differenziati. Esiste una varietà di determinazioni per distinguere tra leucociti e cellule germinali immature, tra cui: colorazione citologica tradizionale, e tecniche immunostochimiche². I pazienti con piospermia vera (> 1 milione leucociti/ml) vanno indagati per infezione o infiammazione genitale.

Bibliografia

- 1 Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). Hum Reprod 1991;6:811-6.
- 2 Wolff H, Anderson DJ. Immunohistologic characterization and quantitation of leukocyte subpopulations in human semen. Fertil Steril 1988;49:497-504.

Estratto da:

European Association of Urology.

Linee guida su: Infertilità Maschile 2007

G.R. Dohle, A. Jungwirth, G. Colpi, A. Giwercman, T. Diemer, T.B. Hargreave

Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology 2007.

http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/13_Male_Infertility_2007.pdf

1. Introduzione

1.2 EPIDEMIOLOGIA E EZIOLOGIA

Una riduzione della fertilità maschile può essere il risultato di anomalie urogenitali congenite e acquisite, infezioni dell'apparato genitale, aumento della temperatura scrotale (varicocele), disturbi endocrini, anomalie genetiche, cause immunologiche¹.

Tab. 1. Eziologia e distribuzione (%) dell'infertilità maschile tra 7.057 uomini¹.

Eziologia	Distribuzione(%)
Fattori sessuali	17
Infezioni urogenitali	6,6
Anomalie congenite	2,1
Fattori acquisiti	2,6
Varicocele	12,3
Alterazioni endocrine	0,6
Cause immunologiche	3,1
Altre anomalie	3,0
Anomlie seminali idiopatiche (OAT* syndrome) o cause non dimostrabili	75,1

* OAT = Oligo-asteno-teratozoospermia

Bibliografia

- 1 World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press 2000.

11. INFEZIONI DELLE GHIANDOLE ACCESSORIE MASCHILI (MAGIs)

11.1 Introduzione

Le infezioni del tratto urogenitale maschile costituiscono cause potenzialmente curabili di infertilità maschile ¹⁻³. In questo contesto uretriti, postatiti, orchiti e epididimiti sono state considerate infezioni delle ghiandole accessorie maschili (MAGIs) dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ². Tuttavia non sono disponibili dati specifici che confermino che queste malattie abbiano un'influenza negativa sulla qualità spermatica e sulla fertilità maschile in generale.

11.2 Uretriti

L'uretrite infettiva, contratta sessualmente, può essere causata da una varietà di agenti patogeni, più comunemente da *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*) e *Neisseria gonorrhoea* (*N. gonorrhoea*) ⁴. Cause non infettive di uretrite comprendono irritazioni dovute a reazioni allergiche, traumi e manipolazioni. I sintomi predominanti delle uretriti acute sono le secrezioni uretrali e i problemi di svuotamento della vescica.

11.2.1 Diagnosi e trattamento

La diagnosi è basata sull'analisi del secreto uretrale e del primo getto delle urine (VB1). L'evidenza di 4 granulociti per campo microscopico (ad alta risoluzione – x1000) nel secreto uretrale, o di 15 granulociti per campo microscopico (x400) in un campione di sedimento da 3 mL VB1, viene considerato patognomonico ⁴. Nell'uretrite, definita dalla secrezione infiammatoria, l'analisi del liquido seminale per i di-

sordini della fertilità non è possibile dato che nell'uretra anteriore vi è del materiale infetto e infiammatorio che impedisce un'analisi dirimente ⁵.

L'impatto delle uretriti sulla qualità seminale e sulla fertilità non è dimostrato essere legato alla contaminazione dell'eiaculato da materiale flogistico uretrale.

L'influenza negativa dei microrganismi trasmessi per via sessuale sulla funzione spermatica è ancora oggetto di dibattito ^{1, 6, 7}. Restringimenti uretrali e disturbi dell'eiaculazione sono stati considerati potenzialmente influenzanti la fertilità maschile ², poiché lo sviluppo di un'ostruzione ⁸, sia in forma di stenosi uretrale che di lesione nell'uretra posteriore nell'area del *verumontanum*, può condurre a disturbi dell'eiaculazione e ostruzione centrale delle vie seminali ².

Il trattamento delle malattie sessualmente trasmesse è standardizzato dalla linee guida del *Centers of Disease Control and Prevention in Atlanta* ⁹. Dato che l'eziologia delle uretriti acute di solito è ignota al momento della diagnosi, è consigliata una terapia empirica diretta contro patogeni potenziali. Ciò comporta somministrare una singola dose di un fluorochinolone seguita da 2 settimane di doxiciclina. Il trattamento è efficace sia per il gonococco che per le infezioni da *C. trachomatis* / *U. urealyticum* (coesistenti).

11.3 Prostatiti

La prostatite rappresenta la più comune diagnosi urologica in uomini sotto i 50 anni di età ¹⁰.

Tradizionalmente, la malattia è stata classificata in quattro entità cliniche:

- prostatiti acute batteriche (ABP) e ascesso prostatico come sequela/complicazione di una ABP;

Tab. I. Nuova classificazione NIH/NIDDK della sindrome prostatica ¹⁰.

Nuova categoria NIH	Entità Clinica	Descrizione
I	Prostatite batterica acuta	Infezione acuta della ghiandola prostatica
II	Prostatite batterica cronica	Infezione ricorrente della prostata
III	Prostatite cronica abatterica / CPPS*	
	Non infezioni dimostrabili	
III A	CPPS infiammatoria	Leucociti nel liquido seminale, secreto prostatico o nelle urine post massaggio prostatico
III B	CPPS non-infiammatoria	Assenza di leucociti nel liquido seminale, secreto prostatico o nelle urine post massaggio prostatico
IV	Prostatite asintomatica infiammatoria	Assenza di sintomi soggettivi. Infiammazione rilevata nella biopsia prostatica o in presenza di leucociti nel secreto prostatico o nel liquido seminale durante una valutazione per altri disturbi

* CPPS = *Chronic pelvic pain syndrome*

- prostatiti croniche batteriche (CBP);
- prostatiti non- o abatteriche (NBP);
- prostatodinia.

Per migliorare la definizione e la comprensione della sindrome prostatica, è stato proposto un nuovo sistema classificativo da parte del *National Institute of Health* (NIH) e del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) ¹⁰ (Tab. I).

11.3.1 Microbiologia

La prostatite acuta batterica (NIH I), la CBP (NIH II) e, più significativamente, l'ascesso prostatico, sono malattie clinicamente rilevanti, benché non frequenti. Le cause più comuni di prostatite batterica sono i batteri gram-negativi, soprattutto ceppi di *Escherichia coli* (*E. coli*) ¹¹. Il ruolo dei batteri gram-positivi nelle prostatiti batteriche è controverso. Sebbene gli enterococchi possano causare prostatiti batteriche e infezioni ricorrenti associate del tratto urinario (UTI), l'importanza di altri batteri gram positivi nelle prostatiti croniche è dubbia ¹¹, come nel caso della *C. trachomatis* e del *Mycoplasma*, particolarmente dell'*U. urealyticum* ¹¹⁻¹⁵. Batteri occulti possono essere eziologicamente coinvolti in pazienti con prostatite cronica idiopatica dopo l'esclusione di infezioni batteriche tipiche ¹⁶. L'identificazione di batteri con tecniche molecolari non ha portato risultati conclusivi.

11.3.2 Diagnosi

La valutazione dei sintomi deve essere condotta mediante punteggi standardizzati, quali il nuovo *NIH symptom score* ¹⁷. Altre procedure di indagine comprendono la diagnosi di laboratorio di CBP usando il test dei quattro campioni per la localizzazione batterica ^{10,11}. Il test misura in modo sequenziale la presenza di batteri nell'uretra tramite colture batteriologiche da uretra, urina vescicale e secrezioni prostatiche, presenti dopo massaggio prostatico sia nelle secrezioni da uretra (EPS), sia nell'urina ¹². Tecniche semplificate confrontano la conta dei batteri e dei leucociti nelle urine prima e dopo massaggio prostatico ¹⁸. A integrazione di quanto esposto vanno considerate sia l'esame dello svuotamento vescicale che l'*imaging* della ghiandola prostatica. Il punto chiave per la diagnosi è la dimostrazione dei leucociti nel secreto prostatico, nelle urine dopo massaggio prostatico e/o eiaculato per distinguere tra CPPS infiammatoria e non infiammatoria.

11.3.3 Analisi dell'eiaculato

Un'analisi dell'eiaculato (vedere la sezione 2: Indagini) aiuta a chiarire se la prostata è una parte di un'infezione generalizzata delle ghiandole sessuali accessorie (MAGI) e fornisce informazioni circa la qualità del liquido seminale. Inoltre, l'analisi dei leucociti consente una distinzione tra CPPS infiammatoria e non infiammatoria (NIH II A vs. NIH III B).

11.3.4 Reperti microbiologici

Dopo l'esclusione di uretriti e infezioni vescicali, ≥ 106 globuli bianchi perossidasi-positivi per mL di eiaculato sono indicativi di un processo infiammatorio. In questi casi, dovrebbe essere eseguita una coltura per patogeni comuni del tratto urinario, in particolare per batteri gram-negativi. Una concentrazione $\geq 10^3$ ufc/mL di germi patogeni del tratto urinario nell'eiaculato è considerata una batteriospermia significativa. Di solito, si identificano vari microrganismi nel tratto genitale di uomini visti presso centri per l'infertilità con, nella maggior parte dei casi, più di un ceppo batterico isolato ¹. Il momento in cui viene raccolto il campione influenza la percentuale di microrganismi nel liquido seminale e la frequenza di isolamento di ceppi diversi ¹⁹. Nonostante le moderne tecniche di rilevamento del DNA, il test diagnostico ideale per la *C. trachomatis* nel liquido seminale non è ancora stato definito ¹⁴. Al contrario dei reperti sierologici nella donna, la ricerca degli anticorpi per *C. trachomatis* nel plasma seminale non è indicativa se non sono usati metodi tipo-specifici ¹⁴. In analogia con il *Mycoplasma*, *U. urealyticum* sembra essere patogeno solo in alte concentrazioni ($> 10^3$ ufc/mL eiaculate). Non oltre il 10% circa dei campioni analizzati per *U. urealyticum* superano questa concentrazione ²⁰. La normale colonizzazione dell'uretra ostacola la classificazione delle infezioni urogenitali associate al *Mycoplasma* usando campioni come l'eiaculato ¹⁵.

11.3.5 Globuli bianchi (WBC)

Il significato clinico di un'aumentata concentrazione di globuli bianchi (WBC) o leucociti nell'eiaculato è molto controverso ²¹. Sembra essere generalmente accettato che l'infezione sia indicata solo da un livello aumentato di leucociti (in particolare polimorfonucleati) e dei loro prodotti (es. elastasi leucocitica) secreti nel fluido seminale. La maggior parte dei leucociti sono granulociti neutrofili, come suggerito da specifiche colorazioni alla reazione alla perossidasi ². Benché la maggior parte degli autori consideri la leucocitospermia come un segno di infiammazione,

questa non è necessariamente associata con una infezione batterica o virale ⁷. Questo è in accordo con il concetto già acquisito che un numero elevato di leucociti non è una causa naturale di infertilità maschile ²². Secondo la classificazione WHO, è stata definita leucospermia una concentrazione $> 1 \times 10^6$ WBC per mL. Solo due studi hanno analizzato alterazioni delle WBC nell'eiaculato di pazienti con prostatiti accertate ^{23,24}. Entrambi gli studi hanno dimostrato un numero maggiore di leucociti rispetto a uomini privi di infiammazione (CPPS, NIH III B).

11.3.6 Qualità spermatica

È tutt'ora oggetto di dibattito un possibile effetto deleterio delle prostatiti croniche sulla densità, motilità e morfologia spermatica ¹. Tutte le indagini hanno fornito risultati contraddittori e non hanno confermato che la prostatite cronica abbia un ruolo decisivo nell'alterare i parametri seminali convenzionali ²⁵⁻²⁷.

11.3.7 Alterazioni del plasma seminale

L'elastasi plasmatica seminale è accettata come indicatore biochimico di attività dei linfociti polimorfonucleari nell'eiaculato ^{1,28,29}, con un valore di cut-off di circa 600 ng/mL ¹. Varie citochine sono coinvolte nell'infiammazione e possono influenzare la funzione spermatica; diversi studi hanno indagato l'associazione tra la concentrazione delle interleuchine, leucociti e funzioni spermatiche ³⁰⁻³². Nessuna differenza è stata riscontrata tra i sottogruppi definiti sulla base della percentuale di motilità progressiva, percentuale di forme anomale e diagnosi di prostatite. La prostata sembra essere la principale sede di origine dell'interleuchina 6 (IL-6) nel plasma seminale. È generalmente accettato che le citochine, in particolare la IL-6, possano giocare un ruolo importante nei processi infiammatori delle ghiandole accessorie maschili ³³, livelli elevati di citochine non dipendono dal numero di leucociti nelle EPS ³⁴.

11.3.8 Disfunzioni secretorie ghiandolari

Le infezioni delle ghiandole sessuali possono danneggiare la funzione escretoria. Diminuite quantità di acido citrico, fosfatasi, fruttosio, zinco e attività alfa glutamiltransferasi sono state valutate come parametri di attività secretoria prostatica alterata ¹. Una concentrazione ridotta di fruttosio è un indicatore di danno della funzione vescicolare ^{20,35}.

11.3.9 Anticorpi spermatici

Gli anticorpi sierici contro antigeni spermatici non sono utili nella diagnosi di infertilità immunologica.

Studi precedenti avevano riportato una associazione tra livelli aumentati di anticorpi spermatici nel siero e NBP ^{36,37}. Tuttavia, a parte in casi di sospetta infezione da *C. trachomatis* ³⁸, solo una storia di vasectomia sembra essere predittiva di formazione di anticorpi antispermatozoo ³⁹.

11.3.10 Radicali liberi dell'ossigeno

È generalmente accettato che i radicali liberi dell'ossigeno possano aumentare nelle infezioni urogenitali associate a un numero aumentato di leucociti ⁴⁰. Tuttavia, il loro significato biologico nelle prostatiti rimane non chiaro ¹.

11.3.11 Terapia

Il trattamento delle prostatiti croniche è normalmente mirato ad alleviare i sintomi ^{10,41}. Andrologicamente, la terapia per le alterazioni seminali nelle flogosi maschili è mirata a:

- riduzione o eradicazione di microrganismi nelle secrezioni prostatiche e nel liquido seminale;
- normalizzazione dei parametri infiammatori, come leucociti e paratetri secretori;
- possibile miglioramento dei parametri seminali per controbilanciare il danno alla fertilità ⁴².

Il trattamento include antibiotici, anti-infiammatori, procedure chirurgiche, normalizzazione del flusso urinario, terapia fisica e modifiche del comportamento generale e sessuale.

La terapia antibiotica induce sollievo dei sintomi, eradicazione dei microrganismi e diminuzione dei parametri infiammatori cellulari e umorali nelle secrezioni urogenitali, solo nelle CBP (NIH II). L'uso degli alfa bloccanti per il miglioramento dei sintomi è controverso. Benché le procedure antibiotiche possano migliorare la qualità spermatica ⁴², non c'è una convincente evidenza che il trattamento delle prostatiti croniche aumenti la probabilità di concepimento ^{1,43}.

11.4 Orchiti e orchi-epididimiti

11.4.1 Introduzione

L'orchite è una lesione infiammatoria del testicolo associata a essudato prevalentemente di WBC all'interno e all'esterno dei tubuli seminiferi, potenzialmente esitante in una sclerosi tubulare. L'infiammazione causa dolore e rigonfiamento. Le alterazioni infiammatorie croniche nei tubuli seminiferi disturbano il normale processo di spermatogenesi e causano alterazioni sia di numero che di qualità spermatica ⁴⁴. È generalmente accettato che l'orchite possa essere anche un importante causa di arresto spermatogenetico ⁴⁵, che può essere reversibile nella mag-

gior parte dei casi. L'atrofia testicolare può svilupparsi come risultato della sclerosi tubulare ⁴⁵.

11.4.2 Diagnosi

Pazienti con orchite-epididimiti di solito presentano un dolore scrotale monolaterale ⁴⁶. La diagnosi è basata sulla storia medica recente e sulla palpazione. L'ecografia di solito mostra testicoli edematosi ed aumentati di volume. Le caratteristiche ecografiche del tessuto non consentono alcuna diagnosi differenziale ⁴⁷.

11.4.3 Analisi dell'eiaculato

L'analisi dell'eiaculato, che comprende l'analisi dei leucociti, mostra un'attività infiammatoria persistente. In molti casi, specialmente nelle orchite-epididimiti acute, può essere osservata una transitoria riduzione della conta spermatica e una riduzione della motilità progressiva ^{44, 46}. Un'azoospermia ostruttiva dovuta a una ostruzione completa è considerata una rara complicanza.

Un'orchite parotitica può determinare atrofia testicolare bilaterale ⁴⁵ e azoospermia. Quando è sospettata una orchite granulomatosa, si formano autoanticorpi anti-spermatozoo.

11.4.4 Terapia

Solo la terapia della orchite-epididimite batterica acuta e della orchite granulomatosa specifica sono standardizzate ⁴⁶ (Tab. II). Diversi regimi sono in grado di migliorare la lesione infiammatoria. Sfortunatamente, le terapie a base di corticosteroidi e di sostanze antiflogistiche non steroidee, come il diclofenac, l'indometacina e l'acido acetilsalicilico, non sono state valutate in prospettiva dei loro risultati andrologici ⁴⁷. Un ulteriore trial terapeutico riguarda il trattamento con GnRH per prevenire gli effetti dannosi della infiammazione sulla spermatogenesi ⁴⁹. Nell'orchite parotitica la terapia sistemica con *interferone alpha-2b* è stata segnalata in grado di prevenire

l'atrofia testicolare e l'azoospermia ⁵. Nell'orchite idiopatica granulomatosa la rimozione chirurgica dei testicoli appare la terapia di scelta.

11.5 Epididimite

11.5.1 Introduzione

L'infiammazione degli epididimi causa dolore e tumefazione localizzata monolateralmente, solitamente è ad insorgenza acuta. Nella maggior parte delle orchiepididimiti il testicolo è coinvolto nel processo infiammatorio. Tra gli uomini sessualmente attivi sotto i 35 anni di età l'epididimite è spesso causata da *C. trachomatis* o *N. gonorrhoea* (Tab. II) ^{51, 52}. L'epididimite sessualmente trasmessa è di solito accompagnata da uretrite. L'epididimite non sessualmente trasmessa è associata a UTI. Questo tipo è più frequente in uomini sopra i 35 anni sottoposti di recente a procedure strumentali o chirurgiche del tratto urinario, e in coloro che hanno anomalie anatomiche ⁵².

11.5.2 Diagnosi

Nelle epididimiti acute infiammazione e tumefazione di solito iniziano nella coda dell'epididimo e possono estendersi al resto dell'epididimo e del tessuto testicolare ⁴⁶. Benché uomini con epididimite da trasmissione sessuale abbiano sempre una storia di attività sessuale, l'esposizione può essere avvenuta mesi prima dell'insorgenza. L'eziologia microbica dell'epididimite è di solito facile da determinare mediante una colorazione di gram sia del secreto uretrale per l'uretrite sia di un campione di urine del mitto intermedio per batteriuria da gram-negativi ^{51, 52}. La presenza di diplococchi gram-negativi nel secreto correla con la presenza di *N. gonorrhoea*. Solo la presenza di WBCs nel secreto uretrale è indicativa di una uretrite non gonococcica; la *C. trachomatis* viene isolata in circa due terzi di questi pazienti ⁵³.

Tab. II. Trattamento della orchite-epididimite.

Condizione e patogeni	Trattamento
Orchite-epididimite acuta batterica	
<i>N. gonorrhoeae</i>	Tetracicline
<i>C. trachomatis</i>	Tetracicline
<i>E. coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Fluorochinolonici
Orchite parotitica	<i>Interferone alpha-2b</i>
Orchite-epididimite cronica non-specifica	Antinfiammatori steroidei e non steroidei
Orchite granulomatosa (idiopatica)	Orchiectomia del didimo coinvolto
Orchite specifica	Terapia della malattia di base

Tab. III. Epididimite acuta e impatto sui parametri spermatici.

Autore	Influenza negativa su:			Commenti
	Densità	Motilità	Morfologia	
Ludwig & Haselberger ⁵⁷	+	+	+	Pyospermia in 19 casi su 22
Berger et al. ⁵¹		+		
Weidner et al. ⁴⁷	+	+	+	Azoospermia in 3 uomini su 70
Haidl ⁵⁸		+		Infezioni croniche; macrofagi elevati
Cooper et al. ⁵⁹				Riduzione nei <i>markers</i> epididimari: alfa-glucosidasi, L-carnitine

11.5.3 Analisi dell'eiaculato

L'analisi dell'eiaculato secondo i criteri del WHO, inclusa l'analisi dei leucociti, può indicare la presenza di una attività infiammatoria persistente. In molti casi viene osservata una transitoria diminuzione della conta spermatica e della motilità progressiva^{46,48,51}. Un'orchite ipsilaterale di basso grado è stata ipotizzata quale causa di questo leggero peggioramento della qualità seminale (Tab. III)⁵⁴⁻⁵⁶. Lo sviluppo di una stenosi del dotto epididimario, una riduzione della conta spermatica e l'azoospermia sono elementi importanti da considerare nel follow-up della epididimite bilaterale (vedere la sezione 5 azoospermia ostruttiva). Il grado di azoospermia dopo una epididimite rimane poco chiaro.

11.5.4 Trattamento

La terapia antibiotica è indicata anche prima che siano disponibili i risultati delle colture (Tab. II). Il trattamento delle epididimiti è mirato a:

- cura microbiologica dell'infezione;
- miglioramento dei segni clinici e dei sintomi;
- prevenzione del potenziale danno testicolare;
- prevenzione della trasmissione ad altri;
- riduzione delle potenziali complicanze, ad es. infertilità o dolore cronico.

Pazienti che hanno epididimiti note o sospette da *N. gonorrhoea* o *C. trachomatis* dovrebbero richiedere un consulto per valutazione e trattamento dei partner sessuali⁶⁰.

11.6 Conclusioni

- Uretriti e prostatiti non sono sempre associate a subfertilità o infertilità maschile. In molti casi un'analisi basale dell'eiaculato non rivela un legame tra l'infezione delle ghiandole sessuali accessorie e alterazioni seminali.
- Inoltre, la terapia antibiotica spesso eradica solo i microrganismi; non ha effetti positivi sulle alterazioni infiammatorie e/o non può invertire i deficit funzionali e le disfunzioni anatomiche.

11.7 Raccomandazioni

- Dato che l'eziologia dell'uretrite acuta è sconosciuta nella maggior parte dei casi al momento della diagnosi, è suggerita una terapia empirica con una singola dose di un fluorochinolone, seguita da un regime di 2 settimane di doxiciclina. Il trattamento è efficace per le infezioni sia da gonococco che da clamidia/ureaplasma (coesistenti)⁹ (raccomandazione di grado B).
- La terapia antibiotica delle prostatiti batteriche (croniche) si è dimostrata efficace nel fornire sollievo sintomatico, eradicazione dei microrganismi e una riduzione dei parametri infiammatori cellulari e umorali nelle secrezioni urogenitali⁶¹⁻⁶⁴ (raccomandazione di grado B).
- Sebbene le procedure antibiotiche per le MAGIs possano migliorare la qualità spermatica, la terapia non necessariamente aumenta la probabilità di concepimento^{1,43} (raccomandazione di grado B).
- Pazienti che hanno epididimiti che sia noto o sospetto essere causate da *N. gonorrhoea* o *C. trachomatis* dovrebbero essere istruiti per richiedere una valutazione e un trattamento per i loro partners sessuali⁶⁰ (raccomandazione di grado B).

Bibliografia

- ¹ Weidner W, Krause W, Ludwig M. *Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis*. Hum Reprod Update 1999;5:421-32.
- ² World Health Organization. *WHO Manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*. Cambridge: Cambridge University Press 2000.
- ³ Purvis K, Christiansen E. *Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility*. Int J Androl 1993;16:1-13.
- ⁴ Schiefer HG. *Microbiology of male urethroadnexitis: diagnostic procedures and criteria for aetiologic classification*. Andrologia 1998;30(Suppl 1):7-13.
- ⁵ Chambers RM. *The mechanism of infection in the urethra*,

- prostate and epididymis. In: Keith LG, Berger GS, Edelmann DA, eds. *Infections in reproductive health: common infections*. Lancaster: MTP Press 1985, p. 283-96.
- 6 Ness RB, Markovic N, Carlson CL, Coughlin MT. *Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination*. Fertil Steril 1997;68:205-13.
 - 7 Trum JW, Mol BW, Pannekoek Y, Spanjaard L, Wertheim P, Bleker OP, et al. *Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men*. Fertil Steril 1998;70:315-9.
 - 8 Purvis K, Christiansen E. *The impact of infection on sperm quality*. J Br Fertil Soc 1995;1:31-41.
 - 9 Krieger JN. *New sexually transmitted diseases treatment guidelines*. J Urol 1995;154:209-13.
 - 10 Nickel JC. *Prostatitis: myths and realities*. Urology 1998;51:362-6.
 - 11 Naber KG, Weidner W. *Chronic prostatitis – an infectious disease?* J Antimicrob Chemother 2000;46:157-61.
 - 12 Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. *Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients*. Infection 1991;19(Suppl. 3):S119-125.
 - 13 Bruce AW, Reid G. *Prostatitis associated with Chlamydia trachomatis in 6 patients*. J Urol 1989;142:1006-7.
 - 14 Taylor-Robinson D. *Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections*. Hum Reprod 1997;12(Suppl. 11):113-20.
 - 15 Taylor-Robinson D. *Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update*. Clin Infect Dis 1996;23:671-84; quiz 683.
 - 16 Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. *Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis*. J Clin Microbiol 1996;34:3120-8.
 - 17 Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, et al. *The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaboration Research Network*. J Urol 1999;162:369-75.
 - 18 Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Ludecke G, Weidner W. *Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage – a means to diagnose chronic prostatitis/inflammatory chronic pelvic pain syndrome*. Urology 2000;55:175-7.
 - 19 Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, LcLaughlin EA, Al-Sufyan H, Maile LA, et al. *Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental*. Hum Reprod 1996;11:1227-31.
 - 20 Weidner W, Krause W, Schiefer HG, Brunner H, Friedrich HJ. *Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality*. Urol Int 1985;40:5-9.
 - 21 Aitken RJ, Baker HW. *Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans?* Hum Reprod 1995;10:1736-9.
 - 22 Tomlinson MJ, Barratt CLR, Cooke ID. *Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility*. Fertil Steril 1993;60:1069-75.
 - 23 Krieger JN, Berger RE, Ross SO, Rothman I, Muller CH. *Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia*. J Androl 1996;17:310-8.
 - 24 Weidner W, Jantos C, Schiefer HG, Haidl G, Friedrich HJ. *Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis*. Arch Androl 1991;26:173-83.
 - 25 Giamarellou H, Tympanidis K, Bitos NA, Leonidas E, Daikos GK. *Infertility and chronic prostatitis*. Andrologia 1984;16:417-22.
 - 26 Christiansen E, Tollesrud A, Purvis K. *Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography*. Urology 1991;38:545-9.
 - 27 Leib Z, Bartoov B, Eltes F, Servadio C. *Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality?* Fertil Steril 1994;61:1109-16.
 - 28 Wolff H, Bezold G, Zebhauser M, Meurer M. *Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen*. J Androl 1991;12:331-4.
 - 29 Wolff H. *The biologic significance of white blood cells in semen*. Fertil Steril 1995;63:1143-57.
 - 30 Dousset B, Hussenet F, Daudin M, Bujan L, Foliguet B, Nabet P. *Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility*. Hum Reprod 1997;12:1476-9.
 - 31 Huleihel M, Lunenfeld E, Levy A, Potashnik G, Glezerman M. *Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men*. Fertil Steril 1996;66:135-9.
 - 32 Shimonovitz S, Barak V, Zacut D, Ever-Hadani P, Ben Chetrit A, Ron M. *High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility*. Hum Reprod 1994;9:653-5.
 - 33 Zalata A, Hafez T, van Hoecke MJ, Comhaire F. *Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases*. Hum Reprod 1995;10:3161-5.
 - 34 Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. *Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome*. Urology 1998;52:744-9.
 - 35 Comhaire F, Verschraegen G, Vermeulen L. *Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility*. Int J Androl 1980;3:32-45.
 - 36 Jarow JP, Kirkland JA Jr, Assimos DG. *Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis*. Urology 1990;36:154-6.
 - 37 Witkin SS, Zelikovsky G. *Immunosuppression and sperm antibody formation in men with prostatitis*. J Clin Lab Immunol 1986;21:7-10.
 - 38 Munoz MG, Witkin SS. *Autoimmunity to spermatozoa, asymptomatic Chlamydia trachomatis genital tract infection and gamma delta T lymphocytes in seminal fluid from the male partners of couples with unexplained infertility*. Hum Reprod 1995;10:1070-4.
 - 39 Jarow JP, Sanzone JJ. *Risk factors for male partner antisperm antibodies*. J Urol 1992;148:1805-7.

- 40 Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A, Schoonjans F, Comhaire FH. *The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection.* J Androl 1996;17:699-707.
- 41 Schaeffer AJ. *Clinical practice. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome.* N Engl J Med 2006;355:1690-8.
- 42 Weidner W, Ludwig M, Miller J. *Therapy in male accessory gland infection - what is fact, what is fiction?* Andrologia 1998;30(Suppl. 1):87-90.
- 43 Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TM. *The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study.* Int J Androl 1986;9:91-8.
- 44 Purvis K, Christiansen E. *Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility.* Int J Androl 1993;16:1-13.
- 45 Diemer T, Desjardins C. *Disorders of Spermatogenesis.* In: Knobil E, Neill JD, eds. *Encyclopedia of Reproduction.* Vol 4. San Diego: Academic Press 1999, pp. 546-556.
- 46 *Association of genitourinary medicine and the medical society for the study of venereal diseases: national guideline for the management of epididymo-orchitis.* Sex Transm Infect 1999;75(Suppl. 1):S51-53.
- 47 Weidner W, Garbe C, Weissbach L, Harbrecht J, Kleinschmidt K, Schiefer HG, Friedrich HJ. *Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofloxacin. II. Andrological findings.* Urologe A 1990;29:277-80.
- 48 Weidner W, Krause W. *Orchitis.* In: Knobil E, Neill JD, eds. *Encyclopedia of Reproduction.* Vol. 3. San Diego: Academic Press 1999, pp. 92-5.
- 49 Vicari E, Mongioi A. *Effectiveness of long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment in combination with conventional therapy on testicular outcome in human orchitis/epididymo-orchitis.* Hum Reprod 1995;10:2072-8.
- 50 Ruther U, Stilz S, Rohl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. *Successful interferon-alpha 2, a therapy for a patient with acute mumps orchitis.* Eur Urol 1995;27:174-6.
- 51 Berger RE, Alexander RE, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J, et al. *Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases.* J Urol 1979;121:750-4.
- 52 Berger RE. *Epididymitis.* In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, et al. eds. *Sexually transmitted diseases.* New York: McGraw-Hill 1984, pp. 650-62.
- 53 Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. *Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects.* Drugs 1987;34 (Suppl. 1):111-7.
- 54 Nilsson S, Obrant KO, Persson PS. *Changes in the testis parenchyma caused by acute non-specific epididymitis.* Fertil Steril 1968;19:748-57.
- 55 Osegbe DN. *Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis.* Eur Urol 1991;19:204-8.
- 56 Weidner W, Krause W, Ludwig M. *Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis.* Hum Reprod Update 1999;5:421-32.
- 57 Ludwig G, Haselberger J. *Epididymitis and fertility. Treatment results in acute unspecific epididymitis.* Fortschr Med 1977;95:397-9.
- 58 Haidl G. *Macrophages in semen are indicative of chronic epididymal infection.* Arch Androl 1990;25:5-11.
- 59 Cooper TG, Weidner W, Nieschlag E. *The influence of inflammation of the human genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid.* Int J Androl 1990;13:329-36.
- 60 Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. *Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated.* Br J Urol 1990;66:642-5.
- 61 Schneede P, Tenke P, Hofstetter AG. *Urinary Tract Infection Working Group of the Health Care Office of the European Association of Urology. Sexually transmitted diseases (STDs) - a synoptic overview for urologists.* Eur Urol 2003;44:1-7.
- 62 Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA, Botto H, Bjerklung-Johansen TE, Hochreiter WW, et al. *Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.* Eur Urol 2003;(Suppl.s 2):1-4.
- 63 Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ, Landis JR, Nickel JC, O'Leary MP, et al.; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial.* Ann Intern Med 2004;141:581-9.
- 64 Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. *Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial.* J Urol 2004;171:1594-7.

Estratto da:

Valutazione della fertilità e trattamento per le persone con problemi di fertilità

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence - NICE (www.nice.org.uk)

Clinical Guideline February 2004

Published by the RCOG Press, London
<http://guidance.nice.org.uk/CG11/guidance/pdf/English>

6 Gestione medica e chirurgica dei problemi maschili di fertilità

6.1 TERAPIA MEDICA

TERAPIA ANTIBIOTICA DELLA LEUCOCITOSPERMIA

Un RCT (*Randomised Controlled Trial*) in uomini con leucocitospermia ha randomizzato i pazienti a:

trattamento antibiotico, antibiotico con frequente eiaculazione, eiaculazione a un mese, nessun trattamento. L'effetto di questi interventi sulla *pregnancy rate* non è chiaro; tuttavia, i gruppi trattati mostravano risoluzione della leucocitospermia (40% vs. 68% vs. 32% vs. 4%)¹. La risoluzione era mantenuta a due e tre mesi solo in coloro che avevano assunto antibiotici e eiaculato frequentemente² [Livello di evidenza 1b].

Altri due RCT mostravano che il trattamento con antibiotici non migliorava i parametri seminali in pazienti con leucocitospermia³ né erano risolutivi per la leucocitospermia⁴ [Livello di evidenza 1b]. In questi studi i risultati delle gravidanze indotte non sono stati valutati. In un RCT (n = 23) pazienti con infezioni delle ghiandole accessorie (epididimo-prostato-vesicoliti), il trattamento antibiotico confrontato con placebo non ha mostrato un effetto significativo sulle *pregnancy rates* o sui parametri seminali (10% con antibiotici vs. 8% con placebo)⁴. Un altro RCT (n = 122) ha mostrato un significativo aumento nei parametri seminali e nelle *pregnancy rates* con l'uso di antibiotici a tre mesi (28,2% con antibiotici vs. 5,4% senza trattamento)⁵ [Livello di evidenza 1b]. Il trattamento con antibiotici non influenzava le *pregnancy rates* in coppie con infertilità micoplasma-correlata⁶ [Livello di evidenza 1b]. Un RCT (n = 120) ha riscontrato che un trattamento con antibio-

tici e kallikreina migliorava la motilità spermatica e le *pregnancy rates* (32% con kallikreina più antibiotici vs. 17% con antibiotici da soli; RR 1,84, 95% CI 0,95 a 3,56) in uomini infertili con infezioni del tratto genitale⁷ [Livello di evidenza 1b].

RACCOMANDAZIONI

A uomini con leucociti nel liquido seminale non dovrebbe essere offerto un trattamento antibiotico a meno che vi sia una infezione riconosciuta perché non c'è evidenza che questo migliori le *pregnancy rates*.

Bibliografia

- 1 Branigan EF, Muller CH. *Efficacy of treatment and recurrence rate of leukocytospermia in infertile men with prostatitis*. Fertil Steril 1994;62:580-4.
- 2 Meirou D, Schenker JG. *Appraisal of gamete intrafallopian transfer*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995;58:59-65.
- 3 Yanushpolsky EH, Politch JA, Hill JA, Anderson DJ. *Antibiotic therapy and leukocytospermia: a prospective, randomized, controlled study*. Fertil Steril 1995;63:142-7.
- 4 Erel CT, Senturk LM, Demir F, Irez T, Ertungealp E. *Antibiotic therapy in men with leukocytospermia*. Int J Fertil Womens Med 1997;42:206-10.
- 5 Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TM. *The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study*. Int J Androl 1986;9:91-8.

Appunti di statistica. L'analisi della sopravvivenza.

Prima parte

Statistics notes. Survival analysis (I)

SONIA CIPRIANI, ELENA RICCI ¹

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano; ¹ II Clinica Ostetrico Ginecologica, Fondazione Policlinico Mangiagalli Regina Elena, Università di Milano, Milano

Nel precedente articolo abbiamo collocato gli studi di sopravvivenza tra quegli studi per i quali la statistica appropriata a sintetizzare la forza della relazione fra "esito" (sano/malato, vivo/morto) e "esposizione" (fattore prognostico, fattore sperimentale quale un trattamento) è il rischio relativo (RR). Ci eravamo occupati di esemplificare il calcolo del RR sui dati di un ipotetico studio di coorte rinviando la trattazione del RR nell'ambito degli studi di sopravvivenza. In questi studi, infatti, l'esigenza di tener conto del "tempo di sopravvivenza", con i problemi ad esso legati, richiede un'analisi *ad hoc* che viene appunto definita *analisi della sopravvivenza*.

Ci occupiamo in quest'articolo di introdurre gli studi di sopravvivenza soffermandoci in particolare sulle problematiche relative alla variabile tempo.

L'analisi della sopravvivenza, in campo biomedico, permette di affrontare principalmente due ordini di problemi:

1. confrontare l'esperienza di vita di due o più gruppi di pazienti sottoposti a differenti trattamenti (farmacologici, chirurgici, educativi, riabilitativi);
2. valutare l'eventuale effetto prognostico di variabili diverse (cliniche, biologiche, demografiche), rilevate nel corso dello studio.

La variabile di interesse è il *tempo di sopravvivenza* definito come il tempo intercorrente fra un momento iniziale e un evento finale. Il *momento iniziale* viene identificato, nel caso degli studi randomizzati, nella data di randomizzazione, oppure, in generale, in altri momenti fondamentali quali la data di prima diagnosi o la data di inizio di una terapia. L'evento finale è un evento prognosticamente rilevante quale la ricaduta di malattia o il decesso.

Supponiamo per ipotesi di occuparci di uno studio di sopravvivenza nel quale vogliamo confrontare l'efficacia di due farmaci nel trattamento del tumore della prostata. Supponiamo di aver osservato tutti i pazienti dall'inizio del 2000 alla fine del 2006. Il nostro interesse,

come abbiamo detto, è tener conto del tempo, cioè valutare non solo se il paziente ha presentato o meno una ricaduta, ma anche qual è stato il tempo libero dalla ricaduta. Immaginiamo, tuttavia, un caso limite. Supponiamo che tutti i pazienti siano stati osservati fino alla fine del periodo e che coloro che hanno presentato l'evento della ricaduta abbiano presentato tale evento alla fine del periodo. In un caso limite come questo, dove la variabile tempo verrebbe ad assumere il medesimo valore per tutti i soggetti, potremmo semplicemente riorganizzare i nostri dati in tabella come nella Tabella I e procedere nel calcolo del RR come facevamo negli studi di coorte.

Tabella I.

Farmaco	Ricaduta		Totale
	Sì	No	
A	50	100	150
B	70	80	150
Totale	120	180	300

Ricordiamo: $RR = (50/150)/(70/150) = (50/70) = 0,71$ (Il rischio di ricaduta dei pazienti trattati con il farmaco A è 0,71 rispetto al rischio dei pazienti trattati con il farmaco B).

Come abbiamo detto, questo è un caso limite utile a comprendere, sotto certi punti di vista, gli studi di sopravvivenza, ponendoli in relazione e contestualizzandoli con quanto detto nel precedente articolo. Nella pratica vi è normalmente un periodo prefissato che viene definito *periodo di reclutamento* (la cui durata viene fissata in funzione della numerosità necessaria e della capacità di reclutamento dei centri coinvolti), durante il quale vengono reclutati i pazienti necessari, e un periodo cosiddetto di follow-up, durante il quale i pazienti vengono seguiti per la valutazione dello stato del pa-

ziente rispetto all'evento finale. I pazienti vengono quindi reclutati in date differenti e usciranno dallo studio con tempi di sopravvivenza differenti, in funzione:

- della data di reclutamento;
- del fatto che abbiano o meno sviluppato l'evento finale;
- del tempo in cui l'evento si è eventualmente verificato.

Dovremo, quindi, nella nostra analisi, tener conto del tempo di sopravvivenza.

Il tempo di sopravvivenza pone, come variabile oggetto di un'analisi statistica, due ordini di problemi:

1. asimmetria della distribuzione;
2. presenza di dati troncati.

1. Asimmetria della distribuzione

Supponiamo di voler effettuare uno studio descrittivo avente lo scopo di valutare la sopravvivenza di una coorte di pazienti con tumore della prostata. Supponiamo di osservare tutti i pazienti fino alla data di decesso. A prima vista sembrerebbe che l'analisi di una variabile quale il tempo di sopravvivenza non ponga particolari problemi. In verità deve considerarsi che la distribuzione di probabilità della variabile casuale tempo di sopravvivenza è spesso caratterizzata da un'asimmetria positiva che la porta sovente a un significativo scostamento di tale distribuzione da quella normale (gaussiana) che è di solito assunto base delle statistiche parametriche correntemente utilizzate. In fase di analisi si dovrà tener conto di questa caratteristica.

Per meglio comprendere questa problematica prendiamo in considerazione il seguente esempio. Supponiamo di aver effettuato lo studio come descritto e di aver raccolto i dati riorganizzati nella Tabella II. Nella prima colonna troviamo riportati i tempi ai quali si sono verificati gli eventi e, nella seconda colonna, la rispettiva frequenza. Nella terza colonna troviamo il valore della probabilità che l'evento si verifichi a quel determinato tempo. Tale probabilità, utile ai fini della definizione della funzione di probabilità, viene semplicemente calcolata dividendo ciascuna frequenza per la frequenza totale.

Di seguito riportiamo il grafico della distribuzione di probabilità, relativo al nostro esempio (Fig. 1). Come si può notare la forma di questa distribuzione è tutt'altro che simmetrica, in particolare si ha una concentrazione della maggior parte della probabilità in un punto (4-5 anni) e una coda finale nella quale

Tabella II.

Tempo all'evento	Frequenza di eventi	Probabilità
1	40	0,40
2	80	0,80
3	110	0,110
4	120	0,120
5	120	0,120
6	110	0,110
7	90	0,090
8	80	0,080
9	65	0,065
10	55	0,055
11	35	0,035
12	25	0,025
13	20	0,020
14	15	0,015
15	5	0,005
16	10	10,0010
17	5	0,005
18	10	0,010
	1000	

parte della probabilità si colloca in corrispondenza di tempi lunghi.

2. Presenza di dati troncati

In un contesto come quello attuale, in cui le patologie principalmente responsabili della morbidità e della mortalità delle popolazioni occidentali sono le patologie cronico/degenerative, uno studio come quello precedentemente prospettato non sarebbe proponibile per questioni di non efficienza in termini di tempo e di costo. Dunque, la prassi nei *clinical trial* di sopravvivenza è quella di stabilire una data di fine studio (scelta in modo che la durata dello studio sia commisurata al tempo necessario al verificarsi dell'evento) alla quale verranno valutati i follow-up dei pazienti. Ciò detto è naturale aspettarsi che, alla data di fine studio, vi siano un certo numero di pazienti ancora in vita. Questi pazienti vengono definiti negli studi di sopravvivenza "usciti vivi" e i dati relativi a questi pazienti vengono definiti "troncati". Si ha un dato troncato anche quando un paziente viene "perso al follow-up" cioè quando a un certo punto del periodo di follow-up si perdono le informazioni sul suo stato e all'ultima osservazione non aveva ancora presentato l'evento.

Da notare che i pazienti "usciti vivi" dallo studio non costituiscono un problema, in quanto sembra ragionevole assumere che l'esperienza di vita di questi pa-

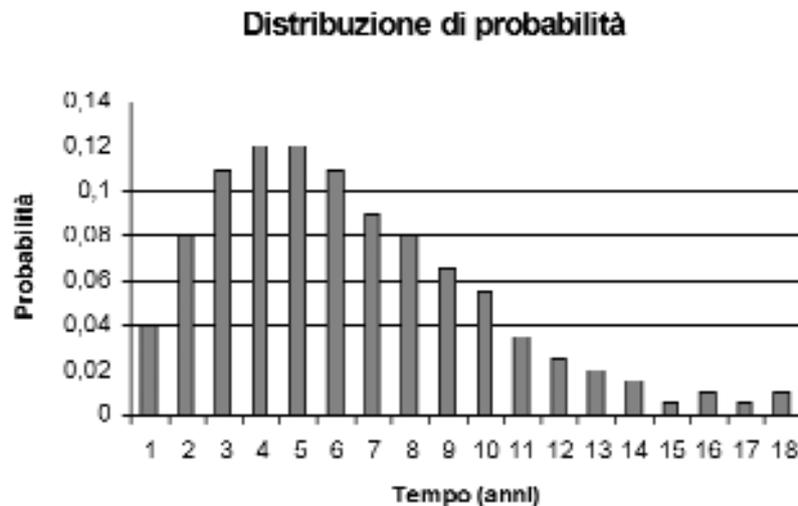


Figura 1. Distribuzione di probabilità.

zienti sia paragonabile a quella di coloro che hanno sviluppato l'evento, se non per quelle che sono le variabili prognostiche o di trattamento che sono oggetto di studio. Tale assunzione non può, invece, essere fatta per i persi al follow-up. Per tale motivo si richiede che la percentuale dei pazienti persi al follow-up non superi il 5% dei soggetti entrati in studio. Nell'eventuale pubblicazione viene, quindi, riportata

la percentuale di tali pazienti, ed eventualmente le caratteristiche raccolte a inizio studio, e lo stato e il tempo all'ultimo follow-up disponibile.

Tutti i dati troncati contribuiscono alla definizione della sopravvivenza la cui analisi viene quindi effettuata con tecniche che permettono di tener conto di tali informazioni. Rimandiamo la trattazione di tali tecniche al prossimo articolo.

Domanda 1. Quali sono le variabili fondamentali in uno studio di sopravvivenza?

- a) Le variabili demografiche
- b) Lo stato del paziente in relazione all'evento d'interesse e il tempo a cui l'evento si è o meno verificato
- c) Le variabili prognostiche

Domanda 2. Quali sono le problematiche relative a un'analisi del tempo di sopravvivenza?

- a) La presenza di dati troncati: essi non vanno inclusi nell'analisi e l'asimmetria della distribuzione della variabile tempo di sopravvivenza
- b) La presenza di dati troncati anche in una percentuale inferiore al 5%
- c) La presenza di dati troncati che in qualunque caso vanno inclusi nell'analisi e la forma della distribuzione della variabile tempo che sovente presenta uno scostamento significativo dalla distribuzione normale

Domanda 3. Quale di questi esempi non identifica un dato troncato?

- a) Un paziente seguito fino alla data in cui ha sviluppato l'evento
- b) Un paziente seguito fino alla fine dello studio e che durante tutto il periodo di osservazione non ha presentato l'evento
- c) Un paziente che viene seguito fino a un certo punto del periodo di follow-up, che fino a quel momento non aveva sviluppato l'evento e che poi viene perso di vista.

Calendario Congressi

Marzo 2007

D	L	M	M	G	V	S
				01	02	03
04	05	06	07	08	09	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

 **8-11 MARZO – ROMA, ITALY**
 Second World Congress on Gender-Specific Medicine:
 “The Endocrine Impact”
 E-mail: info@comtecmed.com
 Web-site: www.gendermedicine.com

 **15 MARZO – SHEFFIELD, UK**
 Male sexual trauma: challenging the stigma
 Web-site: www.rsm.ac.uk/academ/zy-mst.htm

 **21-24 MARZO – BERLINO, GERMANY**
 European Association of Urology
 22nd Annual Congress
 E-mail: EAU@uroweb.org
 Web-site: www.uroweb.org

 **29-30 MARZO – LONDON, UK**
 Andropause Society
 5th International Conference
 Web-site: www.andropause.org.uk/conference_2006

Aprile 2007

D	L	M	M	G	V	S
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

 **13-14 APRILE – PRAGUE, CZECH REPUBLIC**
 ESHRE Campus Workshop
 Cryobiology and cryopreservation of human gametes
 and embryos
 Web-site: www.eshre.com

 **15-19 APRILE – SYDNEY, AUSTRALIA**
 World Association for Sexual Health (WAS)
 18th Congress
 Tel. +61 2 93681200
 Fax +61 2 93681500
 E-mail: was@iceaustralia.com
 Web-site: www.sexo-sydney-2007.com

 **18-24 APRILE – TAMPA, FLORIDA, USA**
 American Society of Andrology (ASA)
 32nd Congress
 E-mail: info@andrologysociety.com
 Web-site: www.andrologysociety.org

 **28 APRILE - 2 MAGGIO – BUDAPEST, HUNGARY**
 European Society of Endocrinology
 9th Congress
 Web-site: www.euro-endo.org

 **29 APRILE - 3 MAGGIO – DURBAN, SOUTH AFRICA**
 International Federation of Fertility Societies (IFFS)
 19th World Congress
 Tel. +27 31 3321451
 E-mail: pda@iafrica.com
 Web-site: www.iffs2007.org.za

Maggio 2007

D	L	M	M	G	V	S
		01	02	03	04	05
06	07	08	09	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

Legenda simboli

 Andrologia generale

 Medicina Sessuale

 Urologia

 Medicina della Riproduzione

 Endocrinologia

 Male Aging

 **3-5 MAGGIO – BALI, INDONESIA**

Asia Pacific Society for Sexual Medicine (APSSAM)

E-mail: apssam2007@urologi.or.id

Web-site: <http://apssam2007.urologi.or.id>

Luglio 2007

D	L	M	M	G	V	S
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

 **11-12 MAGGIO – PESCHIERA DEL GARDA, ITALY**

Varicocele ed Infertilità dalla prevenzione alla terapia. L'importanza di una sinergia tra pediatra di libera scelta, medico di medicina generale e specialista

Web-site: www.andrologia italiana.it

 **1-4 LUGLIO – LYON, FRANCE**

European Society for Human Reproduction (ESHRE)

23rd Annual Meeting

Web-site: www.eshre.com

 **19-24 MAGGIO – ANAHEIM, USA**

102nd Annual Meeting of the American Urological Association (AUA)

1120 North Charles Street

Baltimore, MD, USA

Tel. +1 40122 34308

E-mail: convention@auanet.org

Web-site: www.auanet.org

7-11 LUGLIO – LHASA, TIBET, CHINA

5th China International Congress of Sexology

E-mail: AH1866@163.com

Web-site: www.Lugu-lake.com

Giugno 2007

D	L	M	M	G	V	S
					01	02
03	04	05	06	07	08	09
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

Agosto 2007

D	L	M	M	G	V	S
			01	02	03	04
05	06	07	08	09	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

 **14-16 GIUGNO – WARSAW, POLAND**

1st European Congress of Aging Male

E-mail: aging@kenes.com

Web-site: www.kenes.com/aging/essam

 **8-12 AGOSTO – VANCOUVER, CANADA**

International Academy of Sex Research

E-mail: osulliv@unb.ca

 **20-23 GIUGNO – VERONA, ITALY**

Società Italiana di Endocrinologia

32° Congresso Nazionale

Web-site: www.societaitalianadiendocrinologia.it

 **30 AGOSTO - 2 SETTEMBRE – BERLIN, GERMANY**

5th European Congress of Reproductive Immunology

Web-site: www.conventus.de

Settembre 2007

D	L	M	M	G	V	S
						01
02	03	04	05	06	07	08
09	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

 **21-24 GIUGNO – DALLAS, TX, USA**

AUA Annual Review Course

E-mail: registration@auanet.org

Web-site: www.auanet.org

 **2-6 SETTEMBRE – PARIS, FRANCE**

Société Internationale d'Urologie (SIU)
29th Congress
Web-site: www.siu.org

Novembre 2007

D	L	M	M	G	V	S
				01	02	03
04	05	06	07	08	09	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

 **14-15 SETTEMBRE – VANCOUVER, CANADA**

5th Comprehensive Review of Sexual Medicine (CR-SM)
E-mail: congress@venuewest.com
Web-site: www.venuewest.com/annual/crsm

 **7-10 NOVEMBRE – ANCONA, ITALY**

Società Italiana di Andrologia
XXIV Congresso Nazionale
Web-site: www.andrologiaitaliana.it

 **19-21 SETTEMBRE – BARCELONA, SPAIN**

2nd International IVI Congress
Web-site: www.ivicongress.com

Ottobre 2007

D	L	M	M	G	V	S
	01	02	03	04	05	06
07	08	09	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

 **17-19 NOVEMBRE – ROMA, ITALY**

2nd World Congress on Hypospadias and Disorders of Sex Development
E-mail: cnidus@cnidus.com
Web-site: www.ishid.org - www.hypospadias-intersex.org

 **25-28 NOVEMBRE – LISBON, PORTUGAL**

European Society for Sexual Medicine (ESSM)
10th Congress
Web-site: www.essm2007.org

 **27 SETTEMBRE - 1 OTTOBRE – BARI, ITALY**

Società Italiana di Urologia
80° Congresso Nazionale
Web-site: www.siu.it

 **29 NOVEMBRE - 1 DICEMBRE – LIMA, PERÙ**

Latinamerican Society for Sexual and Impotence Research
9th Congress
E-mail: info@slams2007.org
Web-site: www.slams2007.org

 **7-11 OTTOBRE – JEJU, KOREA**

Asia Pacific Society for Sexual Medicine (APSSM)
11th Biennial Meeting
E-mail: apssm7@apssm2007.org
Web-site: www.apssm2007.org

Dicembre 2007

D	L	M	M	G	V	S
						01
02	03	04	05	06	07	08
09	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

 **13-17 OTTOBRE – WASHINGTON, DC, USA**

American Society for Reproductive Medicine
63rd Annual Meeting
Web-site: www.asrm.org

26-27 OTTOBRE – MADRID, SPAIN

European Society of Andrological Urology (ESAU)
European Society for Genito-urinary Reconstructive Surgeons (ESGURS)
Joint Meeting
E-mail: info@congressconsultans.com
Web-site: www.uroweb.org

 **3-6 DICEMBRE – CHICAGO, IL, USA**

Sexual Medicine Society of North America
Annual Meeting
Tel. +1 847 5177225
E-mail: sueo@wjweiser.com
Web-site: smsna.org/meetings/future.asp

♂♀ **13-16 DICEMBRE – WASHINGTON, DC, USA**

American Urological Association
 Subject-oriented Seminars: Sexual Medicine
 E-mail: registration@auanet.org
 Web-site: www.auanet.org/

♂♀ **2008**

Febbraio 2008

D	L	M	M	G	V	S
					01	02
03	04	05	06	07	08	09
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	

20-24 FEBBRAIO – SAN DIEGO, CA, USA

International Society for the Study of Women's
 Sexual Health
 E-mail: info@isswsh.org
 Web-site: www.isswh.org

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, vol. 13, n. 4, dicembre 2006

LO STILE DI VITA DEGLI ANDROLOGI ITALIANI

P. Turchi, A. Papini

Domanda 1: Si intende per sovrappeso, un valore di BMI di:

- a. 29
- b. 26
- c. 25
- d. tutte le precedenti

Domanda 2: È considerato fattore di rischio cardiovascolare:

- a. Dieta povera di vitamine
- b. Lavoro sedentario
- c. **Attività fisica ridotta (meno di 30' al giorno)**
- d. Scarso consumo di alcolici

Domanda 3: La percentuale di fumatori nella popolazione dei maschi italiani laureati è:

- a. 1,3%
- b. 16%
- c. **22,5%**
- d. 51%

Domanda 4: In uomini che non seguono le raccomandazioni WHO sulla attività fisica minima quotidiana il rischio di malattia cardiovascolare aumenta di:

- a. **1,5 volte**
- b. 2 volte
- c. 3,8 volte
- d. 13 volte

Domanda 5: Un uomo normopeso che svolge un'attività fisica regolare di almeno 30' al giorno ha un rischio di DE, rispetto a un uomo obeso sedentario, inferiore di:

- a. 1,5 volte
- b. **2,2 volte**
- c. 3,8 volte
- d. 4 volte

FREQUENZA DEI SINTOMI DELLA SINDROME DA AGING MALE NELLA POPOLAZIONE GENERALE ITALIANA SOPRA I 55 ANNI E LORO RELAZIONE CON LA QUALITÀ DELLA VITA ED I FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE: I RISULTATI DELLO STUDIO AMIES

M. Capone, A. Castellucci, F. Chiapparino, G. Forti, M. Grasso, V. Mirone, F. Parazzini, E. Ricci

Domanda 1: Quale è tra quelli riportati il sintomo della sindrome dell'aging male più comunemente riportato?

- a. Ansia
- b. **Calo di prestazioni o di frequenza nell'attività sessuale**
- c. Sentirsi spenti

Domanda 2: La sindrome dell'aging male è potenzialmente associata con:

- a. L'abitudine al fumo,
- b. **La patologia cardiovascolare**
- c. Il consumo di caffè

Domanda 3: La qualità di vita è nei soggetti che riportano sintomi relati alla sindrome aging male:

- a. Migliore
- b. **Peggiora**
- c. Non è associata ai sintomi dell'aging male

Domanda 4: La frequenza dei sintomi dell'aging male:

- a. Aumenta con l'età
- b. Diminuisce con l'età
- c. **Aumentano con l'età in particolare i sintomi della sfera sessuale**

Domanda 5: Quali tra questi è il sintomo meno frequentemente riportato?

- a. **Calo della crescita della barba**
- b. Umore depresso
- c. Riduzione nel numero delle erezioni mattutine

IPOGONADISMO MASCHILE: UNA COMPLICANZA CRONICA DEL DIABETE MELLITO TIPO 2?

M. Vetri, F. Mangiola, R. Vigneri

Domanda 1: Quali dei seguenti termini NON indica il deterioramento della funzione gonadica del maschio?

- a. Andropausa
- b. PADAM
- c. **Somatopausa**
- d. LOH

Domanda 2: Qual'è la velocità media di declino annua del testosterone nel maschio adulto?

- a. 1%
- b. 5%
- c. 10%
- d. 25%

Domanda 3: Quale frazione del testosterone è quella più specifica per descrivere lo stato androgenico nel maschio?

- a. Testosterone totale
- b. Testosterone libero
- c. Testosterone bioattivo
- d. Diidrotestosterone

Domanda 4: Quali delle seguenti associazioni NON definisce la sindrome metabolica?

- a. Obesità centripeta, ipertrigliceridemia ed ipertensione
- b. Obesità centripeta, ipertensione e iperglicemia
- c. **Obesità centripeta, ipotiroidismo ed ipertensione**
- d. Obesità centripeta, basso HDL-colesterolo ed ipertrigliceridemia

Domanda 5: Nell'obesità soprattutto viscerale quale ormone si ritrova elevato più frequentemente?

- a. Prolattina
- b. **Leptina**
- c. Follitropina
- d. Calcitonina

Domanda 6: Quali dei seguenti fattori NON è un determinante dell'ipogonadismo età-correlato (L.O.H.)?

- a. Riduzione nel numero delle cellule di Leydig
- b. Ridotta sensibilità ipotalamo-ipofisaria
- c. **Ipertrofia prostatica**
- d. Insulino-resistenza

Domanda 7: In presenza di progressivo aumento di peso, soprattutto a livello addominale, quali di questi eventi NON si verificano?

- a. Aumento dei livelli di insulina
- b. Aumento dei livelli di leptina
- c. Riduzione del testosterone
- d. **Riduzione dei livelli di leptina**

Domanda 8: Qual è approssimativamente la percentuale di ipogonadici riscontrata fra i maschi diabetici della casistica riportata?

- a. 5%
- b. 15%
- c. **25%**
- d. 40%

Domanda 9: Fra i maschi diabetici della casistica riportata il fumo di sigaretta determinava:

- a. Nessun effetto
- b. **Bassi livelli di testosterone**
- c. Alti livelli di emoglobina glicosilata
- d. Bassi livelli di leptina

TESTOSTERONE E DISFUNZIONE ERETTILE DELL'ANZIANO

G. Valenti, M. Luci

Domanda 1: Qual è la componente ormonale più coinvolta nel meccanismo della erezione?

- a. Prolattina
- b. Ossitocina
- c. **Testosterone**

Domanda 2: La idrolisi del cGMP a GMP ad opera del PDE5 interviene:

- a. **Nello stato di erezione del pene**
- b. Nella condizione di flaccidità del pene
- c. In nessuna di queste due situazioni

Domanda 3: Gli effetti del Testosterone sul Sistema Nervoso Centrale sono:

- a. Di tipo organizzativo
- b. Di tipo attivazionale
- c. **Di entrambe le tipologie**

Domanda 4: I recettori per il Testosterone sono localizzati:

- a. Solo nelle cellule del Sistema Nervoso Centrale
- b. Solo a livello delle cellule dei corpi cavernosi
- c. **In entrambe le strutture**

APPUNTI DI STATISTICA. IL RISCHIO RELATIVO

S. Cipriani, E. Ricci

Domanda 1: Cosa sono i casi incidenti?

- a. Sono i casi di una determinata patologia che sono presenti nella popolazione in un determinato istante
- b. **Sono i casi di una determinata patologia che si presentano in una popolazione a rischio durante un determinato periodo di tempo**
- c. Sono i casi di una determinata patologia che si presentano nella popolazione durante un determinato periodo di tempo

Domanda 2: Quali sono gli studi adatti a valutare l'incidenza di una patologia?

- a. Sono gli studi retrospettivi come per esempio gli studi caso-controllo
- b. Sono tutti gli studi sperimentali
- c. Sono gli studi nei quali il verso dell'osservazione va dall'esposizione all'esito**

Domanda 3: Il RR e l'OR sono statistiche appropriate a valutare la forza dell'associazione tra una variabile esito e una variabile esposizione. Qual è il criterio sulla base del quale si sceglie tra queste il RR?

- a. Il RR è appropriato ne caso di studi retrospettivi
- b. Il RR è appropriato nel caso di studi prospettici
- c. Il RR è appropriato nel caso di studi caratterizzati dalla possibilità di stimare il tasso d'incidenza**