



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός

Διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας
και εμμήνου ρύσεως

Νεοκλής Γεωργόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής

Ενδοκρινολόγος

Τμήμα Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας Μαιευτικής-
Γυναικολογικής Παθολογικής Κλινικής

Τμήμα Ιατρικής

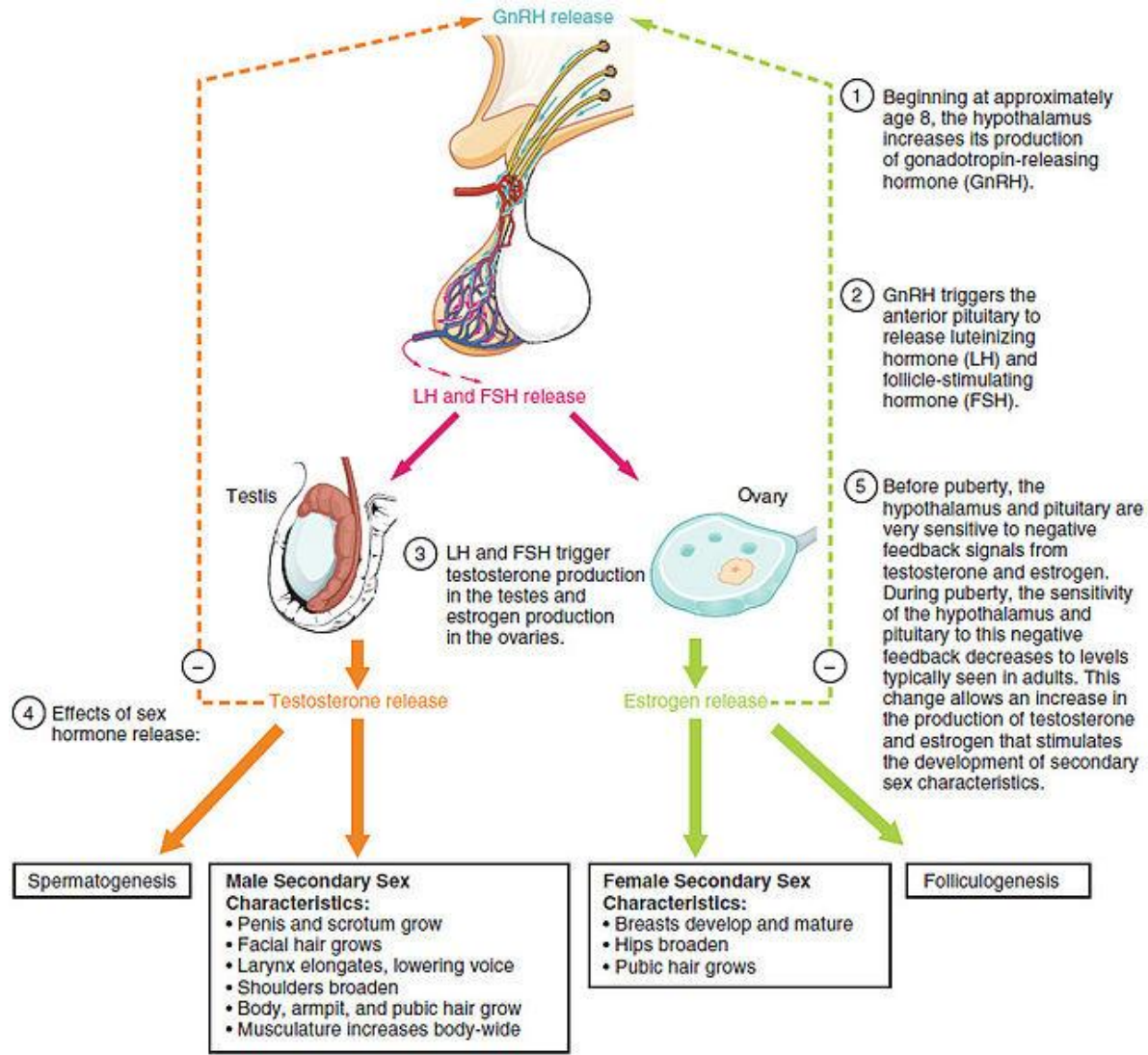
Πανεπιστήμιο Πατρών

ΣΚΟΠΟΣ

- Ποιες είναι οι διαταραχές του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης που επηρεάζουν τις γονάδες
- Τι είναι ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και με ποιο σύνδρομο σχετίζεται
- Ποια η μοριακή παθογένεια του συνδρόμου
- Τα είδη της αμηνόρροιας
- Θεραπεία αμηνόρροιας
- Πρόκληση ήβης σε άρρενες και θήλεα



Άξονας Υπόφυση-γονάδες



Ο άξονας των γοναδοτροφινών και των ορμονών του φύλου, με τους ρόλους που επιτελούν.



- Η χρόνια ανωθυλακιορρηξία κεντρικής αιτιολογίας οφείλεται σε διαταραχή της αρτιότητας ή της λειτουργικότητας του άξονα ΚΝΣ-υποθάλαμος-υπόφυση με τελικό αποτέλεσμα την αδυναμία έκκρισης των υποφυσιακών γοναδοτροπινών.

- Ανεξαρτήτως αιτιολογίας προκαλείται απώλεια της ωοθηκικής κυκλικότητας, υποοιστρογοναιμία και χρόν. ανωθυλακιορρηξία.



Διαταραχή του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση

- Πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς βλάβες του υποθαλάμου
- Ιδιοπαθής υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός
- Σύνδρομο Kallmann
- Συγγενής υποπλασία επινεφριδίων
- Παρεγκεφαλιδική αταξία
- Μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Διαταραχή της αγγειακής σύνδεσης υποθαλάμου-υπόφυσης
Σύνδρομο Sheehan, Υποφυσιακή αποπληξία
- Ανατομικές βλάβες της υπόφυσης
Αδένωμα υπόφυσης, Σ. υποφυσιακή ανεπάρκεια
Σ. Κενού τουρκικού εφιππίου,
Λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα
- Σύνδρομα Prader Willi και Laurence-Moon-Bield



Πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς βλάβες του υποθαλάμου

Κοινά χαρακτηριστικό της υποθαλαμικής αιτιολογίας της υποφυσιακής ανεπάρκειας :

- η παρουσία υπερπρολακτιναιμίας
- η παρουσία συνοδού άπποιου διαβήτη
- η παρουσία διαταραχών στα οπτικά πεδία

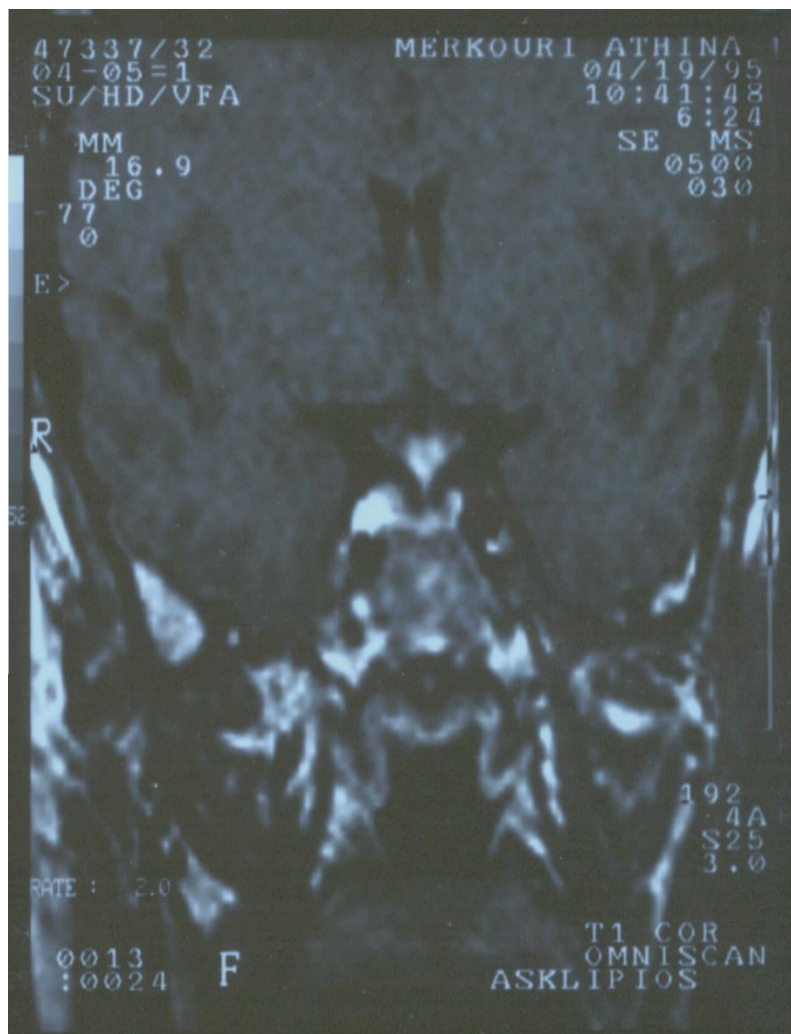


Πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς βλάβες του υποθαλάμου

• Όγκοι υποθαλάμου
Κρανιοφαρυγγίωμα
Γλοίωμα, Γερμίνωμα,
Αμάρτωμα
Τεράτωμα-Δερμοειδής κύστης
Μεταστατικός όγκος
• Εκφυλιστικές νόσοι υποθαλάμου
Ιστιοκύτωση X
Σαρκοείδωση
Φυματίωση
• Τραύμα
• Μετά από ακτινοβολία



Αμάρτωμα Υποθαλάμου, Άποιος διαβήτης και υπογοναδισμός



Ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός και σύνδρομο Kallmann

Οφείλεται σε λειτουργική αδυναμία έκκρισης της GnRH στον υποθάλαμο.

Η διαταραχή μπορεί να είναι είτε πρωτοπαθής και να οδηγεί σε πλήρη έκπτωση της έκκρισης της GnRH, είτε λειτουργική με αποτέλεσμα ελαττωματική έκκριση της GnRH ή της δέσμευσης στον υποδοχέα της και συνακόλουθη διαταραχή της υποφυσιακής έκκρισης των γοναδοτροπινών.

Το εύρος της κλινικής εικόνας καθορίζεται από τη βαρύτητα της υποθαλαμικής διαταραχής.

Η παρουσία ανοσμίας αναφέρεται ως **σ, Kallmann**, ενώ η απουσία συνοδών ανωμαλιών ως **ιδιοπαθής υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός (IYY)**.



Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός

Διαγνωστικά κριτήρια

- Ηλικία μεγαλύτερη των 18
- Κλινικά σημεία και συμπτώματα υπογοναδισμού.
- Επίπεδα γοναδοτροφινών χαμηλά ή φυσιολογικά.
- Φυσιολογικός έλεγχος υποφυσιακών ορμονών.
- Φυσιολογική απεικόνιση Υ-Υ.



Σύνδρομο Kallmann

Συχνότητας : 1/10.000- 1/200.000 ?

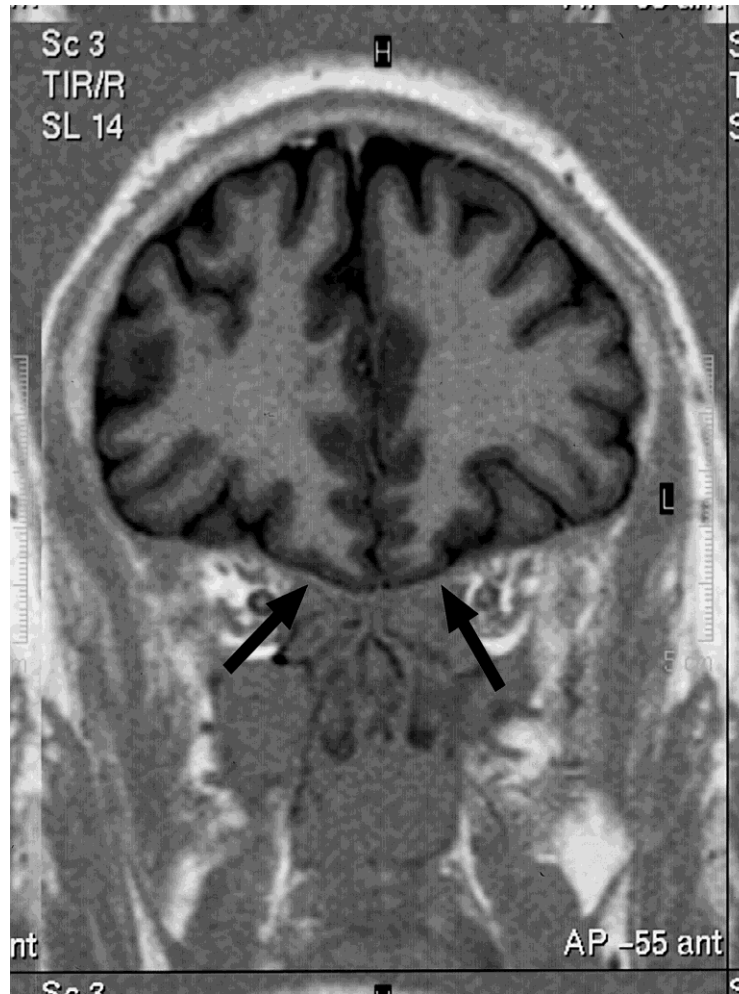
♂/♂ : 1/6-8

Κλινική εικόνα:

- υπογοναδισμός
- ανοσμία (σύνδρομο Kallmann)
- αχρωματοψία
- κινήσεις καθρέπτου
- παρεγκεφαλιδικά σύνδρομα
- αγενεσία νεφρού



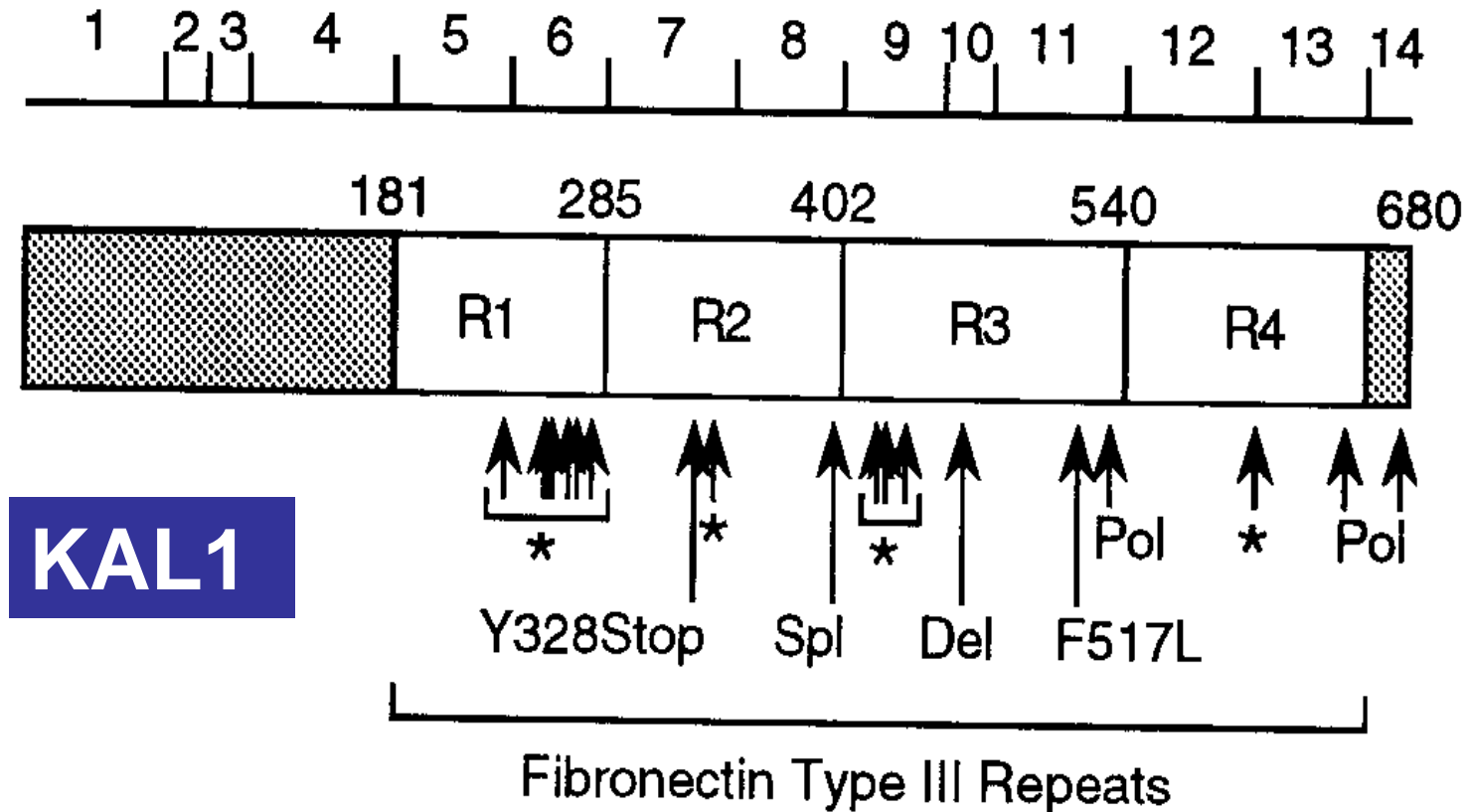
Αιτιοπαθογένεια σ. Kallmann



Vagenakis GA, et al 2004 Int J Psychiat Med 34(4):
377-388.



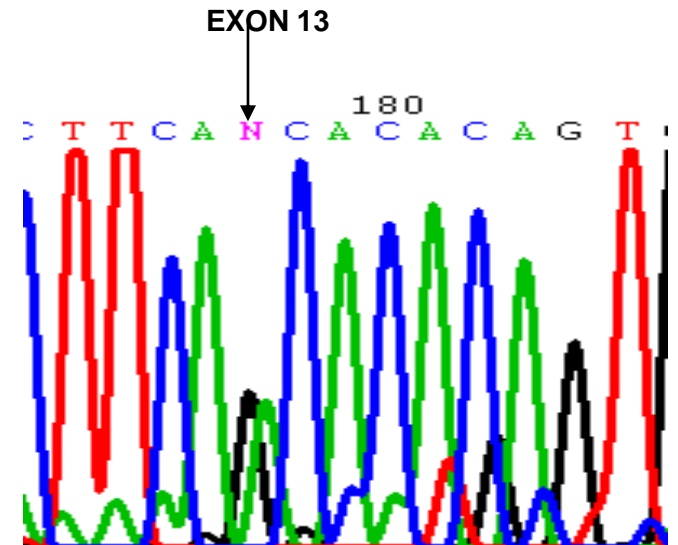
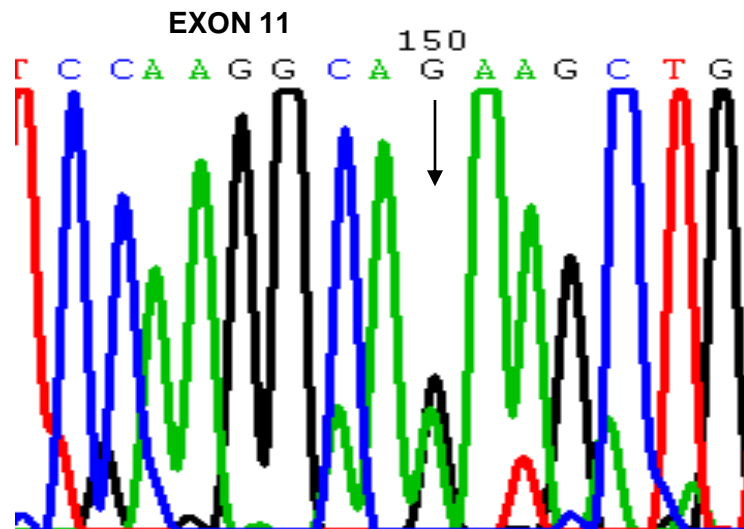
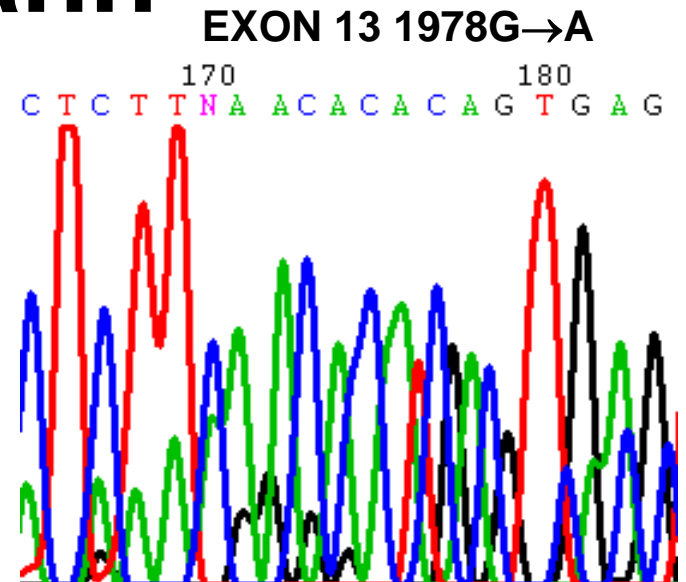
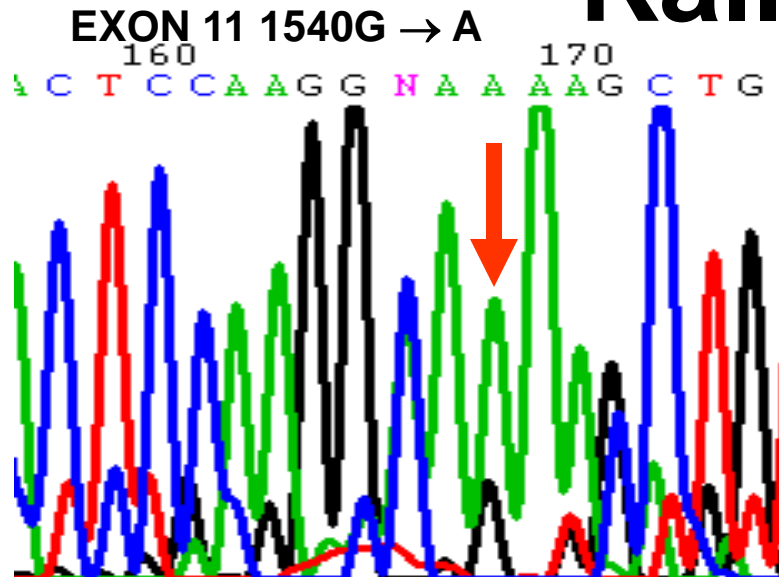
Μοριακή αιτιοπαθογένεια σ. Kallmann



Georgopoulos NA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 82:213-217, 1997



Μοριακή αιτιοπαθογένεια σ. Kallmann



Μοριακή αιτιοπαθογένεια σ. Kallmann

Συσχετισμός του s. Kallmann με:

- τη σφαιροκυττάρωση

Vermeulen S, Am J Med Genet 108:315-318, 2002

- Τον FGFR1

Vermeulen S, Am J Med Genet 108:315-318, 2002, Nature Genetics 2003

- Μεταλλάξεις του GnRH

De Roux et al. 1997 NEJM 337(22):1597-1602.

- Με αντίσταση του υποδοχέα GnRH

Vagenakis GA, et al, 2005 Fertil Steril 84(6):1762-5



Συγγενής υποπλασία επινεφριδίων

Εκδηλώνεται συνήθως στη παιδική ηλικία με πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Έχει περιγραφεί μία εξαιρετικά σπάνια και ήπια μορφή της νόσου σε γυναίκες φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου DAX1 η οποία εκδηλώνεται με καθυστέρηση ενήβωσης, πρωτοπαθή αμηνόρροια και απουσία επινεφριδιακής υποπλασίας.

Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός και απουσία επινεφριδιακής υποπλασίας έχει περιγραφεί σε 1 γυναίκα με ομόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο DAX1 και σε 1 γυναίκα με ετερόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο SF1.



Παρεγκεφαλιδική αταξία

Η Παρεγκεφαλιδική αταξία τύπου Holmes συνοδεύεται από υπογοναδοτροπικό όσο και υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό.

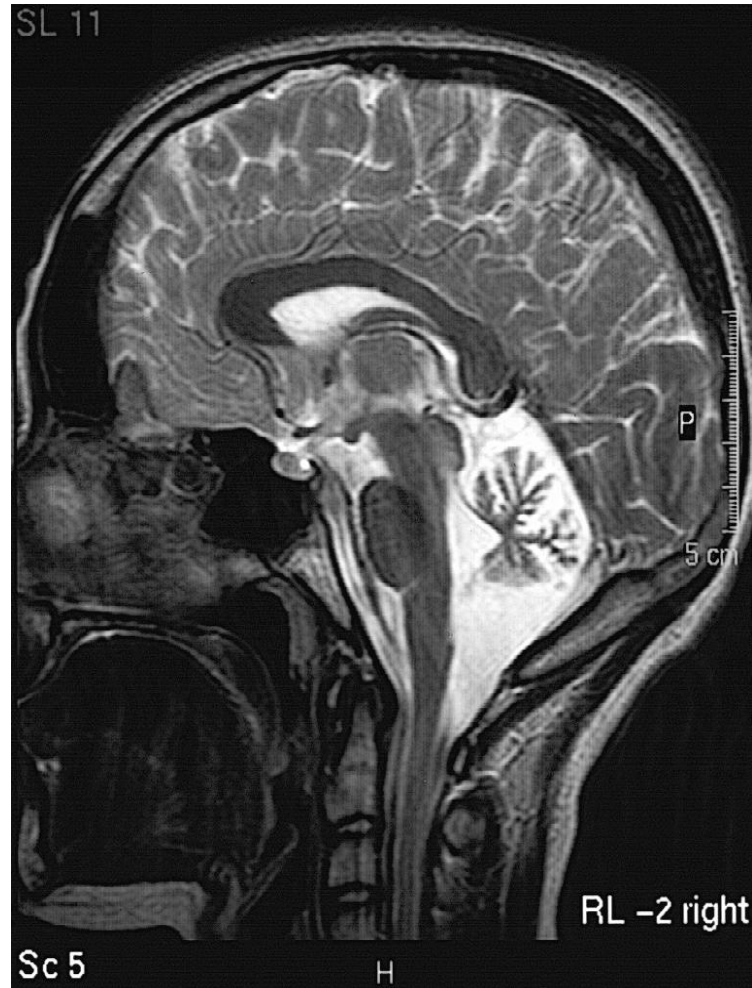
Η διαταραχή μπορεί να εντοπίζεται τόσο στον υποθάλαμο όσο και στην υπόφυση.

Απαιτείται πλήρη εργαστηριακή διερεύνηση για τον ακριβή εντοπισμό της βλάβης, καθώς η θεραπευτική προσέγγιση διαφέρει αναλόγως του επιπέδου της βλάβης.

Μπορεί να συνοδεύεται από καθυστέρηση, νευροαισθητική βαρηκοΐα, πολυνευροπάθεια, χορειοδυστροφία, και κοντό ανάστημα.



Παρεγκεφαλιδική Αταξία και υπογοναδισμός



Georgopoulos NA et al, Gynecol Endocrinol 2004



Μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία

Προκαλούν υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό μικτής αιτιολογίας, καθώς η βλάβη εδράζεται τόσο στον υποθάλαμο όσο και στην υπόφυση.

Η βλάβη οφείλεται στη εναπόθεση σιδήρου στα υποθαλαμικά και υποφυσιακά κύτταρα ή στη παρουσία μικρών εμφράκτων.

Ο μικτός χαρακτήρας της βλάβης καθιστά τη διέγερση με εξωγενή χορήγηση GnRH μη διαγνωστική.

Η υποφυσιακή βλάβη συχνότατα αφορά το σύνολο του αδένος και όχι μόνο τα γοναδοτρόπα κύτταρα.



Οικογενής και νεανική Αιμοχρωμάτωση

Mutations in *HFE2* cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis

Papanikolaou G et al, Nature Genetics 36:77 – 82,2004

- Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός
- Ηπατική ανεπάρκεια, ΣΔ

Reversibility of hypogonadotropic hypogonadism in a patient with the juvenile form of hemochromatosis

Angelopoulos NG, Goula A, Dimitriou E, Tolis G,

Fertil Steril. 2005 Dec;84(6):1744.



Ανατομικές βλάβες της υπόφυσης

Αδένωμα υπόφυσης, συγγενής υποφυσιακή ανεπάρκεια, λεμφοκυτταρική υποφυσίτιδα, σύνδρομο κενού Τουρκικού εφιππίου.

Πλην του σύνδρομου κενού τουρκικού εφιππίου, προκαλούν υποφυσιακή ανεπάρκεια.



Ανατομικές βλάβες της υπόφυσης

Συγγενής υποφυσιακή ανεπάρκεια:

Μοριακή αιτιοπαθογένεια:

HESX1 (homeobox gene expressed in ES cells),

LHX3 (Lim homeobox gene 3),

PROP1 (Prophet of Pit-1).

Παρουσιάζουν καθυστέρηση ενήβωσης και πρωτοπαθή αμηνόρροια, πλην των ασθενών με μεταλλάξεις στο PROP1 όπου ο φαινότυπος ποικίλει από πρωτοπαθή αμηνόρροια, σε καθυστέρηση ενήβωσης και δευτεροπαθή αμηνόρροια εντός της ίδιας οικογένειας.



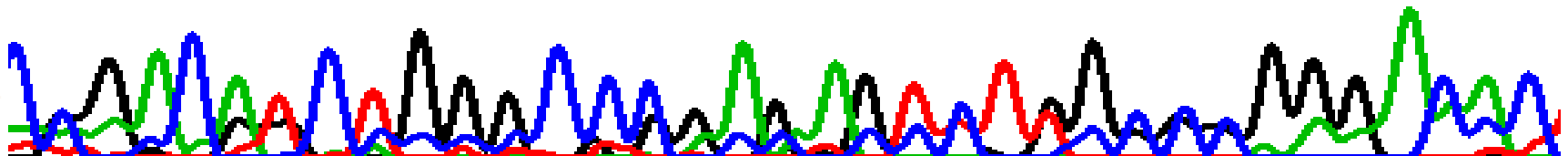
Συγγενής υποφυσιακή ανεπάρκεια

Clomiphene citrate challenge			
	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E2 (pg/ml)
Before	0.54	0.35	7.6
After	0.43	0.34	5.8

250
C N G A C A T C T G G G C C C G A G A G T N T N
260
270

Georgopoulos NA et al, 2006

Μεταλλάξεις του PROP1



Συγγενής υποφυσιακή ανεπάρκεια

Μεταλλάξεις του PROP1

GnRH Test			
	0	30	60
FSH (mIU/ml)	0.9	0.9	1.0
LH (mIU/ml)	0.4	0.5	0.6



Συγγενής υποφυσιακή ανεπάρκεια

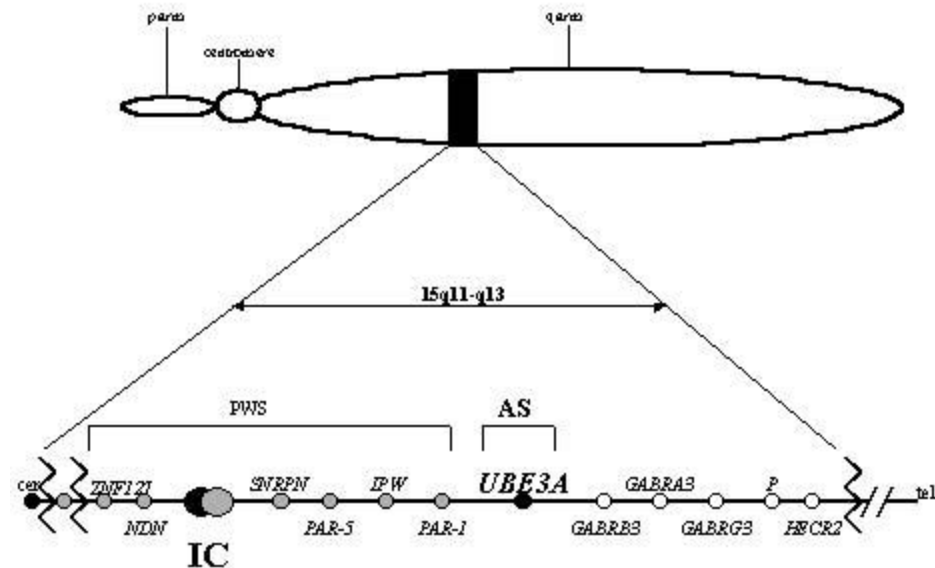
Μεταλλάξεις του PROP1

Insulin Challenge				
	0	30	60	90
Cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	11.0	19.5	29.8	28.7
GH (ng/ml)	0.10	0.10	0.10	0.10
PRL (ng/ml)	6.1	5.9	5.3	5.0



Σ. Prader Willi και Laurence-Moon-Bield

Το σύνδρομο Prader Willi χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, πνευματική καθυστέρηση, υποτονία, κοντά άνω και κάτω άκρα. Μεταδίδεται μέσω μικροελλείψεων στο πατρικό χρωμόσωμα 15, (15q12).



Χρωμόσωμα 15. Τα σημεία που φαίνονται με τον γκρι κύκλο είναι σημεία που σχετίζονται με μεταλλάξεις σχετικές με το Prader Willi.



Σ. Prader Willi και Laurence-Moon-Bield

Το σύνδρομο Laurence-Moon-Bield χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, πνευματική καθυστέρηση, μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια και πολυδακτυλία. Μεταδίδεται με το σωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και το ενεχόμενο γονίδιο εντοπίζεται στη περιοχή 16q21.

Διαγιγνώσκονται στη παιδική ηλικία.

Παρουσιάζουν σημαντική καθυστέρηση της ενήβωσης, πρωτοπαθή αμηνόρροια ή καθυστέρηση της εμμηναρχής,



Διαταραχή της λειτουργικότητας του άξονα ΚΝΣ-Υποθαλάμου



Διαταραχή της λειτουργικότητας του άξονα ΚΝΣ-Υποθαλάμου

- Νευρογενής ανορεξία
- Ψυχογενής αμηνόρροια
- Αμηνόρροια άσκησης
- Ψευδοκύηση
- Σύνδρομο παραμονής ωχρού σωματίου



Ψυχογενής αμηνόρροια

Λειτουργική υποθαλαμική διαταραχή της έκκρισης της GnRH λόγω ψυχογενούς stress.

Ο βαθμός διαταραχής της έκκρισης GnRH ποικίλει.

Νευρογενής ανορεξία

LH και FSH χαμηλές με προεφηβικό ή εφηβικό προφίλ 24ώρου.

Παθολογική διέγερση με GnRH.

Η υποθρεψία προκαλεί αναιμία, λευκοπενία.

Η μη αντιμετώπιση οδηγεί σε βαριά καχεξία με υποθερμία, βραδυκαρδία, υπόταση, βραδύπνοια, οιδήματα, μυϊκή αδυναμία, περιφερική νευροπάθεια.



Αμηνόρροια άσκησης

Η σημαντική απώλεια βάρους και κατανάλωσης ενέργειας αντανακλά την ύπαρξη αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας, και αναστέλλει την ικανότητα αναπαραγωγής.

Εκφράζεται με χρόνια ανωθυλακιορρηξία, διαταραχή της εμμήνου ρύσης και πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια και καθυστέρηση της ενήβωσης.



Αθλήτρια ρυθμικής γυμναστικής



Αμηνόρροια άσκησης

Ηλικία εμμηναρχής πρωταθλητριών Ρυθμικής Γυμναστικής και των μητέρων και αδελφών τους.



	Αθλήτριες	Μητέρες αθλητριών	Αδελφές αθλητριών
Εμμηναρχή	14.3±1.5	13.7±1.5	13.7±1.5
ρ	-	0.008	0.05



Εμμηναρχή αθλητριών Ρυθμικής και Ενόργανης Γυμναστικής

	r	p	r	p
	Rhythmic		Artistic	
Body fat	- 0.36	<0.001	- 0.28	0.002
Weight SDS	- 0.09	0.45	- 0.23	0.030
BMI	- 0.02	0.70	- 0.42	0.036

Georgopoulos NA., et al, J Clin Endocrinol Metab. 87:3169-3173, 2002.



Αμηνόρροια άσκησης

Χρονολογική ηλικία

Ανάπτυξη μαζικού αδένος (RG-AG)				
II	13.6		14.8	
III	14.9		15.4	
IV	16.1		16.9	
V	17.7		18.4	

A. Theodoropoulou et al, 2005 J Clin Endocrinol Metab. 90(11):6022-7



Αμηνόρροια άσκησης

Οστική ηλικία

Ανάπτυξη μαζικού αδέννα (RG-AG)

II	12.0		12.1	
III	12.9		13.3	
IV	14.0		14.1	
V	15.3		14.2	

A. Theodoropoulou et al, 2005 J Clin Endocrinol Metab.
90(11):6022-7



Αμηνόρροια άσκησης

Μαζικός αδένας

	Rhythmic Gymnasts	Artistic Gymnasts
Height SD score	p= NS	p=0.015
Weight SD score	P<0.001	p=0.05
BMI (kg/m ²)	p= NS	p= NS
Body fat (%)	p=0.022	p= NS
No. of competitions/year	p= NS	p= NS
Training intensity (hr/week)	P<0.001	P<0.001
Onset of training (years)	P= NS	p= NS
Menarche (years)	P<0.001	P<0.001
Onset of pubic hair development (yrs)	P<0.001	P<0.001
Bone age	p=0.004	p= NS

Θεραπεία

- Θεραπεία πρόκλησης εφηβείας
- Θεραπεία υπογοναδισμού
- Θεραπεία υπογονιμότητας



Θεραπεία πρόκλησης εφηβείας



Χορηγείται Εθινύλ Οιστραδιόλη ή συνεζευγμένα Οιστρογόνα με σταδιακή αύξηση των δόσεων ανά τρίμηνο-εξάμηνο.

Κλινικά η πρόοδος της εφηβείας εκτιμάται από την ανάπτυξη του μαζικού αδένου.

Όταν επιτευχθεί ανάπτυξη μαζικού αδένου σταδίου IV κατά Tanner τότε προστίθεται Προγεστερόνη για τη πρόκληση εμμηναρχής.

Η συνολική διάρκεια θεραπείας κυμαίνεται μεταξύ 1.5-2 χρόνια.



Θεραπεία πρόκλησης εφηβείας



Χορηγείται Τεστοστερόνη σε αυξανόμενες δόσεις. Υπάρχουν σκευάσματα για ενδομυϊκή χορήγηση μακράς διάρκειας (Testosterone Enanthate-Depot), για χορήγηση από του στόματος (Testosterone Undecanoate, Mesterolone) καθώς και για διαδερμική χορήγηση (Andropatch) ή gel (Testim).



Θεραπεία υπογονιμότητας με GnRH

Η GnRH μπορεί να χορηγηθεί τόσο ενδοφλεβίως όσο και υποδορίως.

Οι ώσεις είναι ανά 90 λεπτά στη φάση διέγερσης των ωοθηκών, αυξάνουν σε ανά 60 λεπτά με στόχο τη πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας (όπου πολλές φορές απαιτείται η συνχορήγηση hCG 10.000IU) και μειώνονται σε ανά 2-4 ώρες ακολούθως για την υποβοήθηση της ωχρινοποίησης.

Στους άνδρες οι δόσεις είναι σταθερές (sc)



Θεραπεία υπογονιμότητας με γοναδοτροφίνες

Ακολουθεί τα κλασικά σχήματα πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας με χορήγηση συνδυασμού LH και FSH (150IU/ημερησίως).

Δεν απαιτείται η καταστολή της ενδογενούς έκκρισης με συγχορήγηση GnRH αγωνιστή ή ανταγωνιστή λόγω της ανεπάρκειας των γοναδοτροφινών.



Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με κατά ώσεις GnRH και γοναδοτροπίνες

A. Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με LH/FSH (150 IU/ημέρα).					
Χρόνος (ημέρες)	0	18 ^η	21 ^η	25 ^η	27 ^η
E2 (pg/ml)	32	98	112	145	126
Ανάπτυξη ωοθυλακίου	-	6-7 mm	13 mm	19 mm	ωορρηξία
Ενδομήτριο	-	-	<5 mm	-	12 mm
B. Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με GnRH 150 ng/kg/60-120 min.					
Χρόνος (ημέρες)	0	7 ^η	14 ^η	15 ^η	18 ^η
E2 (pg/ml)	11	25	45	100	246
Ανάπτυξη ωοθυλακίου	-	12 mm	18 mm	19 mm	ωορρηξία
Ενδομήτριο	-	9 mm	11 mm	12 mm	14 mm



ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΦΙΝΩΝ ΚΑΙ GnRH

Καμία μέθοδος δεν φαίνεται να πλεονεκτεί σαφώς.

Και οι 2 θεραπείες έχουν συγκρίσιμο κόστος.

Η θεραπεία με GnRH είναι η πλησιέστερη στη φυσιολογική λειτουργία του άξονα Υ-Υ-Γ μορφή θεραπείας.

Η θεραπεία με GnRH δεν προκαλεί δημιουργία αντισωμάτων.

Η θεραπεία με GnRH είναι η θεραπεία εκλογής επί αποτυχίας της θεραπείας με γοναδοτροφίνες.



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Ηλικία.
- Σωματικό βάρος.
- Συνύπαρξη υπερπρολακτιναιμίας.
- Βαθμός έκπτωσης υποθαλαμικής λειτουργίας.



ΤΕΛΟΣ



Βιβλιογραφία

- Harrison Ενδοκρινολογία, J. Larry, Jameson, ελληνική επιμέλεια Απόστολος Βαγενάκης, Νικόλαος Κατσιλάμπρος, εκδόσεις Παρισιάνος
- Vagenakis GA, et al, 2005 Fertil Steril 84(6):1762-5
- De Roux et al. 1997 NEJM 337(22):1597-1602
- Vermeulen S, Am J Med Genet 108":315-318, 2002, Nature Genetics 2003
- Vermeulen S, Am J Med Genet 108":315-318, 2002
- Georgopoulos NA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 82:213-217, 1997
- www.uptodate.com
- www.medscape.com



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, **Νεοκλής Γεωργόπουλος**.
«**Υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός**». Έκδοση: **1.0**. Πάτρα **2015**.
Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:
<https://eclass.upatras.gr/modules/document/document.php?course=ME D1039&openDir=/55028a70PuLp>.



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

