

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗ
Α΄ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

Καθηγητής - Διευθυντής: Γεώργιος Π. Χρούσος

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΜΑΝΤΗ του ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ
ΠΑΙΔΙΩΝ ΥΠΟ ΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2013

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Μαρία-Αλεξάνδρα Μαγιάκου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής (επιβλέπουσα)

Γεώργιος Π. Χρούσος

Καθηγητής Παιδιατρικής

Γεράσιμος Κολαΐτης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδοψυχιατρικής

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Μαρία-Αλεξάνδρα Μαγιάκου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής (επιβλέπουσα)

Γεώργιος Π. Χρούσος

Καθηγητής Παιδιατρικής

Γεράσιμος Κολαΐτης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδοψυχιατρικής

Κανακά Χριστίνα

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής

Χαρμανδάρη Ευαγγελία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής

Παπανικολάου Αικατερίνη

Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδοψυχιατρικής

Χριστογιώργος Στυλιανός

Επίκουρος Καθηγητής Παιδοψυχιατρικής

Αφιερώνεται

στους γονείς μου, στους δασκάλους μου
και στους συναδέλφους μου
κλινικούς νοσηλευτές

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

«There can be no keener revelation of a society's soul than the way in which it treats its children.»

« Δεν μπορεί να υπάρξει κάτι αποκαλυπτικότερο για την ψυχή μιας κοινωνίας από τον τρόπο με τον οποίο θεραπεύει τα παιδιά της.»

Nelson Mandela

Δουλεύοντας πολλά χρόνια στην κλινική εκπαίδευση της Παιδιατρικής νοσηλευτικής στο Νοσοκομείο Παίδων η «Αγία Σοφία» είχα την ευκαιρία να συνεργαστώ τόσο με ιατρούς και νοσηλευτές όσο και με άλλους επαγγελματίες υγείας, που κοινό τους χαρακτηριστικό ήταν ο μόχθος για την καλύτερη προσφορά στο άρρωστο παιδί. Στο νοσοκομείο αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές ότι οι πρόοδοι στην τεχνολογία και η συνεχιζόμενη έρευνα στην αντιμετώπιση των χρόνιων παθήσεων δημιουργούν συνεχώς νέες προκλήσεις για τους επαγγελματίες υγείας, που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοποιημένοι προς το σημαντικότερο κομμάτι της κοινωνίας μας, τα παιδιά.

Επηρεασμένη θετικά από το επιστημονικό και Ακαδημαϊκό περιβάλλον της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, το 2005 εξέφρασα προς τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Π. Χρούσο την επιθυμία μου να συμβάλλω και εγώ προσωπικά στην έρευνα, εκπονώντας ένα θέμα ως διδακτορική διατριβή. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την εμπιστοσύνη που άμεσα μου έδειξε καθώς και για την επιλογή του θέματος της παρούσας διατριβής.

Στη μελέτη αυτή επιχειρήσαμε τη διερεύνηση των επιπτώσεων της χρόνιας θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή στο συναίσθημα, τη συμπεριφορά και τις γνωστικές λειτουργίες παιδιών με νεφρωσικό σύνδρομο. Η συγκεκριμένη μελέτη δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την ουσιαστική συμβολή των συνεργουμένων μου στους οποίους οφείλω βαθιά ευγνωμοσύνη και εκφράζω άπειρες ευχαριστίες:

Την κυρία Μαρία-Αλεξάνδρα Μαγιάκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, επιβλέπουσα της μελέτης, και τον κύριο Γεράσιμο Κολαΐτη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδοψυχιατρικής, για την ουσιαστική καθοδήγηση και συμμετοχή τους με πολλές ώρες δουλειάς και τις σημαντικές συμβουλές τους. Την κυρία Ελένη Γιουρούκου, κλινική ψυχολόγο, που διενήργησε τις γνωστικές δοκιμασίες, και τον κ. Γεώργιο Γιαννακόπουλο Παιδοψυχίατρο, που συνέβαλε ουσιαστικά στη συγγραφή της μελέτης.

Επίσης ευχαριστώ τους: Νεφρολόγους των Νοσοκομείων Παίδων «Αγία Σοφία» και «Π.&Α. Κυριακού» Κυρίες Ελένη Γεωργάκη και Ανδρομάχη Μητσιώνη, και Κυρίου Κωνσταντίνο Στεφανίδη και Νικόλαο Στεργίου, τόσο για τη συμμετοχή των ασθενών τους στη μελέτη, όσο και για τις σχετικές με τους ασθενείς πληροφορίες και τις επικοινωνιακές συμβουλές τους καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Για τη στατιστική ανάλυση ευχαριστώ την κ. Αναστασία Κόλια και τον κύριο Μίχα Κωνσταντίνο. Επίσης ιδιαίτερα ευχαριστώ τα συμμετέχοντα στη μελέτη παιδιά και τους γονείς τους για τη συνεργασία.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ Κ. ΜΑΝΤΗ

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:210-5012279

ΕΡΓΑΣΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ Β'ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ

ΣΠΟΥΔΕΣ:

2006 -2013: Υποψήφια διδάκτωρ του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

1995-1999: Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση στη Κλινική Νοσηλευτική (Τμήμα Νοσηλευτικής
ΕΚΠΑ)

Εργασία Πτυχίου : **Το Πρόβλημα της Μεσογειακής
Αναιμίας στην Ελλάδα**

1981-1983: Παρακολούθηση του Τμήματος Νοσηλευτικής του
ΕΚΠΑ

1973-76: Ανωτέρα Σχολή Νοσοκόμων της Εκκλησίας της
Ελλάδος «Η ΟΛΥΜΠΙΑΣ».

ΘΕΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

1986 – 2006: Καθηγήτρια Εφαρμογών στην Κλινική Εκπαίδευση
Παιδιατρικής Νοσηλευτικής (ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ)

1979 – 1986: Κλινική Διδάσκουσα στην Ανωτέρα Σχολή
Αδελφών Νοσοκόμων της Εκκλησίας της Ελλάδος
«Η ΟΛΥΜΠΙΑΣ»

1976 – 1979: Γενική Νοσηλεύτρια στο Νοσοκομείο της Εκκλησίας
της Ελλάδος

ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

1993 –1995: Διδασκαλία Παιδιατρικής Νοσηλευτικής
ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ

1984 Εργαστηριακός Συνεργάτης
Διδασκαλία Βασικής Νοσηλευτικής
στο ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ Αγγλική: FIRST CERTIFICATE CAMBRIDGE

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ :

1.«Το Πρόβλημα της Μεσογειακής Αναιμίας στην Ελλάδα ». **Νοσηλευτική** 42 (2):, 157-165, **2003**

2.M Saounatsou, O Patsi, G Fasoi, M.Stylianou A Kavga , O Economou, P Manti, M Nicolaou.. The Influence of the Hypertensive Patient's Education in Compliance with their Medication. **Public Health Nursing** 18 (6) 436-442, **2001**

ΟΜΙΛΙΕΣ- ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1.Η διάρκεια της κορτιζονοθεραπείας – και όχι η δόση ή το νόσημα – φαίνεται να ενοχοποιείται για τις διαταραχές της συμπεριφοράς παιδιών με νεφρωσικό σύνδρομο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΝΩΣΗΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ 2009

2.«Ολιστική Νοσηλευτική Φροντίδα Ασθενών, που υποβάλλονται σε Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών» ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 2004.

3. «Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών. Ο Ρόλος της Νοσηλευτικής Ευθύνης» ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ 2003.

4.«Οι Νοσηλευτικές Ευθύνες στην Πραγματικότητα που Δημιουργεί η Μεσογειακή Αναιμία στην Ελλάδα» ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 2001.

5. «Η Νοσηλευτική Ευθύνη στην Αντιμετώπιση των Υγαιο-κοινωνικών Αναγκών των Ηλικιωμένων» Γ' ΓΕΡΟΝΤΟΛΟΓΙΚΟ-ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ, ΑΘΗΝΑ 2003.

6.« Υγιεινή και Ασφάλεια των φοιτητών της Νοσηλευτικής και προληπτικά μέτρα υγείας για ασφαλή πρακτική άσκηση». ΗΜΕΡΙΔΑ «ΥΓΙΕΙΝΗ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΣΤΟΥΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟΥΣ ΧΩΡΟΥΣ –ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΕΥΘΥΝΗ» ΑΘΗΝΑ 1992

ΜΕΛΟΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ :

Μέλος του Εθνικού Συνδέσμου Νοσηλευτών από 1985

Μέλος της Ένωσης Νοσηλευτών Ελλάδος (ΕΝΕ)

Συμμετοχή σε Ευρωπαϊκά προγράμματα ανταλλαγής φοιτητών και εκπαιδευτικών (SOCRATES – LEONARDO)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΥΠΟΨΗΦΙΑΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ

II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ-ΥΠΟΦΥΣΕΩΣ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ (ΥΥΕ)

A. ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΥΕ ΑΞΟΝΑ – ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ

Γ. ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ - ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΚΟΡΤΙΖΟΛΑΙΜΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΟΡΙΣΜΟΙ ΓΝΩΣΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ, ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ

A. ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

B. ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΜΝΗΜΗΣ

Γ. ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΚΟΡΤΙΖΟΛΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΨΥΧΙΣΜΟ, ΤΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

A. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

B. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΟΓΕΝΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING

Δ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING

Ε. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΓΙΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΨΥΧΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: ΕΝΑ ΧΡΟΝΙΟ ΝΟΣΗΜΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΣΥΝΗΘΩΣ ΚΟΡΤΙΚΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ

ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΕΣ ΣΤΟΝ ΨΥΧΙΣΜΟ ΚΑΙ ΤΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

B. ΣΚΟΠΟΣ

Γ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δ. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ – ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ – ΓΝΩΣΙΑΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙΩΝ

Ε. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΡΧΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A. ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΨΥΧΙΣΜΟΥ-ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΓΝΩΣΙΑΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ

Γ. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΕΝΤΑ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ -ΒΕΛΤΙΩΣΕΙΣ-ΤΕΛΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΔΗΜΟΣΙΕΥΘΕΙΣΑ ΜΕΛΕΤΗ

II ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΞΟΝΑΣ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ-ΥΠΟΦΥΣΕΩΣ-ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ (ΥΥΕ)

Η έκκριση της κορτιζόλης είναι το αποτέλεσμα αλληλουχίας διαδικασιών, που μοιάζουν σαν νευροενδοκρινικός καταρράκτης, που ξεκινά από το ΚΝΣ και πυροδοτείται από ποικίλα φυσικά και συγκινησιακά ερεθίσματα. Ο **Υποθάλαμος** η **Υπόφυση** και τα **Επινεφρίδια** συνιστούν ένα αυτοτελές σύστημα (Υ.Υ.Ε. άξονας) με κατεξοχήν νευροενδοκρινική λειτουργία, που αλληλορυθμίζονται με τη μορφή παλίνδρομου κλειστού κυκλώματος για την ελεγχόμενη έκκριση των γλυκοκορτικοειδών. Στη λειτουργία του ΥΥΕ άξονα καθοριστικό ρόλο παίζουν υψηλότερα φλοιώδη κέντρα του εγκεφάλου, το στέλεχος και ο ιππόκαμπος [1-3].

A. ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ

Η έννοια του υποθαλάμου ως διακριτής νευρολογικής οντότητας με ρυθμιστικές επιδράσεις, αναφέρθηκε το 1893 στις εμβρυολογικές εργασίες του Σουηδού ανατόμου Wilhelm His. Ο υποθάλαμος (βάρους περίπου 10 mg) βρίσκεται στο τοίχωμα της τρίτης κοιλίας και αποτελείται από τρεις πυρήνες, που ο καθένας τους έχει διαφορετική λειτουργική αποστολή. Αποτελεί ένα ολοκληρωμένο εστιακό κέντρο, στο οποίο φτάνουν φυσικά και συγκινησιακά ερεθίσματα, που μετατρέπονται σε νευροχημικά σήματα και ενεργοποιούν μηχανισμούς έκκρισης ορμονών σε διάφορους ενδοκρινείς αδένες. Οι παρακοιλιακοί πυρήνες του υποθαλάμου έχουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης των ορμονών της υπόφυσης, και βρίσκονται υπό τον έλεγχο μεγάλου αριθμού νευροδιαβιβαστικών συστημάτων (ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη, προσταγλανδίνες, γ-αμινοβουτυρικό οξύ, κ.α.), που προέρχονται από νευρώνες της περιοχής του υποθαλάμου και από γειτονικά ή απομακρυσμένα τμήματα του εγκεφάλου [4,5].

Οι παρακοιλιακοί πυρήνες του υποθαλάμου περιέχουν νευρώνες που συνθέτουν την εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (corticotropin-releasing hormone/ CRH ή CRF) και την αργινίνη- βαζοπρεσίνη (arginine -vasopressin/ AVP). Νευρίτες από τους παρακοιλιακούς πυρήνες προβάλλουν στο μέσο διάφραγμα όπου απελευθερώνουν το περιεχόμενο τους στο πυλαίο υποφυσιακό κυκλοφορικό σύστημα, και έτσι η CRH και η AVP μεταφέρονται στο πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η CRH δρα σε συνέργεια με την AVP στα κορτικοτρόφα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης ενεργοποιώντας τη γονιδιακή έκφραση

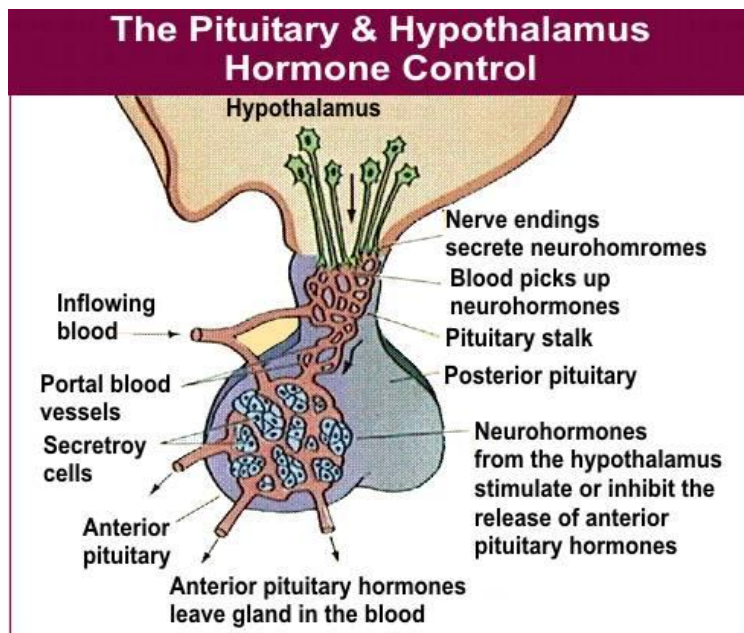
της προοπιομελανοκορτίνης (POMC), από το μόριο της οποίας προέρχονται η κορτικοτροπίνη (ACTH) και άλλες ορμόνες. Οι CRH /AVP και η ACTH υπόκεινται στο μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης [1,3,5-9].

Ο υποθάλαμος δέχεται επίσης διεγερτικά ερεθίσματα από τον αμφιβληστροειδή απ' όπου διαβιβάζονται φωτεινές πληροφορίες που συμβάλλουν μέσω της ρετινο-υποθαλαμικής οδού στη διατήρηση του κερκάρδιου ρυθμού, και από το λιπιδικό σύστημα και το εγκεφαλικό στέλεχος. απ' όπου διαβιβάζονται ερεθίσματα συναισθηματικού τύπου. Κατασταλτικά ερεθίσματα στον υποθάλαμο προέρχονται από τον ιππόκαμπο, τον προμήκη και το εγκεφαλικό στέλεχος. Η ισορροπία των συστημάτων αυτών συμβάλλει στην ορθή λειτουργία των αυτόνομων λειτουργιών (7-9).

ΥΠΟΦΥΣΗ

Η υπόφυση βρίσκεται στη βάση του κρανίου μέσα στο τουρκικό εφίπιο, έχει σχήμα ωοειδές, το βάρος της στους ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 400 έως 900 mg, και είναι λίγο μεγαλύτερη στις πολύτοκες γυναίκες. Αποτελείται από τον πρόσθιο λοβό ή αδενούποφυση και τον οπίσθιο λοβό ή νευρούποφυση [Εικ.1]. Ο πρόσθιος λοβός αποτελεί το 80% περίπου της υπόφυσης, και περιέχει πέντε τύπους κυττάρων που ο καθένας παράγει διαφορετική ορμόνη. Τα κορτικοτρόφα κύτταρα που εκκρίνουν την ACTH αντιπροσωπεύουν το 15–20% των αδενούποφυσιακών κυττάρων, και περιέχουν την POMC, που αποτελεί πρόδρομη ουσία για την παραγωγή της ACTH, και επίσης πρόδρομη ουσία της ορμόνης που διεγείρει τα μελανοκύτταρα (Melanocyte-Stimulating Hormone), της β-ενδορφίνης, της β- λιποτροπίνης, των εγκεφαλινών, κ.α. από τα λακτοτρόφα κύτταρα εκκρίνεται η προλακτίνη, από τα θυρεοτρόπα η θυρεοτροπίνη (TSH), από τα γοναδοτρόφα οι γοναδοτροπίνες (LH και FSH) και από τα σωματοτρόπα κύτταρα η αυξητική ορμόνη (GH).

Ο οπίσθιος λοβός της υπόφυσης ή νευρούποφυση αποτελείται από νευροεκκριτικά κύτταρα που δέχονται ερεθίσματα από τον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου για την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (AVP) και της ωκυτοκίνης, η συνέργεια των οποίων συμβάλλει στην έκκριση της ACTH.



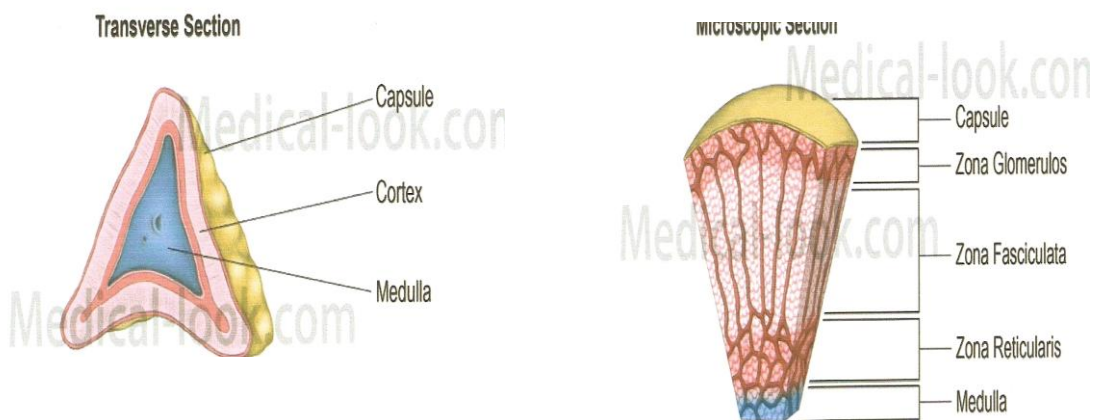
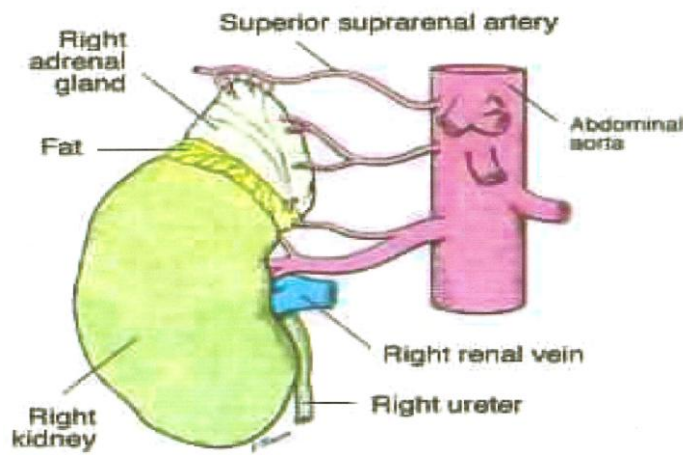
Εικ. 1 Σχηματική απεικόνιση της υπόφυσης

Η υπόφυση αιματώνεται από τις δύο υποφυσιακές αρτηρίες, κλάδους των καρωτιδικών αρτηριών, οι οποίες αναστομώνονται γύρω από την υπόφυση και σχηματίζουν την πυλαία υποφυσιακή κυκλοφορία [Εικ.1]. Το αγγειακό αυτό πλέγμα είναι μεγάλης σημασίας τόσο για την αιμάτωση του αδένου όσο και για τη μεταφορά διαφόρων ουσιών προς και από την υπόφυση στη γενική κυκλοφορία [7,10 -13].

ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ

Τα επινεφρίδια βρίσκονται στην άνω επιφάνεια των νεφρών, και αποτελούνται από τη φλοιώδη και μυελώδη μοίρα, που διαφέρουν τόσο από πλευράς εμβρυολογικής όσο και στη φυσιολογία.

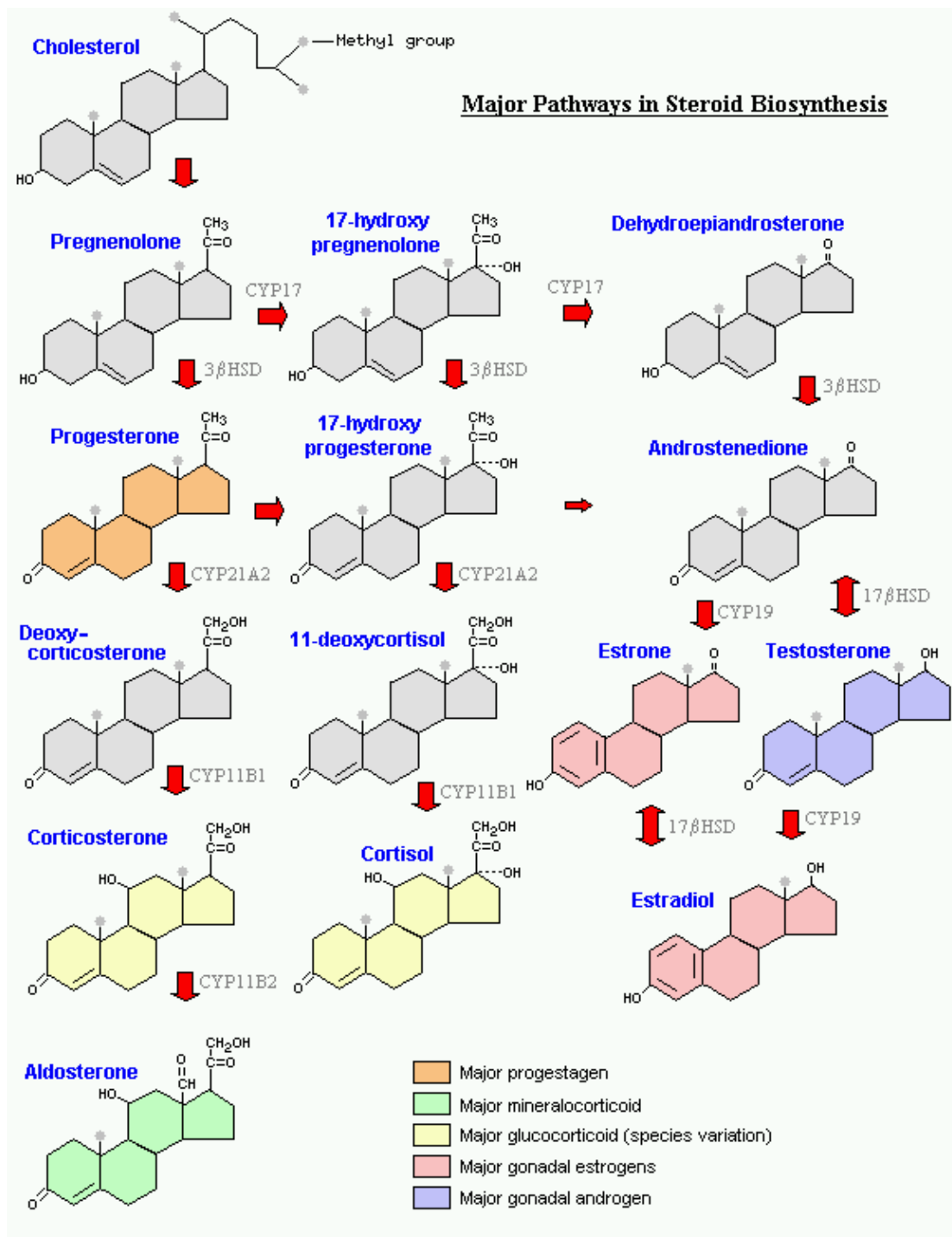
Η φλοιώδης μοίρα αποτελείται από τρεις ευδιάκριτες ζώνες τη σπειροειδή, τη στηλιδωτή και τη δικτυωτή [Εικ. 2].



Εικ. 2. Σχηματική απεικόνιση των επινεφριδίων

Από τις παραπάνω ζώνες παράγονται αντίστοιχα τα αλατοκορτικοειδή (αλδοστερόνη), τα γλυκοκορτικοειδή και τα ανδρογόνα (δευδροεπιανδροστερόνη και θειϊκή δευδροεπιανδροστερόνη, DHEA/DHEAS), που όλα έχουν ως πρόδρομη ουσία τη χοληστερίνη. Η παραγωγή των παραπάνω ορμονών γίνεται μέσω σύνθετων διαδοχικών διαδικασιών στις οποίες παρεμβαίνουν τα ένζυμα της στεροειδογένεσης [Εικ.3].

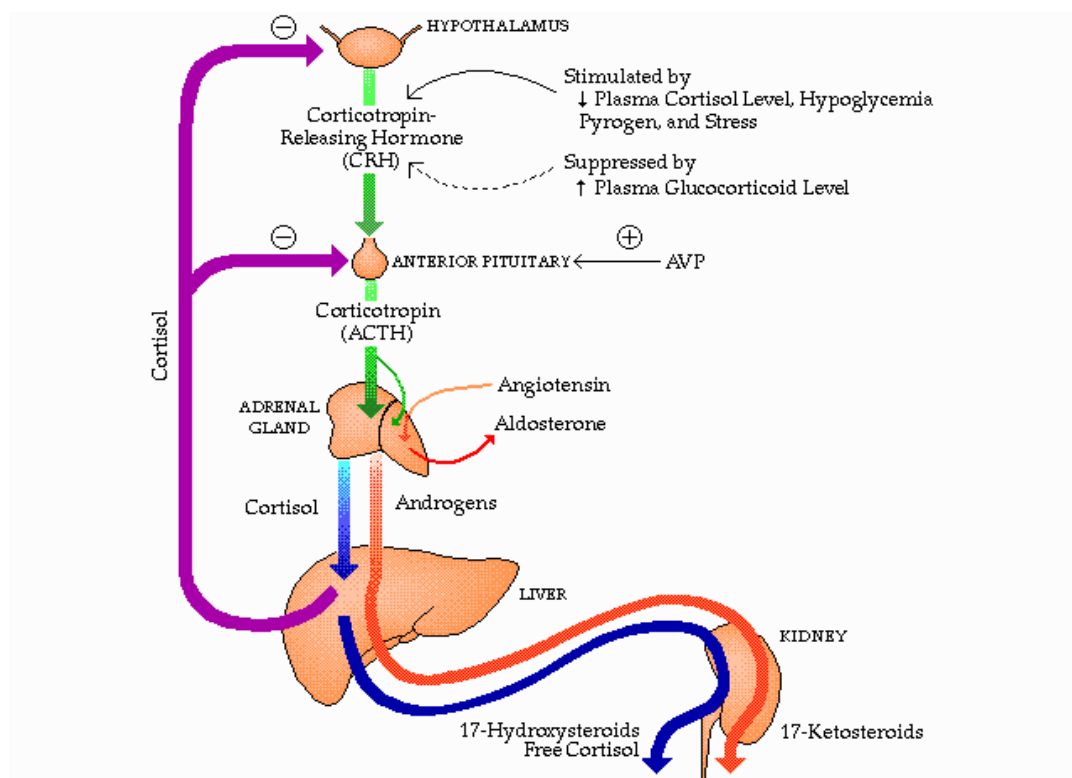
Από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων εκκρίνονται οι κατεχολαμίνες (αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη), οι οποίες με την κυκλοφορία του αίματος δρουν σε όλα τα όργανα και ιστούς που δέχονται νεύρωση από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Οι ορμόνες που εκκρίνονται από τη φλοιώδη και τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων συχνά δρουν σε συνέργεια για την επίτευξη της ομοιόστασης του οργανισμού [11,14, 15].



Εικ.3. Στεροειδογένεση

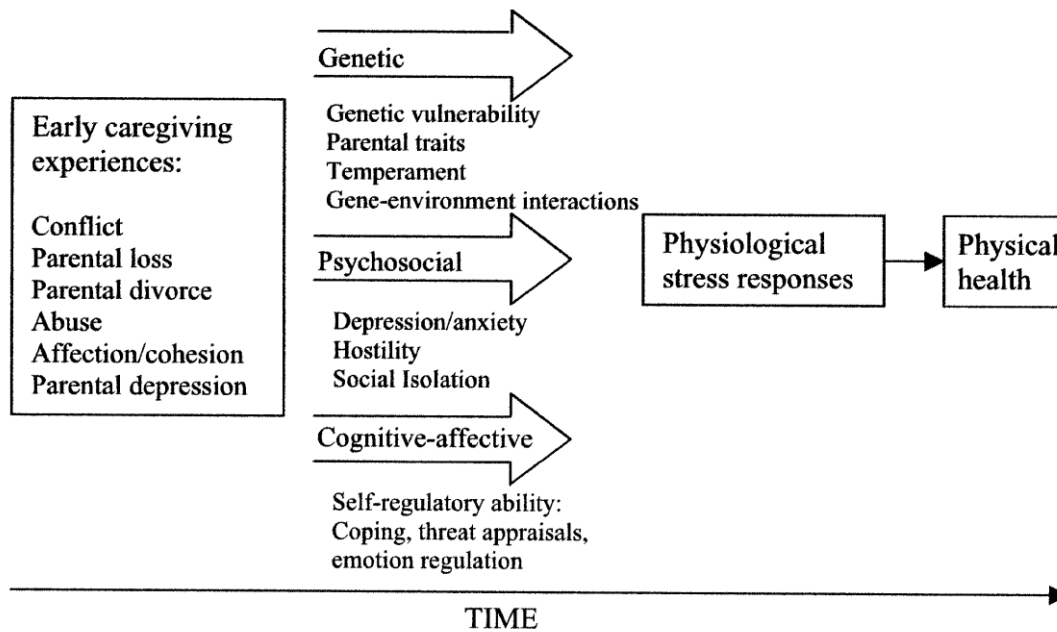
Β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΥΥΕ-ΑΞΟΝΑ –ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ

Ο Υ-Υ-Ε άξονας [Εικ. 4] αρχικά επηρεάζεται από παράγοντες που δρουν κατά την πρώτη περίοδο της ζωής (εμβρυική και πρώτη μετεμβρυική) και το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως «πρώιμος προγραμματισμός –imprinting». Ο πρώιμος προγραμματισμός του ΥΥΕ-άξονα διαμορφώνεται από τις συνθήκες της κύησης, από τις πρώτες εμπειρίες της ζωής, από γενετικούς παράγοντες και από τα μείζονα και δευτερεύοντα στρεσογόνα γεγονότα της ζωής.



Εικ. 4. Ο ΥΥΕ άξονας.

Οι ευνοϊκές συνθήκες έχουν σαν αποτέλεσμα μέτρια αντίδραση στο στρες, που εκδηλώνεται με μείωση της κορτιζόλης και της ACTH στο πλάσμα, ενίσχυση της αρνητικής παλίνδρομης αλληλορύθμισης στον Υ.Υ.Ε. άξονα και κατάλληλες συμπεριφορικές αντιδράσεις επί νέων καταστάσεων, ενώ το αντίθετο συμβαίνει σε αντίζοες συνθήκες. Η μη φυσιολογική αντίδραση στο στρες σχετίζεται με την εκδήλωση οργανικών και ψυχοπαθολογικών καταστάσεων κατά τη διάρκεια της ζωής [Εικ. 5] [2, 3,16-18].



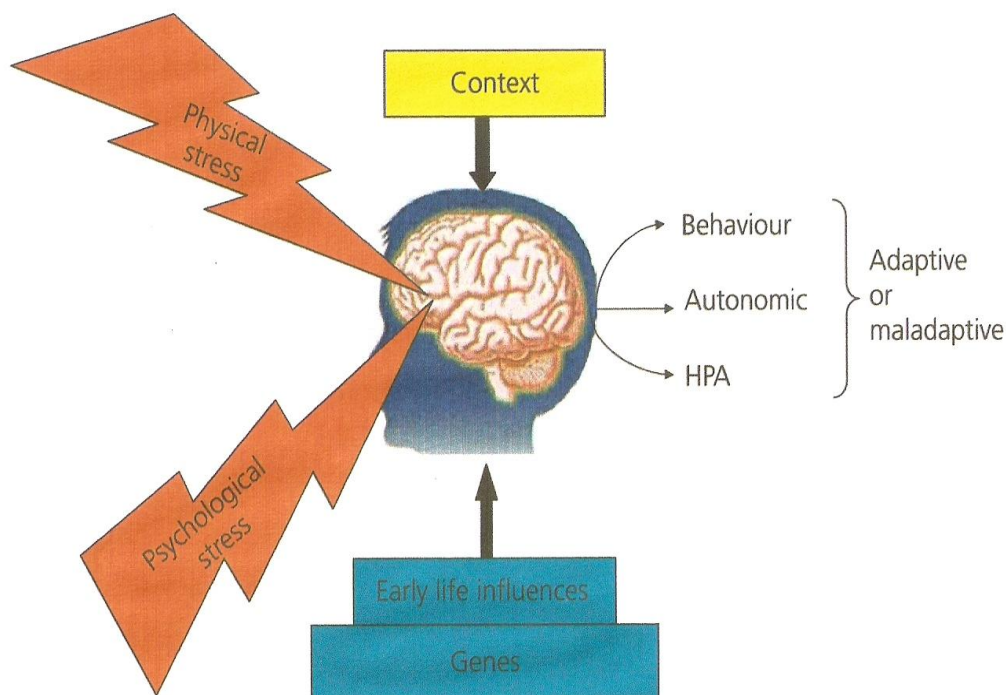
Εικ. 5. Στρεσογόνα ερεθίσματα και υγεία.

Ο Y-Y-E άξονας υπό φυσιολογικές συνθήκες ακολουθεί μια σταθερή χρονική ακολουθία, που ονομάζεται **κικκάδιος ρυθμός**. Ο κικκάδιος ρυθμός ρυθμίζεται από έναν κεντρικό βηματοδότη, που βρίσκεται στους υπερχιασματικούς πυρήνες του υποθαλάμου, ενεργοποιείται από το φως και έχει πλήρως εγκατασταθεί κατά το 2^ο έτος της ζωής. Ο κικκάδιος ρυθμός διαφέρει ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και το τρόπο ζωής, επηρεάζεται από τη διάθεση, και απορυθμίζεται από το κυκλικό ωράριο εργασίας, τη στέρηση ύπνου, το άγχος, τις περιβαλλοντικές ακρότητες, και σε καταστάσεις νόσησης όπως π.χ. σοβαρές οργανικές, συναισθηματικές και ψυχοπαθολογικές διαταραχές [19].

Η απάντηση του οργανισμού στο στρες γίνεται μέσω δύο σημαντικών υποσυστημάτων, του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του άξονα Y.Y.E, που θεωρείται ο σημαντικότερος νευροενδοκρινικός ρυθμιστής, καθώς ασκεί έλεγχο σε άλλα ενδοκρινή όργανα και διαδραματίζει ζωτικής σημασίας ρόλο στην προσαρμογή του οργανισμού για την επίτευξη ομοιοστασίας [Εικ. 6] [17-19].

Ο YYE άξονας είναι ευαίσθητος τόσο σε εσωτερικά (π.χ. υπογλυκαιμία, αιμορραγία, υπόταση, υποξία κ.α.) όσο και σε εξωτερικά ερεθίσματα (π.χ. θόρυβος, ακτινοβολία, χημικές ουσίες). Υπερλειτουργία του YYE άξονα έχει διαπιστωθεί σε έντονες συναισθηματικά καταστάσεις και έχει συσχετισθεί με διάφορες ψυχιατρικές παθήσεις όπως

μείζονα κατάθλιψη, σχιζοφρένεια, διπολικές διαταραχές και επίσης με τον αλκοολισμό και τις διατροφικές διαταραχές [7,20-22]. Αντίθετα, υπολειτουργία του ΥΥΕ άξονα έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με μετατραυματική διαταραχή του στρες, σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα και άσθμα, στο σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, καθώς και σε υγιή άτομα που ζουν υπό συνθήκες χρόνιου στρες [23,24]. Παρότι οι παθογενετικοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς η υπερευαισθησία του ΥΥΕ άξονα μπορεί να συσχετίζεται με γενετικά αίτια, με τις προηγούμενες στρεσογόνες εμπειρίες και τον τρόπο διαχείρισής τους, καθώς και με την προσωπικότητα του ατόμου [Εικ.6] [25-28].



Εικ. 6. Σχηματική αναπαράσταση της διαμόρφωσης της προσαρμογής.

Η ενεργοποίηση του ΥΥΕ άξονα αρχίζει από τους υπερχιασματικούς πυρήνες, που έχουν άμεση διασύνδεση με τους νευρώνες του υποθαλάμου, που εκκρίνουν τη CRH. Η CRH, που απομονώθηκε το 1981, είναι πεπτίδιο αποτελούμενο από 41 αμινοξέα και ανευρίσκεται στον εγκέφαλο αλλά και σε περιφερικούς ιστούς [29-30]. Μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε CRH έχουν οι πυρήνες του υποθαλάμου, ο νεοφλοιός, ο προμετωπιαίος φλοιός, οι αμυγδαλικοί πυρήνες, ο ιππόκαμπος, και η παρεγκεφαλίδα. Περιφερικά η CRH ανευρίσκεται στο μυελό των οστών, στις ωοθήκες, στο μυομήτριο, στο ενδομήτριο, στον πλακούντα, στο μυελό των επινεφριδίων και στα συμπαθητικά γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στο έντερο, στο δέρμα, και στον σπλήνα. Η CRH εκκρίνεται ρυθμικά κατά ώσεις, και αναστέλλεται από τα υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών του πλάσματος.

Την έκκριση της CRH διεγείρουν οι κατεχολαμίνες, η σεροτονίνη, η ακετυλχολίνη, η ισταμίνη, οι κυτοκίνες, το νευροπεπτίδιο Υ, η αγγειοτενσίνη ΙΙ, κ.α. Ανασταλτικές της έκκρισης της CRH είναι η β- ενδορφίνη, η σωματοστατίνη, η ουσία Ρ, και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) [8,9,28-34].

Η CRH, σε συνέργεια με την AVP και την ωκυτοκίνη δρα στα κορτικοτρόφα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης ρυθμίζοντας την έκκριση της ACTH [28-34]. Η ωκυτοκίνη μέσω ενός υποδοχέα και η AVP μέσω πολλών υποδοχέων ευρέως διασκορπισμένων θεωρείται ότι μπορούν να αλλάξουν τη νευρική δραστηριότητα πολλών περιοχών του εγκεφάλου, όπως των αμυγδαλών, του ιππόκαμπου και του υποθαλάμου. Θεωρείται ότι συμμετέχουν στη διαμόρφωση συμπεριφορών, συναισθημάτων, νοητικών λειτουργιών και αντιδράσεων (μάθησης, μνήμης, κοινωνικών σχέσεων, επιθετικότητας, αναπαραγωγικών συμπεριφορών, γονικής συμπεριφοράς) και επιδρούν και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (καρδιαγγειακές και θερμορυθμιστικές επιδράσεις) [35-40].

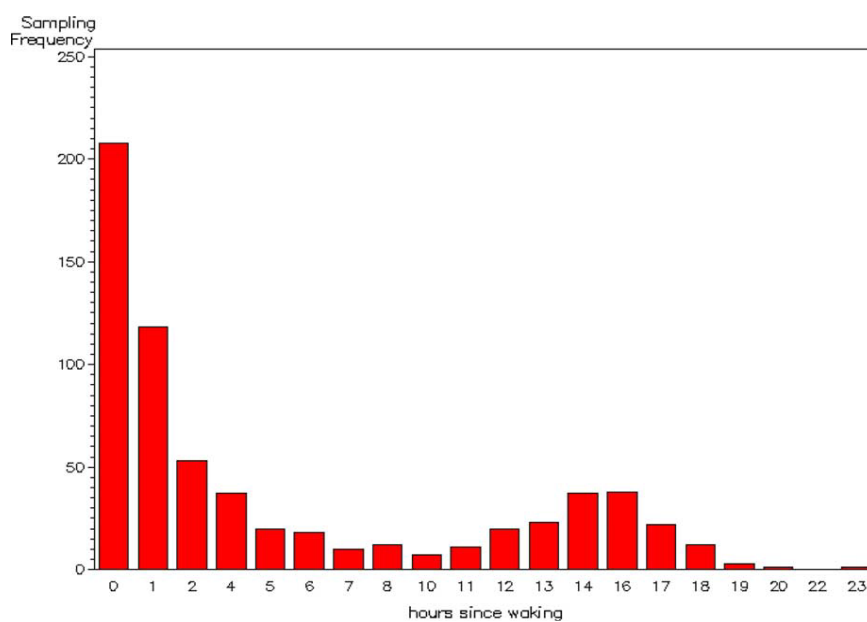
Η ACTH που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης είναι η ορμόνη που ρυθμίζει την έκκριση των γλυκοκορτικοειδών από τη σπηλιδοτή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων. Η έκκριση γίνεται κατά ώσεις ακολουθώντας τον κιρκάδιο ρυθμό της έκκρισης της CRH. Οι κύριες ώσεις είναι 6 έως 9 το 24ωρο, είναι υψηλότερες και μεγαλύτερης διάρκειας τις πρώτες πρωινές ώρες, γίνονται ασθενέστερες κατά τη διάρκεια της ημέρας και εξασθενούν τα μεσάνυχτα. Η συχνότητα των ώσεων αυξάνεται όταν επιδράσει ένα από τα πολλά στρεσογόνα ερεθίσματα που διεγείρουν την CRH. Κάθε παλμός έκκρισης της ACTH ακολουθείται μέσα σε 10 λεπτά από έναν παλμό έκκρισης κορτιζόλης. Η ημερήσια παραγωγή της ACTH υπολογίζεται σε 73 μg, με ωριαία παραγωγή 12 μg το πρωί πριν από την αφύπνιση, 4 - 5 μg μεταξύ 10ης - 11ης π.μ και 1.4 - 1.7 μg τις βραδινές ώρες. Η συγκέντρωση της ACTH στο αίμα εξαρτάται από την ώρα της αιμοληψίας, τη φάση της εκκριτικής αιχμής, και το στρες κατά τη διάρκεια της αιμοληψίας. Η ACTH διασπάται γρήγορα στο αίμα και ο χρόνος ημιζωής της είναι μικρότερος από 10 λεπτά [41-44].

Η ACTH με τη συστηματική κυκλοφορία φτάνει στο φλοιό των επινεφριδίων όπου ασκεί τη βιολογική της δράση, αρχίζει δηλαδή την ενεργοποίηση των σταδίων της ορμονοσύνθεσης και συγκεκριμένα τη μετατροπή της χοληστερίνης σε Δ₅-πρεγνενολόνη, που αποτελεί το αρχικό στάδιο βιοσύνθεσης της κορτιζόλης. Η περαιτέρω στεροειδογένεση ακολουθεί χωρίς την επίδραση της ACTH και καταλήγει μέσα σε λίγα λεπτά στην παραγωγή κορτιζόλης, αλδοστερόνης, και ανδρογόνων (δεϋδροεπιανδροστερόνης και Δ₄ -

ανδροστενδιόνης) και πολύ μικρών ποσοτήτων κορτικοστερόνης, τεστοστερόνης και οιστρογόνων, που εκκρίνονται αμέσως στη συστηματική κυκλοφορία με διάχυση [45,46].

Γ. ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ - ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

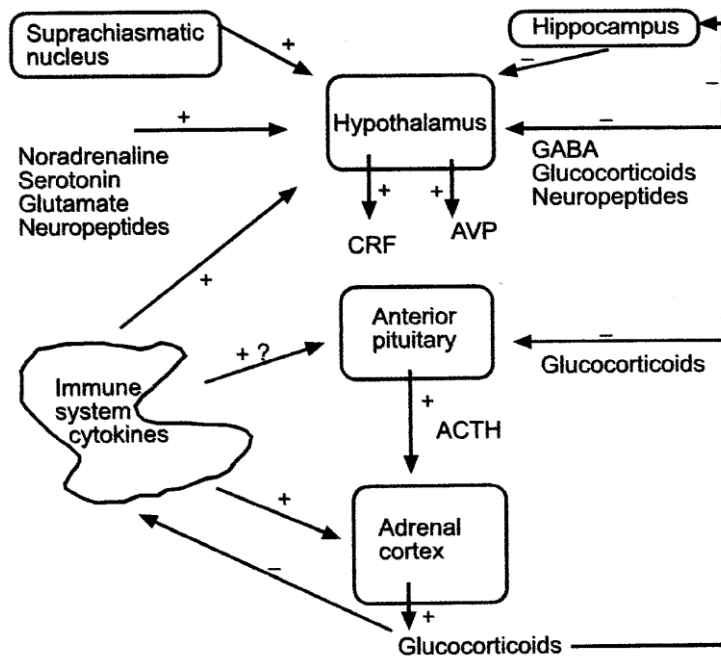
Σε συνθήκες ηρεμίας η έκκριση της κορτιζόλης ακολουθεί τον κερκάρδιο ρυθμό του Υ.Υ.Ε. άξονα και εμφανίζει εκκριτικές αιχμές και αυξομειώσεις κατά τη διάρκεια του 24ώρου, οι οποίες αντικατοπτρίζουν αντίστοιχες αιχμές της CRH και της ACTH, καθώς η έκκριση κάθε μιας εξαρτάται από την έκκριση της άλλης. Οι εκκριτικές αιχμές της κορτιζόλης είναι επίσης συχνότερες και εντονότερες κατά τις πρωινές ώρες και αραιότερες και ασθενέστερες τις βραδινές, με αποτέλεσμα από τη 2^η μέχρι την 8^η πρωινή να εκκρίνεται το 50-70% της ποσότητας του 24ωρου, με χαμηλότερα επίπεδα τα μεσάνυχτα. Κατά τη διάρκεια των υπολοίπων ωρών της ημέρας η συγκέντρωση της κορτιζόλης στο πλάσμα είναι μέτρια, και στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των εκκριτικών ώσεων η έκκριση υπολογίζεται ότι είναι μηδαμινή [Εικ7] [47,48].



Εικ 7. Ημερήσια έκκριση της κορτιζόλης.

Σε κατάσταση ηρεμίας στους ενήλικες το ολικό ποσό κορτιζόλης που παράγεται ημερησίως ανέρχεται σε 10-20 mg, ενώ στα παιδιά και στους εφήβους $9,5 \pm 2,5$ mg / ημέρα, και εξαρτάται από την ηλικία και το στάδιο της εφηβείας. Ο χρόνος ημιζωής της κορτιζόλης είναι 80-110 λεπτά [49, 50]. Όταν τα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα αυξηθούν, μέσω μηχανισμών αρνητικής ανάδρασης στον ιππόκαμπο, υποθάλαμο και υπόφυση διακόπτεται η

λειτουργία του ΥΥΕ άξονα. Η έκκριση της κορτιζόλης εξαρτάται από την αλληλεπίδραση του ΚΝΣ, του ανοσοποιητικού και του ενδοκρινικού συστήματος [Εικ.8] με αποτέλεσμα σημαντικές διακυμάνσεις των επιπέδων στο πλάσμα [51-53].



Εικ. 8. Έκκριση των γλυκοκορτικοειδών και αλληλεπιδράσεις.

Η κορτιζόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ όπου μετατρέπεται σε ανενεργούς μεταβολίτες, και το 90% της παραγωγής της αποβάλλεται από τα νεφρά. Στην κυκλοφορία, το μεγαλύτερο μέρος της συνδέεται με τη συνδετική της πρωτεΐνη (corticosteroid binding globulin, CBG) και λευκοματίνες, οι οποίες εμποδίζουν την κορτιζόλη να διέλθει τη μεμβράνη των κυττάρων στόχων της. Περίπου το 5 % της συνολικά παραγόμενης είναι αδέσμευτη, δηλαδή βιολογικά ενεργή. Μεταξύ της ελεύθερης και της συνδεδεμένης διατηρείται ισοζύγιο, έτσι ώστε η ελάττωση της αδέσμευτης να προκαλεί απελευθέρωση της συνδεδεμένης προς αποκατάσταση της στάθμης στο πλάσμα [53,54]. Η κορτιζόλη μεταβολίζεται επίσης τοπικά από τα δύο ισοένζυμα της 11 β- υδροξυστεροειδικής δευδρογενάσης (11b-HSD τύπου 1 και 2) που μετατρέπουν την ενεργό κορτιζόλη σε ανενεργό κορτιζόνη και το αντίθετο. Ο τύπος 1 προκαλεί αύξηση της κορτιζόλης, ενώ ο τύπος 2 αδρανοποιεί την κορτιζόλη μετατρέποντάς την σε κορτιζόνη [53,55,56].

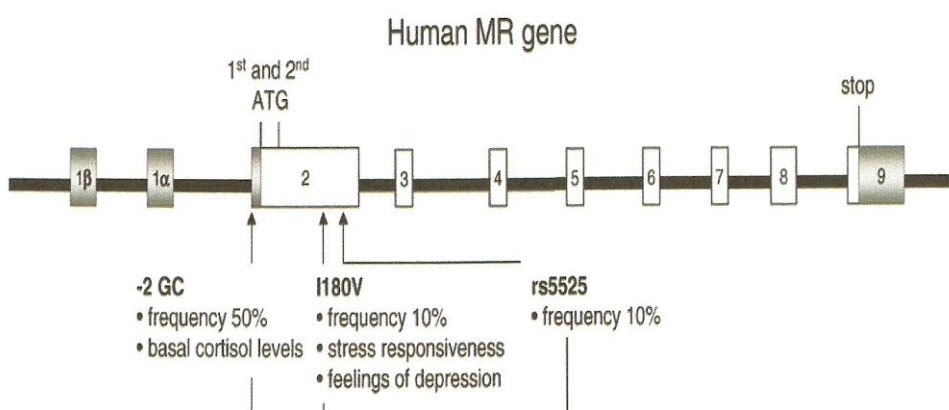
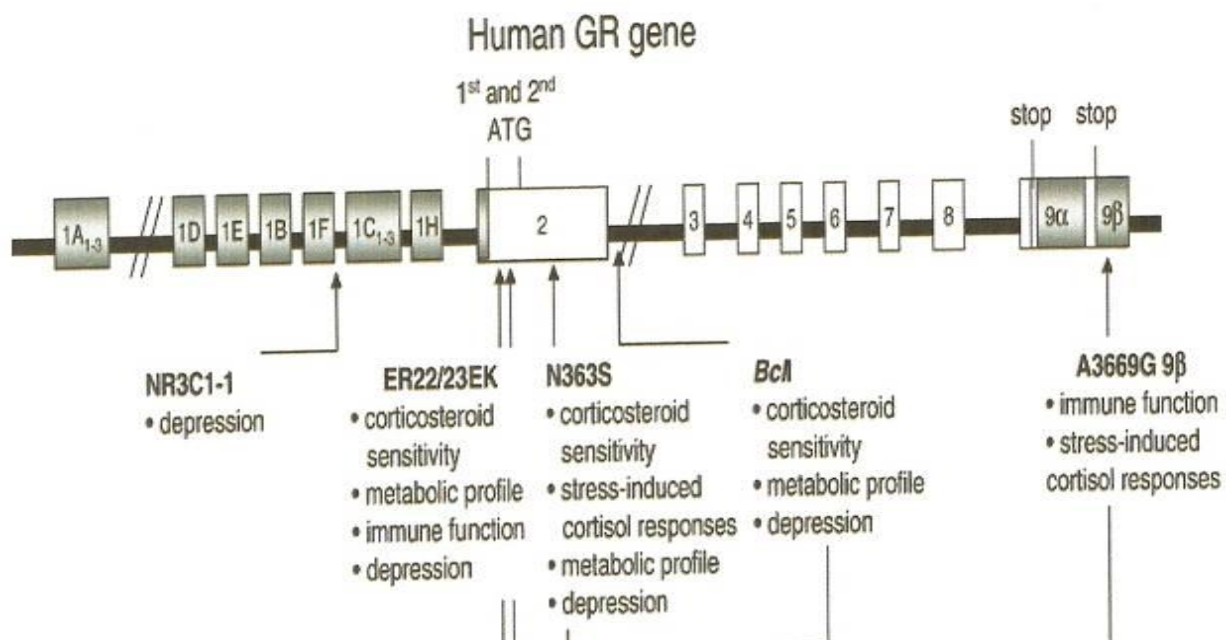
Προκειμένου τα γλυκοκορτικοειδή να φθάσουν στα κύτταρα στόχους συνδέονται με εξειδικευμένες πολυανθεκτικές P- γλυκοπρωτεΐνες (multidrug-resistant P-glycoproteins, MDR P-glycoproteins), οι οποίες εξασφαλίζουν την εκλεκτική σύνδεση του κάθε

στεροειδούς με τον ιστό στόχο, φαινόμενο σημαντικό προκειμένου για την εξωγενή χορήγηση κορτικοστεροειδών θεραπευτικά. Φαίνεται ότι λόγω των MDR P-γλυκοπρωτεϊνών στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό εμποδίζεται η διέλευση της φυσικής κορτιζόλης προς το ΚΝΣ σε αντίθεση με την κορτικοστερόνη ή τα συνθετικά κορτικοειδή [53,57].

Τα κορτικοειδή ασκούν τις δράσεις τους συνδεδεμένα με τους υποδοχείς τους, που είναι δύο τύπων: οι υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών (MR) ή τύπου I και των γλυκοκορτικοειδών (GR) ή τύπου II. Οι GR υποδοχείς εκφράζονται σχεδόν σε όλους τους τύπους κυττάρων και η πυκνότητά τους ποικίλλει από 200 έως 30.000 ανά κύτταρο. Στον εγκέφαλο έχουν ευρεία διασπορά με μεγαλύτερη στους νευρώνες του υποθαλάμου που εκκρίνουν CRH, στα κορτικοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης και στο λιπιδικό σύστημα. Οι MR υποδοχείς είναι λιγότερο διεσπαρμένοι και βρίσκονται κυρίως στο λιπιδικό σύστημα (ιππόκαμπος). Εκφράζουν 10 φορές υψηλότερη συγγένεια με τη κορτιζόλη από ότι οι GR, και σε κατάσταση ηρεμίας είναι σχεδόν κορεσμένοι. Σε κατάσταση στρες οπότε τα επίπεδα κορτιζόλης είναι αυξημένα, όταν δεσμευτούν οι MR υποδοχείς προοδευτικά αρχίζουν και ενεργοποιούνται οι GR υποδοχείς.

Οι MR υποδοχείς μεσολαβούν στη βασική λειτουργία του ΥΥΕ άξονα και προσδιορίζουν την ευαισθησία του κατά το στρες, διευκολύνοντας την επιλογή κατάλληλης συμπεριφορικής αντίδρασης και διαχείρισης του στρες, ενώ οι GRs ενεργοποιούν τους μηχανισμούς αρνητικής ανάδρασης επί αύξησης των επιπέδων της κορτιζόλης. Στις ανώτερες εγκεφαλικές δομές (π.χ εγκεφαλικό φλοιό, λιπιδικό σύστημα) οι MR και GR υποδοχείς λειτουργούν σε ισορροπία για να συντονίσουν τις νοητικές, συναισθηματικές, συμπεριφορικές, αυτόνομες και ενδοκρινικές λειτουργίες, που εμπλέκονται στην ομοιόσταση του οργανισμού [53,58-69].

Η απάντηση ενός κυττάρου στα γλυκοκορτικοειδή προσδιορίζεται κυρίως από το επίπεδο της ορμόνης στο οποίο το κύτταρο εκτίθεται, από την ευαισθησία του κυττάρου στα γλυκοκορτικοειδή, και από τη συνύπαρξη διαφόρων συνενζύμων [54, 60, 66]. Η διαφορετική ανά ιστό έκφραση των γλυκοκορτικοειδών εξαρτάται επίσης από τους πολυμορφισμούς των γονιδίων των δύο υποδοχέων, που έχουν συνδεθεί με την ευαισθησία ή την αντίσταση των ιστών στα γλυκοκορτικοειδή, τις αλλαγές μεταβολικών παραμέτρων, και με την απάντηση του ΥΥΕ άξονα στο στρες, και φαίνεται ότι καθορίζουν την ευπάθεια κάθε ατόμου σε οργανική ή ψυχική νόσηση [Εικ.9] [58,70-76].

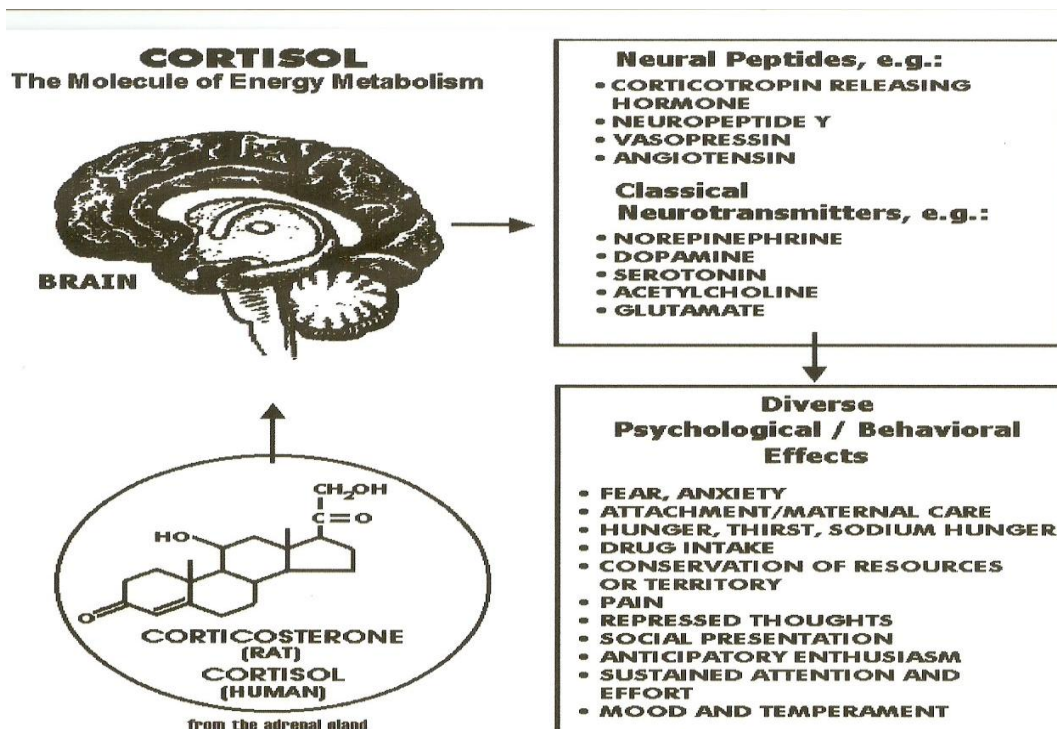


Εικ.9. Πολυμορφισμοί των MR και GR υποδοχέων και ψυχοπαθολογικοί συσχετισμοί.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΚΝΣ)

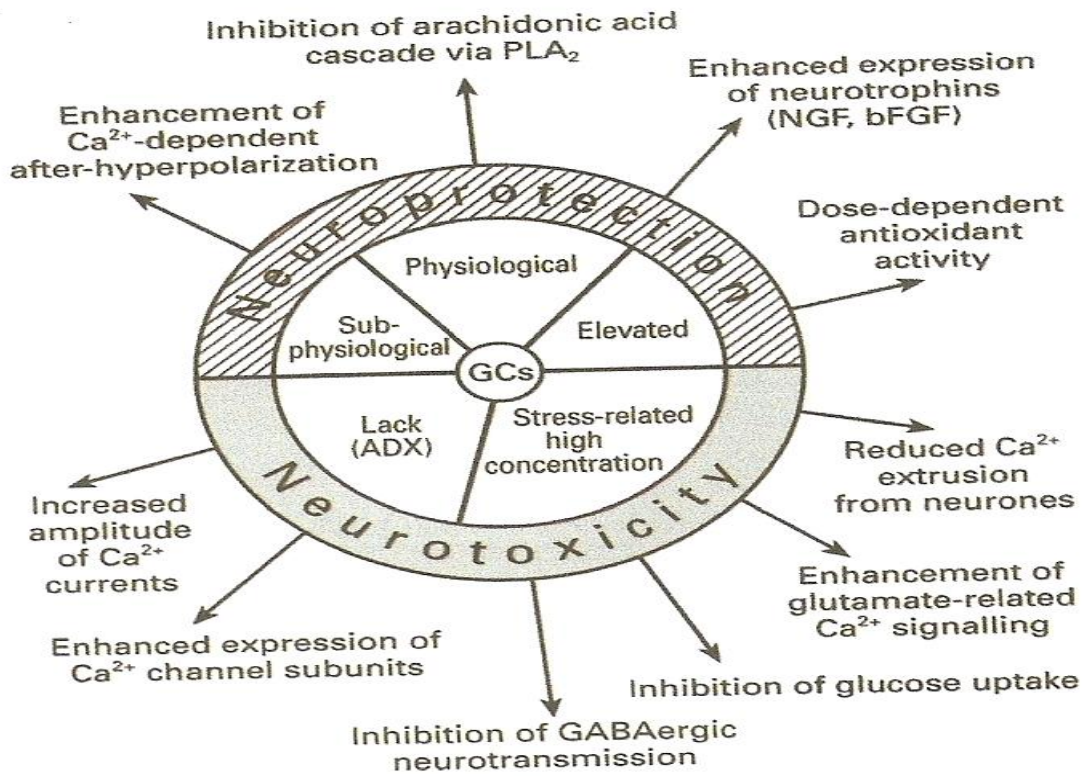
Τα γλυκοκορτικοειδή ασκούν ποικίλες επιδράσεις στον οργανισμό ενισχύοντας την προετοιμασία, την αντίδραση και την αντιμετώπιση του φυσικού και συναισθηματικού στρες και επιτυγχάνοντας τη διατήρηση της ομοιόστασης. Ο εγκέφαλος είναι ο σημαντικότερος στόχος τόσο των ενδογενών όσο και των εξωγενώς χορηγουμένων κορτικοστεροειδών [77-80]. Νευροφυσιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κορτιζόλη δρα διαφορετικά στις διάφορες εγκεφαλικές δομές, και η δράση αυτή επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως π.χ. το φύλο, την ηλικία, την κατάσταση της υγείας, την κληρονομικότητα, τις συνθήκες εξέτασης (στρεσογόνες ή όχι), τη διασπορά και τη δέσμευση των υποδοχέων και τα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών [81-85].

Η κορτιζόλη είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη και ωρίμανση του ΚΝΣ. Κατά την ενήλικη ζωή, επηρεάζει τη νευροχημεία και την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου και θεωρείται ότι ασκεί νευροπροστατευτικές, αντιπαροξυσμικές και αγχολυτικές δράσεις. Επιπλέον επηρεάζει τον μεταβολισμό και τη διεγερτικότητα των νευρώνων, ρυθμίζει την έκφραση νευροτροφικών παραγόντων απαραίτητων για την ανάπτυξη και την επιβίωση ορισμένων πληθυσμών νευρικών κυττάρων, και –ακόμη- ρυθμίζει την έκκριση διαφόρων νευροπεπτιδίων (κατεχολαμίνης, σεροτονίνης, ντοπαμίνης, γλουταμίνης, β-ενδορφίνης κ.α.). Μέσω της νευροχημείας του εγκεφάλου επηρεάζει τη γνωσιακή λειτουργία (διευκολύνει τη μάθηση και τη μνήμη), τις συναισθηματικές αντιδράσεις, τις βασικές συμπεριφορές επιβίωσης (μηχανισμοί πείνας, δίψας, κ.λ.π), και διαμορφώνει τις συναισθηματικές και κοινωνικές συμπεριφορές τόσο στα ψυχικά υγιή όσο και στα ψυχικά πάσχοντα άτομα [Εικ. 10] [76, 86-91].



Εικ. 10. Επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών στη συμπεριφορά.

Τόσο τα υψηλά όσο και τα χαμηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών έχουν συσχετιστεί με διάφορες οργανικές και ψυχοπαθολογικές καταστάσεις [76]. Η παθοφυσιολογία των δράσεων αυτών είναι άγνωστη, φαίνεται- όμως- να σχετίζονται με δράσεις στον κυτταρικό μεταβολισμό, παρεμπόδιση πρόσληψης θρεπτικών ουσιών από τη γενική κυκλοφορία (π.χ. γλυκόζης), αύξηση της ευπάθειας των νευρώνων του ιππόκαμπου σε τοξικές καταστάσεις, εξωκυτταρική συσσώρευση γλουταμίνης και σεροτονίνης, ανασταλτική δράση νευροδιαβιβαστών (GABA), καταστολή νευροτροφικών παραγόντων, αύξηση του ενδοκυττάρου δισθενούς ασβεστίου, κ.λπ. [Εικ.11] [89-99].



Εικ.11. Δοσοεξαρτώμενες επιδράσεις των γλυκοκορτικοειδών στο ΚΝΣ .

Σε κατάσταση χρόνιας υπερκορτιζολαιμίας μέσω των μηχανισμών αυτών προκαλούνται βιοχημικές, λειτουργικές ή/και δομικές αλλαγές στο ΚΝΣ, όπως ηλεκτροεγκεφαλικές αλλοιώσεις, μείωση της διεγερτικότητας και της συναπτικής δραστηριότητας των νευρώνων, επιβράδυνση των λειτουργιών του φλοιού, δυσλειτουργία του Υ.Υ.Ε άξονα και διαφόρων νευροδιαβιβαστών, καταστολή νευροτροφικών παραγόντων, και – ανατομικά- μείωση του όγκου του ιπποκάμπου, διεύρυνση των κοιλιών και ατροφία του φλοιού. Οι αλλαγές αυτές έχουν διαπιστωθεί σε καταστάσεις χρόνιας υπερκορτιζολαιμίας όπως σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing, κατάθλιψη, μετατραυματικό σύνδρομο του στρες, σχιζοφρένεια, γήρανση, άνοια, καθώς και σε χρόνιες νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως στη νόσο Alzheimer [70, 90, 92-94, 100-105]. Το πώς τα γλυκοκορτικοειδή διαμορφώνουν τις εγκεφαλικές λειτουργίες εξαρτάται κυρίως από την αναλογία δέσμευσης των MR/GR υποδοχέων [100,106-110].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΚΟΡΤΙΖΟΛΑΙΜΙΑ

Το 1913 ο Harvey Cushing πρώτος περιέγραψε το ενδογενές σύνδρομο, που έκτοτε φέρει το όνομα του. Το σύνδρομο Cushing, συνώνυμο της υπερκορτιζολαιμίας, μπορεί να είναι ιατρογενές (εξωγενές) ή ενδογενές.

Το ενδογενές σύνδρομο Cushing είναι σπάνιο (1-5 νέες περιπτώσεις /εκατομμύριο πληθυσμού /έτος) και το 10% περίπου των περιπτώσεων αυτών εμφανίζονται κατά τη παιδική και εφηβική ηλικία. Τα αίτια του συνδρόμου είναι είτε εξαρτώμενα από την ACTH (85% των περιπτώσεων), κυρίως αδενώματα της υπόφυσης και έκτοποι όγκοι εκκρίνοντες ACTH, και μη εξαρτώμενα από την ACTH (15% των περιπτώσεων), κυρίως αδενώματα και καρκινώματα επινεφριδίων και σπανιότερα μικροοζώδης υπερπλασία των επινεφριδίων. Ενδογενής υπερκορτιζολαιμία παρατηρείται ακόμη σε διάφορες φυσιολογικές καταστάσεις (στρες, κύηση, χρόνια εντατική γυμναστική, υποσιτισμό), σε ψυχιατρικές διαταραχές (μελαγχολική κατάθλιψη, ψυχαναγκαστικές διαταραχές, χρόνιο αλκοολισμό, διαταραχές πανικού, νευρογενή ανορεξία, διακοπή ναρκωτικών ουσιών), και στην παχυσαρκία [111].

Η σωστή διαφορική διάγνωση του συνδρόμου Cushing (δηλαδή αν πρόκειται για αδένωμα υπόφυσης, έκτοπο όγκο που εκκρίνει ACTH, ή πρωτοπαθή επινεφριδιακή νόσο που προκαλεί υπερέκκριση κορτιζόλης) είναι δύσκολη, αλλά αποτελεί προϋπόθεση για την οριστική θεραπεία και ίαση, και η θεραπεία εκλογής είναι πάντοτε χειρουργική (διασφηνοειδική αφαίρεση των υποφυσιακών αδενωμάτων, αφαίρεση του έκτοπου όγκου, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή επί πρωτοπαθούς επινεφριδιακής νόσου). Μετά τη χειρουργική αφαίρεση του αιτίου της υπερκορτιζολαιμίας, ακολουθεί περίοδος δευτεροπαθούς επινεφριδιακής ανεπάρκειας (που διαρκεί περίπου 6 μήνες - 1 χρόνο) κατά την οποία απαιτείται αγωγή υποκατάστασης με υδροκορτιζόνη [112].

Αξίζει να σημειωθεί ότι συνήθως μεσολαβεί μακρό χρονικό διάστημα υπερκορτιζολαιμίας (συνήθως χρόνια) μέχρις ότου γίνει η διάγνωση του συνδρόμου. Αυτό συμβαίνει διότι τα αρχικά συμπτώματα της νόσου (αυξημένη πρόσληψη βάρους για τους ενήλικες, και αυξημένη πρόσληψη βάρους και αναστολή του ύψους στα παιδιά και τους εφήβους) διαδράμουν επί μακρόν μέχρι να δώσουν τον χαρακτηριστικό σωματότυπο και το πανσεληνοειδές προσωπείο, οπότε ο θεράπων ιατρός (ιδιαίτερα αν δεν είναι ειδικός) αργεί να υποπτευθεί την ύπαρξη του συνδρόμου και να προχωρήσει σε διερεύνηση. Στον λανθάνοντα αυτό χρόνο αναπτύσσονται και διάφορες ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές, οι οποίες προηγούνται ή εκδηλώνονται μετά τα συμπτώματα της νόσου [112-114].

Η διάκριση μεταξύ ασθενών με συναισθηματικές διαταραχές δευτερογενείς του συνδρόμου Cushing και ασθενών με πρωτοπαθείς ψυχιατρικές νόσους, που επίσης παρουσιάζουν υπερκορτιζολαιμία, μερικές φορές είναι δύσκολη [115-119]. Ο Dubronsky B. αναφέρει ότι διαταραχές της μνήμης και του ύπνου, αυξημένη κόπωση/απώλεια ενέργειας, ελλείμματα προσοχής και ευερεθιστότητα, αποτελούν μέρος της κοινής συμπτωματολογίας τόσο του συνδρόμου Cushing όσο και της κατάθλιψης [115].

Το εξωγενές ή ιατρογενές σύνδρομο Cushing είναι πολύ συχνό, διότι -από τη δεκαετία του 50- τα συνθετικά κορτικοειδή αποτελεί φάρμακο εκλογής για πολλές χρόνιες παθήσεις. Τα συνθετικά κορτικοειδή (πρεδνιζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη) χορηγούνται θεραπευτικά με όλους τους τρόπους (per os, ενδοφλέβια, ενδομυϊκά, σε εισπνοές, τοπικά διαδερμικά, σε οφθαλμικές ενσταλάξεις ή ενδοαρθρικά) για την οξεία και χρόνια θεραπεία πολλών παθολογικών καταστάσεων, και μοιράζονται τους ίδιους μηχανισμούς δράσης με τα ενδογενή κορτικοειδή, επιδεικνύοντας όμως διαφορετικό βαθμό αποτελεσματικότητας, ισχύος και διάρκειας δράσης, ανάλογα με τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες [120-122].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΟΡΙΣΜΟΙ ΓΝΩΣΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ, ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ

A. ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Οι γνωστικές λειτουργίες εκφράζονται στις διάφορες μορφές μάθησης και μνήμης, και αντιπροσωπεύουν ένα πολυδιάστατο σύνολο διανοητικών λειτουργιών, που επιτελούνται σε διαφορετικά αλληλοεπιδρώντα νευρικά κυκλώματα του εγκεφάλου [123]. Ως **μάθηση** περιγράφεται ο μηχανισμός με τον οποίο αποκτώνται οι νέες πληροφορίες, και ως **μνήμη** ο μηχανισμός με τον οποίο αυτή η γνώση εμπεδώνεται, διατηρείται και ανακαλείται, αν και οι ορισμοί αυτοί είναι συμβατικοί. Η μάθηση και η μνήμη, οι οποίες διαμορφώνουν τη συμπεριφορά, καθορίζονται από τις αλληλεπιδράσεις πολλών συστημάτων που δρουν άλλα συμπληρωματικά και άλλα ανταγωνιστικά [124,125].

Οι περιοχές του εγκεφάλου, που ρυθμίζουν τις γνωστικές λειτουργίες στους ανθρώπους περιλαμβάνουν το μεταιχμιακό ή λιμπιδικό σύστημα (ιππόκαμπος, παρά-ιπποκάμπειες περιοχές και αμυγδαλικοί πυρήνες), τις φλοιώδεις περιοχές, την παρεγκεφαλίδα και το νεοφλοιό. Σε αυτές τις περιοχές διάφορες νευροδιαβιβαστικές ουσίες (σεροτονίνη, ντοπαμίνη, αδρεναλίνη, GABA, γλουταμίνη), αυξητικοί παράγοντες (BDNF και neurotrophin-3), και διάφορες ορμόνες κυρίως αυτές των επινεφριδίων, τα στεροειδή του φύλου και διάφορες νευροορμόνες ασκούν ευρύ φάσμα επιδράσεων στις γνωστικές και συναισθηματικές λειτουργίες [107, 108, 123-127].

B. ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΜΝΗΜΗΣ

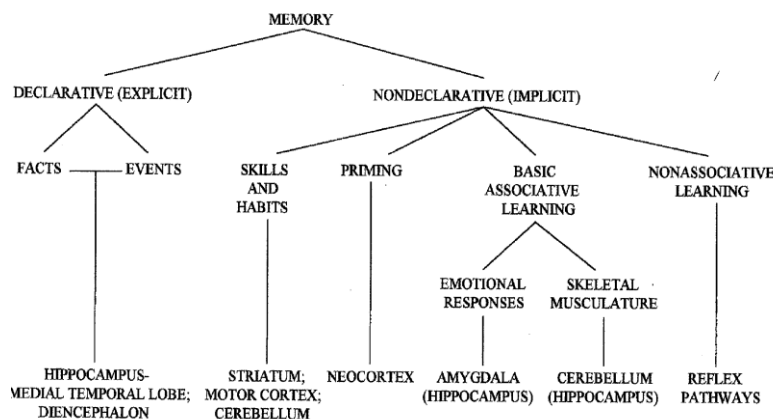
Διακρίνονται διάφορες μορφές μνήμης ανάλογα με το είδος των πληροφοριών που διεκπεραιώνουν, τους σκοπούς που εξυπηρετούν και τα ανατομικά δίκτυα όπου επιτελούνται (**Εικ. 12,13**) [107,124,128]. Συμβατικά ως κύριες μορφές αναφέρονται η **δηλωτική** (declarative) και η μη δηλωτική (nondeclarative) ή **επαγωγική** ή **λειτουργική** μνήμη (procedural/implicit/working memory). Η **δηλωτική μνήμη** αναφέρεται στην ενσυνείδητη και σκόπιμη απόκτηση, διατήρηση και ανάκτηση της γνώσης, και διακρίνεται σε διάφορες μορφές όπως **επεισοδιακή** (episodic), ή **σημασιολογική** (semantic), ή **μνήμη αναγνώρισης κ.α.**

Η **επεισοδιακή** βασίζεται στις εμπειρίες, και περιλαμβάνει την ικανότητα ανάκλησης ειδικών προσωπικών εμπειριών, συγκεκριμένων γεγονότων και το χωρικό και χρονικό πλαίσιο στο οποίο συνέβησαν στο παρελθόν του ατόμου. Αντίθετα, η

σημασιολογική είναι λιγότερο προσωπική και αφορά τις από ενωρίς στη ζωή του ατόμου αποκτηθείσες γνώσεις σχετικά με τον κόσμο, τα σύμβολα, το λεξιλόγιο, τις αρχές και ιδέες, το περιεχόμενο και τη σημασία της γλώσσας, τις κοινωνικές δομές, τις γεωγραφικές πληροφορίες, τα αντικείμενα κ.λπ. Η **μνήμη αναγνώρισης** (recognition memory) αναφέρεται στη δυνατότητα να ανιχνευθεί αν ένα ερέθισμα είναι ήδη γνωστό, και περιλαμβάνει την **ανάμνηση** (recollection) και την **οικειότητα** (familiarity).

Η **μη δηλωτική** ή **επαγωγική** μνήμη (procedural ή implicit) εκφράζεται στην εκτέλεση ενός έργου (όχι στις γνώσεις) χωρίς απαραίτητα να είναι γνωστό πότε και πού αυτό το έργο μαθεύτηκε [128-130]. Οι δοκιμασίες ελέγχου της δηλωτικής μνήμης γίνονται με τη συνειδητή ανάκληση των ήδη αποκτηθεισών πληροφοριών [123, 125, 126, 128-132].

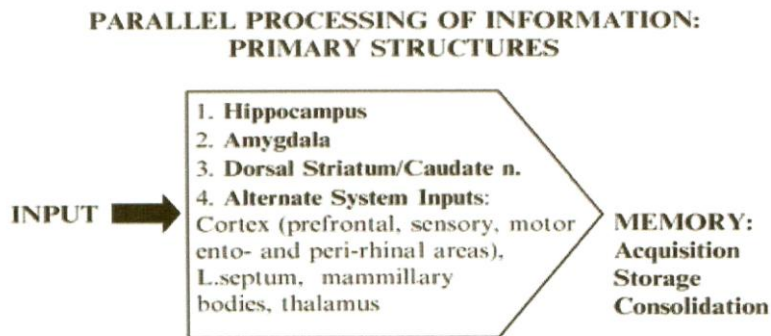
Η **λειτουργική μνήμη** ή **μνήμη εργασίας** αναφέρεται στη βραχυπρόθεσμη διατήρηση των πληροφοριών, και ταυτόχρονα στη δυνατότητα εκτέλεσης σύνθετων νοητικών λειτουργιών όπως η μάθηση, η κατανόηση και ο συλλογισμός /αιτιολόγηση (reasoning). Η λειτουργική μνήμη προϋποθέτει αλληλεπίδραση μεταξύ της προσοχής, της αντίληψης και της μνήμης στις εισερχόμενες πληροφορίες, που εξυπηρετούνται από δύο βοηθητικά συστήματα: **το φωνολογικό** για τις ακουστικές πληροφορίες και την ομιλία, και **το οπτικοχωρικό**, το οποίο διατηρεί και χειρίζεται τις οπτικές πληροφορίες και τις πληροφορίες του χώρου. Η λειτουργική μνήμη παρουσιάζει γραμμική πτώση κατά τη διάρκεια της ζωής [Εικ. 12] [133-136].



Εικ.12. Ταξινόμηση της δηλωτικής μνήμης και εγκεφαλικές δομές που εμπλέκονται σε αυτή.

Η δηλωτική μνήμη συντελείται κατόπιν αλληλεπίδρασης μεταξύ δομών του διάμεσου κροταφικού λοβού (ιππόκαμπος, περιρινικός και ενδορινικός φλοιός και

αμυγδαλικοί πυρήνες) και περιοχών του νεοφλοιού του εγκεφάλου [Εικ.13]. Οι πρώτες θεωρείται ότι εμπλέκονται στην προσωρινή αποθήκευση της μνήμης και ο νεοφλοιός στη μακρόχρονη μνήμη [128, 129,137-139]. Η μνήμη επιπλέον ενισχύεται από τον ύπνο, κατά τη διάρκεια του οποίου διαμορφώνονται εξαιρετικές συνθήκες εμπέδωσης και ενδυνάμωσης, και ο ύπνος επηρεάζεται από την κορτιζόλη του πλάσματος [140].

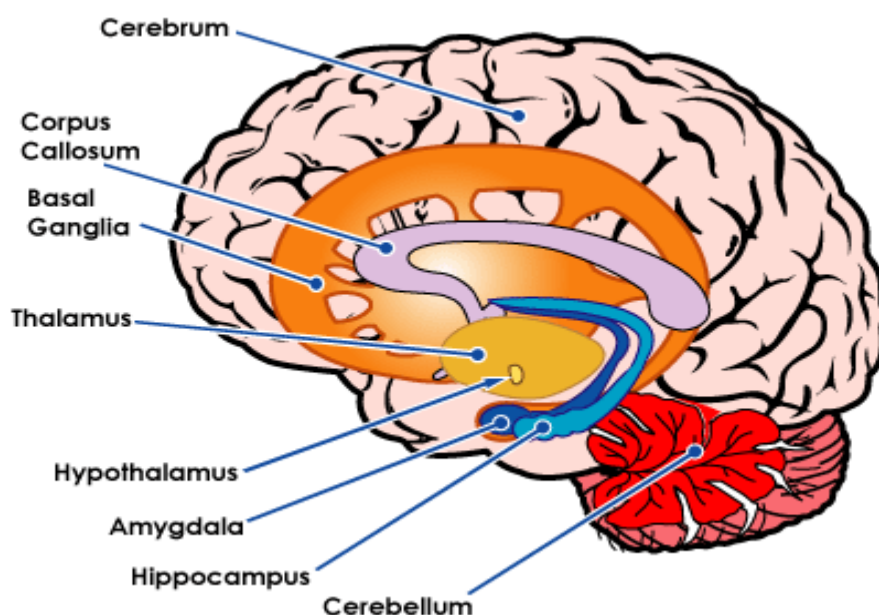


Εικ. 13. Εγκεφαλικές δομές εμπλεκόμενες στη μνήμη .

Ο ιππόκαμπος, περιοχή με μεγάλη συγκέντρωση MR και GR υποδοχέων, παίζει σημαντικό ρόλο στη δηλωτική μνήμη και στη χαρτογράφηση του χώρου και εμπλέκεται στην ανίχνευση και κωδικοποίηση νέων ερεθισμάτων, στη συσχέτιση των πληροφοριών (Relational memory processing) και στην επιτυχή ανάκτηση των προηγουμένως αποκτηθεισών πληροφοριών [138,139,141]. Ο ιππόκαμπος χαρακτηρίζεται από δομική πλαστικότητα (προοδευτική νευρογένεση και συναπτογένεση), και είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στις διαταραχές λειτουργίας του ΥΥΕ άξονα [142-144]. Ο **προμετωπιαίος φλοιός** εμπλέκεται στη λειτουργική μνήμη και επίσης σε σύνθετες λειτουργίες όπως της προσοχής, της εκτίμησης της πιθανότητας ανταμοιβής ή τιμωρίας, κ.λ.π. Οι πλάγιες και μέσες μετωπιαίες περιοχές εμπλέκονται σε λειτουργίες σχετικές με το συναίσθημα και σχετίζονται με την ελεγχιμότητα της συμπεριφοράς και το συντονισμό λογικών προσαρμοστικών λειτουργιών. Στους ανθρώπους βλάβη στις δομές αυτές του εγκεφάλου οδηγεί σε ακατάλληλη συναισθηματική συμπεριφορά (απώλεια αυτελέγχου), και σε έκπτωση διανοητικών και μνημονικών λειτουργιών όπως της λεκτικής ικανότητας και της εκτέλεσης λειτουργιών που απαιτούν σχεδιασμό και σύνθετες στρατηγικές [128,129,134-136,144,145].

Γ. ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑ

Ως συναισθήματα θεωρούνται συμπεριφορικά σχήματα, που εκφράζονται κυρίως στις κοινωνικές σχέσεις, και χαρακτηρίζονται από έναν ιδιαίτερο τύπο υποκειμενικής εμπειρίας. Οι συγκινήσεις όπως η χαρά, η θλίψη, ο φόβος, ο θυμός, η έκπληξη και η αποστροφή, ορίζονται ως σύντομα επεισόδια συγχρονισμένης απάντησης των περισσότερων οργανικών υποσυστημάτων στις καταστάσεις που αξιολογούνται ως σημαντικές. Οι δομές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στις συγκινήσεις είναι οι αμυγδαλές, η νήσος του εγκεφάλου, ο υποθάλαμος, το κοιλιακό ραβδωτό σώμα, και ο μέσος κροταφικός φλοιός, στις οποίες εκφράζονται GR υποδοχείς [146,147]. **Οι αμυγδαλικοί πυρήνες (amygdala)** διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στην επεξεργασία και απομνημόνευση των συναισθηματικών γεγονότων. Θεωρείται ότι οι ορμόνες του στρες (αδρεναλίνη και κορτιζόλη), που απελευθερώνονται κατά τις διεγερτικές εμπειρίες, ενεργοποιούν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς στις αμυγδαλές. Αυτοί διασυνδέονται ευρέως και με άλλες εγκεφαλικές δομές, τις οποίες ενεργοποιούν κατά τη συναισθηματική διέγερση για την παραγωγή αντιδράσεων που χαρακτηρίζονται ως «γενική αμυντική απάντηση» [Εικ.14]. Τα αρνητικά συναισθήματα όπως ο θυμός, η αποφυγή και η αμυντικότητα ενεργοποιούνται από τις αμυγδαλές -κυρίως- βάσει εμπειριών. Επιπλέον οι έντονες συναισθηματικές μνήμες παίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεση και τη συμπτωματολογία των διαταραχών του στρες (κατάθλιψη, φοβίες, ψυχαναγκασμός) και η δυσλειτουργία των αμυγδαλών έχει συνδεθεί με αυτές τις παθήσεις [148-152].



Εικ. 14. Εγκεφαλικές δομές αλληλεπίδρασης με τις αμυγδαλές, που έχουν σχέση με την έκφραση διάφορων συναισθημάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΚΟΡΤΙΖΟΛΑΙΜΙΑΣ ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΚΕΣ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

A. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

Πολλές από τις γνώσεις της επίδρασης των κορτικοειδών στις γνωστικές λειτουργίες έχουν προέλθει από έρευνες σε πειραματόζωα. Η μελέτη της μνήμης και της μάθησης σε μελέτες σε ποντίκια έγινε με τη χρήση διαφόρων μορφών λαβυρίνθων, η δε επίδραση των γλυκοκορτικοειδών διερευνήθηκε μετά από επινεφριδεκτομή, ή με τη χορήγηση αυξομειούμενων δόσεων κορτικοειδών για διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Με αυτές τις μεθόδους διερευνήθηκαν οι ψυχοκινητικές αντιδράσεις, η ικανότητα εκμάθησης και μνήμης του χώρου, και ως έλλειμμα ορίστηκε η αποτυχία να ενθυμηθούν τις διόδους του λαβυρίνθου. Χαμηλές δόσεις κορτικοειδών όταν χορηγούνται για σύντομο χρονικό διάστημα δρουν ενισχυτικά στην εκτέλεση διαφόρων μνημονικών λειτουργιών (μέσω της δέσμευσης των τύπου I υποδοχέων), ενώ οι υψηλές δόσεις (μέσω των τύπου II υποδοχέων) καθώς και η έλλειψη τους καταστέλλουν αναστρέψιμα αυτές τις λειτουργίες. Αντίθετα, η χρόνια χορήγηση κορτικοειδών ή το χρόνιο στρες προκαλούν βλάβες στις μορφές μνήμης, που εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο. Επιπλέον, σε χρόνια χορήγηση κορτικοειδών ή σε χρόνιο στρες διαπιστώθηκαν σημεία κατάθλιψης, άγχους, παθητικότητα, μείωση της διάθεσης λήψης τροφής, επιθετικότητα στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και συμπεριφορές νόσησης [153-156].

B. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΥΓΙΕΙΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Υπάρχει πλήθος μελετών που διερεύνησαν τη δράση των ενδογενώς παραγομένων (σε καταστάσεις ηρεμίας και στρες) και των εξωγενώς χορηγουμένων κορτικοειδών στο ΚΝΣ σε φυσιολογικά άτομα, χρησιμοποιώντας ποικίλες δόσεις και για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα σε διαφορετική ώρα της ημέρας. Οι μελέτες αυτές διαφέρουν μεταξύ τους τόσο μεθοδολογικά όσο και ως προς τα συμπεράσματα.

Για την καλύτερη κατανόηση των ευρημάτων, οι σημαντικότερες μελέτες παρατίθενται παρακάτω με χρονολογική σειρά.

Οι Beckwith και συν. (1986) ανέφεραν ότι η χορήγηση υψηλής δόσης υδροκορτιζόνης σε νέους υγιείς εθελοντές διευκολύνει την ανάκληση των γεγονότων αμέσως μετά τη χορήγηση, ενώ η χαμηλή δόση εξασθενεί την αργή ανάκληση των γεγονότων [157]. Οι Wolkowitz και συν. (1990) αναφέρουν ότι η χορήγηση δεξαμεθαζόνης ή πρεδνιζόνης σε φυσιολογικά άτομα καταστέλλει την ικανότητα του ιππόκαμπου να

διακρίνει τα όμοια από τα διαφορετικά ερεθίσματα, γεγονός αναστρέψιμο μετά τη διακοπή του φαρμάκου [158]. Οι Newcomer και συν. (1999) χορήγησαν σε υγιή άτομα υψηλές δόσεις κορτιζόνης και διαπίστωσαν αναστρέψιμη μείωση της λεκτικής (δηλωτικής) μνήμης χωρίς να επηρεαστεί η μη λεκτική μνήμη, η προσοχή και οι εκτελεστικές λειτουργίες [159].

Οι Kirschbaum και συν.(1996) μελέτησαν τις επιδράσεις στη μνήμη τόσο της εξωγενώς χορηγούμενης υδροκορτιζόνης (10mg/ημέρα σε σχέση με placebo) όσο και της ενδογενούς αύξησης της κορτιζόλης λόγω ψυχολογικού στρες σε υγιείς εθελοντές. Τόσο τα άτομα που έλαβαν υδροκορτιζόνη όσο και αυτά που υποβλήθηκαν σε ψυχολογικό στρες παρουσίασαν σημαντικά αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της κορτιζόλης και της άμεσης ανάκλησης της δηλωτικής μνήμης, και η εξωγενής χορήγηση ακόμη και σε χαμηλή δόση προκάλεσε μείωση της δηλωτικής μνήμης και της μνήμης του χώρου, χωρίς επίδραση στη μη δηλωτική μνήμη [160]. Οι Schmidt και συν.(1999) αναφέρουν ότι υγιείς εθελοντές, που έλαβαν υψηλές δόσεις πρεδνιζόνης επί 4 συνεχείς ημέρες, εκδήλωσαν σημαντική αύξηση αρνητικών συναισθημάτων, σχετικά μεγαλύτερη ΗΕΓ δραστηριότητα στο μετωπιαίο φλοιό και μειωμένη βραδεία ανάκληση σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές, στους οποίους χορηγήθηκε placebo [161].

Ο Patten (1999) σε μεγάλη επιδημιολογική μελέτη 17. 626 ατόμων ηλικίας άνω των 12 ετών στον Καναδά, αναφέρει ότι αυτοί που ελάμβαναν κορτικοειδή ενθυμούνταν στρεσογόνα γεγονότα της ζωής σε μεγαλύτερο ποσοστό από αυτούς που δεν ελάμβαναν, συσχετίζοντας -κατά κάποιο τρόπο- την χορήγηση γλυκοκορτικοειδών με την καταθλιπτική διάθεση [162]. Το ίδιο έτος οι Young και συν. (1999) ανέφεραν ότι η χορήγηση υδροκορτιζόνης σε δόση 20 mg/ ημέρα για 10 ημέρες σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε διαταραχές της μνήμης και της προσοχής [163].

Οι Luprien και συν (1999) έδειξαν ότι σε νέα και υγιή άτομα η χορήγηση υψηλών δόσεων κορτιζόνης προκαλεί σημαντική οξεία έκπτωση της λειτουργικής μνήμης, και καμία επίδραση στη δηλωτική μνήμη, στη διέγερση ή στην εγρήγορση [164]. Οι ίδιοι ερευνητές (2002) σε νεότερη μελέτη τους χορήγησαν σε νεαρά άτομα μετυραπώνη, που καταστέλλει την έκκριση κορτιζόλης, και διαπίστωσαν σημαντική εξασθένηση στην αργή ανάκληση της μνήμης, η οποία αποκαταστάθηκε μετά τη χορήγηση υδροκορτιζόνης. Αναφέρουν επίσης ότι σε φυσιολογικά άτομα η χορήγηση υδροκορτιζόνης αργά το απόγευμα (οπότε η ενδογενής έκκριση κορτιζόλης είναι χαμηλή) έχει θετικές επιδράσεις στη μνήμη και οδηγεί σε γρηγορότερη αντίδραση στη δοκιμασία αναγνώρισης, ενώ όταν η υδροκορτιζόνη χορηγείται το πρωί η μνήμη επηρεάζεται αρνητικά [165].

Οι de Quervain και συν. (2000) εξέτασαν την επίδραση της οξείας χορήγησης κορτιζόνης σε υγιείς εθελοντές στις διαφορετικές φάσεις της μνήμης, και ανέφεραν εξασθένηση της ανάκλησης της μνήμης [166]. Οι Buchanan και συν. (2001) και οι Wolf και συν.(2004) ανέφεραν ότι η χορήγηση χαμηλής δόσης κορτιζόνης σε υγιή άτομα ενισχύει την μακρόχρονη ανάκληση των συναισθηματικά φορτισμένων πληροφοριών [167,168], ενώ οι Abercrombie και συν. (2003) ανέφεραν ότι η οξεία χορήγηση κορτιζόνης είχε την ίδια επίδραση στην ανάκληση συναισθηματικά φορτισμένων και ουδέτερων πληροφοριών [169]. Οι Tops και συν. (2003) ανέφεραν ότι η για βραχύ χρονικό διάστημα χορήγηση 10 mg/ημέρα υδροκορτιζόνης per os σε υγιείς εθελοντές (σε σχέση με τη χορήγηση placebo) μείωσε την ανάκληση και την αναγνώριση των ευχάριστων και ουδέτερων λέξεων σε αντίθεση με τις δυσάρεστες, για τις οποίες παρατηρήθηκε αυξημένη ανάκληση. Ο μεροληπτικός αυτός τύπος ανάκλησης της μνήμης παρατηρείται και στους ασθενείς με κατάθλιψη, που χαρακτηρίζονται επίσης από υπερκορτιζολαιμία [170]. Οι Buss και συν.(2004) αναφέρουν ότι μια ώρα μετά τη χορήγηση 10 mg υδροκορτιζόνης σε υγιείς εθελοντές εξασθενεί η ανάκτηση της αυτοβιογραφικής μνήμης (κατηγορία της δηλωτικής) [171].

Οι Domes και συν.(2005) χορήγησαν σε υγιείς εθελοντές 25 mg υδροκορτιζόνης ή placebo και μετά από 45 λεπτά δεν διαπίστωσαν επίδραση της κορτιζόλης στη λεκτική και μη λεκτική μνήμη. Εν τούτοις τα άτομα που είχαν υψηλή συγκέντρωση κορτιζόλης σιέλου εκδήλωσαν μεγαλύτερη έκπτωση στη λεκτική μνήμη σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν χαμηλή συγκέντρωση κορτιζόλης σιέλου, και σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν λάβει placebo. Φαίνεται εδώ –όπως και σε άλλες μελέτες- ότι τα πολύ υψηλά επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος εξασθενούν τη μνήμη, ενώ τα μέτρια δρουν ευεργετικά [172].

Σε νεότερες μελέτες οι De Quervain και συν. (2006, 2008) χορήγησαν μικρές δόσεις κορτιζόνης σε ασθενείς με φοβίες και παρατήρησαν βελτίωση των συμπτωμάτων της πάθησης τόσο άμεσα όσο και σε διάρκεια χρόνου [173-175], ενώ παρόμοια ευρήματα αναφέρουν και οι Soravia και συν.[176]. Οι Bentz και συν. (2010) επίσης αναφέρουν ότι τα γλυκοκορτικοειδή έχουν τη δυνατότητα να περιορίσουν την ανάκτηση δυσάρεστων επεισοδίων και να ενισχύσουν τα μη φοβικά στοιχεία κατά την έκθεση σε φοβικές καταστάσεις, συμπεραίνοντας ότι η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα μπορεί να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των διαταραχών του στρες [177].

Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING

α. ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING

Οι ψυχιατρικές διαταραχές σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing είναι γνωστές εδώ και πολλές δεκαετίες, και η χρόνια υπερκορτιζολαιμία συνδέεται με ποικίλης βαρύτητας ψυχικές και γνωστικές διαταραχές, αναστρέψιμες σε άλλοτε άλλο βαθμό μετά τη διόρθωση της υπερκορτιζολαιμίας. Παρακάτω παρατίθενται με χρονολογική σειρά οι σημαντικότερες σχετικές μελέτες.

Οι Smith και συν. (1972) σε μια μεγάλη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1950 έως 1970 σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing αναφέρουν μείζονα ψυχιατρικά προβλήματα (κατάθλιψη και συμπτώματα ψύχωσης) σε ποσοστό 15%-48% των ασθενών (10% εκδήλωσαν αυτοκτονική διάθεση), ενώ ελάσσονα σε ποσοστό 55%. Διαταραχές γνωσιακών λειτουργιών αναφέρονται σε ποσοστό 18% - 59% των ασθενών [178]. Το ίδιο έτος οι Regestein και συν.(1972) αναφέρουν ότι οι ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο Cushing παρουσιάζουν ποικίλες ψυχοπαθολογικές καταστάσεις που κυμαίνονται από ελαφρά ευφορία και ευερεθιστότητα έως κατάθλιψη, παραισθήσεις και σύγχυση, εκτιμώντας ότι τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης μπορεί να προκαλέσουν εκδήλωση λανθανουσών προνοσηρών ψυχοπαθολογικών τάσεων σε αυτούς τους ασθενείς [179]. Οι Jeffcote και συν. (1979) μελέτησαν 38 ασθενείς με σύνδρομο Cushing και 2 με ψευδοCushing λόγω αλκοολισμού και διαπίστωσαν σοβαρή κατάθλιψη σε 13% , μέτρια σε 10%, ήπια σε 32%, και μόνο 35% των ασθενών ήταν ελεύθεροι ψυχιατρικών συμπτωμάτων. Όταν αποκαταστάθηκε η υπερκορτιζολαιμία, τα καταθλιπτικά συμπτώματα ελαττώθηκαν [180].

Ο Choen (1980) μελετώντας 29 ασθενείς με ενδογενές σύνδρομο Cushing διαπίστωσε ότι 86% παρουσίασαν σημαντικού βαθμού κατάθλιψη, η βαρύτητα της οποίας δεν σχετιζόταν με τα επίπεδα της κορτιζόλης, και η οποία γρήγορα υποχώρησε μετά τη χειρουργική θεραπεία και την υποχώρηση της υπερκορτιζολαιμίας [181]. Οι Whelan και συν. (1980) μελέτησαν νευροψυχολογικά 35 ασθενείς με σύνδρομο Cushing πριν από τη θεραπεία, και σε 37% των ασθενών ανέφεραν μη αξιολογήσιμα νευροψυχολογικά ευρήματα, σε 28% λίγα και ήπια παθολογικά συμπτώματα, σε 22,5% μέτρια συμπτώματα και σε 11,5% συχνές και έκδηλες μειονεξίες στις γλωσσικές και μη γλωσσικές δοκιμασίες των ανώτερων και κατώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών. Τα ευρήματα ερμηνεύτηκαν ως ποικίλου βαθμού διάχυτη αμφοτερόπλευρη εγκεφαλική δυσλειτουργία στα 2/3 των ασθενών με σύνδρομο Cushing [119].

Οι Starkman και συν. στο χρονικό διάστημα 1981 - 2003 παρουσίασαν σειρά μελετών σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing. Το 1981 [182,183] μελέτησαν 35 ασθενείς με σύνδρομο Cushing κατά τη φάση της υπερκορτιζολαιμίας και μετά τη θεραπεία και αναφέρουν εύκολη κόπωση σε ποσοστό 100% των ασθενών, ευερεθιστότητα σε 86%, προβλήματα μνήμης σε 83%, αύξηση βάρους σε 80%, καταθλιπτικό συναίσθημα σε 77%, διαταραχές ύπνου σε 69%, μείωση της λίμπιντο σε 69%, δυσκολίες συγκέντρωσης σε 66% και άγχος με συχνό κλάμα σε 63%. Το 34% των ασθενών είχε ήπια συμπτωματολογία, το 26% μέτρια, το 29% σοβαρή και το 11% πολύ σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές. Το 1986 [184] ανέφεραν βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε 23 ασθενείς με ACTH - εξαρτώμενο σύνδρομο Cushing μετά τη θεραπεία και τη μείωση της ελεύθερης κορτιζόλης στα ούρα. Στη συνέχεια (1992 και 1999) μελέτησαν τον όγκο του ιππόκαμπου σε ασθενείς με σύνδρομο Cushing, και ανέφεραν μείωση του όγκου στη φάση της υπερκορτιζολαιμίας και αύξηση του όγκου μετά τη θεραπεία, υποστηρίζοντας την πλαστικότητα τόσο του ιππόκαμπου όσο και άλλων περιοχών του εγκεφάλου στα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης [185,186]. Το 2001 [187] μελέτησαν τις γνωστικές λειτουργίες σε 48 ασθενείς με σύνδρομο Cushing σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και βρήκαν ότι η λεκτική μάθηση και άλλες λεκτικές λειτουργίες ήταν πιο ευαίσθητες στην υπερκορτιζολαιμία από τις μη λεκτικές, και ότι τόσο ο νεοφλοιός όσο και ο ιππόκαμπος ήταν ιδιαίτερα ευάλωτοι στη δράση των κορτικοειδών. Το 2003 μελέτησαν σε 24 ασθενείς με σύνδρομο Cushing τις δομικές αλλαγές του ιππόκαμπου και τις γνωστικές λειτουργίες πριν και μετά από τη θεραπεία. Ενώ στη φάση της υπερκορτιζολαιμίας βρέθηκε μείωση του όγκου του ιππόκαμπου, η ομαλοποίηση των επιπέδων της κορτιζόλης ακολουθήθηκε από αύξηση του όγκου του ιππόκαμπου και βελτίωση των λειτουργιών μάθησης [188].

Ο Haskett (1985) μελετώντας 30 ασθενείς με σύνδρομο Cushing, στους οποίους χρησιμοποιήθηκε δομημένη ψυχιατρική συνέντευξη, διαπίστωσε σε 83% συναισθηματικές διαταραχές, που διαγνώστηκαν συγχρόνως με την πάθηση. Πολλοί ασθενείς είχαν τη τάση να ελαχιστοποιούν ή να αποκρύπτουν διάφορα ψυχολογικά συμπτώματα, όπως μανιακή ή υπομανιακή τάση, κρίσεις πανικού, τάσεις αυτοκτονίας, και καταθλιπτικό συναίσθημα. Η καταθλιπτική διαταραχή είχε τα χαρακτηριστικά της ενδογενούς κατάθλιψης (παθολογική ενοχή, αλλαγή της λίμπιντο, μείωση της ενέργειας, αλλαγή του ύπνου και της όρεξης) [189]. Οι Hudson και συν. (1987) μελέτησαν 16 ασθενείς με σύνδρομο Cushing σε σύγκριση με 14 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και με ομάδα 24 ασθενών με μείζονα κατάθλιψη καθώς και τους πρώτου βαθμού συγγενείς τους, χρησιμοποιώντας ημιδομημένη συνέντευξη (με βάση το σύστημα DSM-III) για τη διάγνωση συναισθηματικών διαταραχών. Οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing σε ποσοστό 81% παρουσίαζαν μείζονες συναισθηματικές διαταραχές

(διπολικές διαταραχές, μείζονα κατάθλιψη, διαταραχές άγχους, ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές), σε σχέση με ποσοστό 14% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στους 114 συγγενείς των ασθενών με σύνδρομο Cushing και ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σχέση με τους 108 συγγενείς των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη το ποσοστό κινδύνου για ψυχιατρική πάθηση βρέθηκε 9,7%, 4,8% και 23,9% αντίστοιχα. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι συναισθηματικές διαταραχές στο σύνδρομο Cushing σχετίζονται άμεσα με την υπερκορτιζολαιμία [113].

Οι Dorn και συν. (1995) μελέτησαν 33 νοσηλευόμενους ασθενείς με σύνδρομο Cushing στη φάση της υπερκορτιζολαιμίας, σε σύγκριση με 17 ασθενείς, που νοσηλεύονταν για άλλους λόγους. 50% των ασθενών με σύνδρομο Cushing είχε άτυπη μείζονα κατάθλιψη με ή χωρίς στοιχεία μελαγχολικής κατάθλιψης [190]. Το 1997 οι ίδιοι συγγραφείς μελέτησαν τις ψυχοπαθολογικές εκδηλώσεις σε 33 ασθενείς με σύνδρομο Cushing πριν και 3, 6 και 12 μήνες μετά από τη διόρθωση της υπερκορτιζολαιμίας. Πριν από τη θεραπεία, 66,7% των ασθενών είχαν σημαντική ψυχοπαθολογία (51,5% άτυπη κατάθλιψη, 12% σημαντικές συναισθηματικές διαταραχές). Τρεις μήνες μετά τη θεραπεία η γενική ψυχοπαθολογία μειώθηκε στο 53,6%, σε 6 μήνες στο 36%, και σε 12 μήνες στο 24,1%. Η άτυπη κατάθλιψη συνέχισε να αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή ψυχοπαθολογίας μετά τη διόρθωση της υπερκορτιζολαιμίας, και η συχνότητα του αυτοκαταστροφικού/ αυτοκτονικού ιδεασμού και του πανικού αυξήθηκαν μετά τη θεραπεία [191]. Οι ίδιοι συγγραφείς το 2000 μελέτησαν τις γνωστικές λειτουργίες κατά τη διάγνωση και 12 μήνες μετά τη θεραπεία σε 33 ασθενείς με σύνδρομο Cushing σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Στη φάση της υπερκορτιζολαιμίας οι ασθενείς είχαν χαμηλότερο Δείκτη Νοημοσύνης (IQ), ενώ μετά την αποκατάσταση της λειτουργίας του ΥΥΕ άξονα διαπιστώθηκε βελτίωση στο IQ και στην καταθλιπτική συμπεριφορά και αρνητική συσχέτιση με τη διάρκεια της υπερκορτιζολαιμίας [192].

Οι Geffken και συν. (1998) σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αναφέρουν ότι οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing παρουσιάζουν σε ποσοστό 85% νοητικές και ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές, με κυριότερες την έκπτωση της μνήμης, δυσκολίες συγκέντρωσης, αϋπνία, κοινωνική απόσυρση, ευερεθιστότητα, κλάμα, υπερκόπωση, γενικευμένη διαταραχή άγχους, κρίσεις πανικού και μειωμένη λίμπιντο. Από πλευράς ψυχιατρικών συμπτωμάτων, κυρίως είχαν κατάθλιψη. Η ψυχοπαθολογία στις οικογένειες των ασθενών κυμαίνεται σε συχνότητα από 29% έως 83% [116]. Σε όλες τις μελέτες σε ασθενείς με ενδογενές σύνδρομο Cushing κοινό χαρακτηριστικό είναι η σε μεγάλο ποσοστό

εμφάνιση κατάθλιψης και η σε μεγάλο βαθμό βελτίωση των συμπτωμάτων μετά τη διόρθωση της υπερκορτιζολαιμίας [193-196].

Οι Pikkarainen και συν. (1999) σε μια μελέτη από τη Φινλανδία ανέφεραν ότι οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing δεν είχαν μεν σημαντικά μεγαλύτερη θνησιμότητα από το γενικό πληθυσμό, αλλά παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένη νοσηρότητα για χρόνια μετά τη θεραπεία, ενώ η ικανότητα για εργασία άργησε να επανακτηθεί μετά την κλινική αποκατάσταση [197].

Οι Forget και συν (2000) αναφέρουν ποικίλου βαθμού ελλείμματα στη λεκτική και την εκτελεστική μνήμη και στο δείκτη νοημοσύνης 19 ασθενών με σύνδρομο Cushing [198]. Οι ίδιοι ερευνητές (2002) επανεξέτασαν με τις ίδιες δοκιμασίες 13 ασθενείς της προηγούμενης μελέτης ένα χρόνο μετά τη χειρουργική θεραπεία ως προς την αναστρεψιμότητα των γνωσιακών ελλειμμάτων και διαπίστωσαν μικρού βαθμού βελτιώσεις [199]. Σχετική βελτίωση ή αποκατάσταση των διανοητικών διαταραχών συνήθως επιτυγχάνεται μετά τη θεραπεία, εντούτοις σε διάφορες περιπτώσεις η γνωσιακή έκπτωση εμμένει και η ψυχολογική βελτίωση μπορεί να καθυστερήσει και να απαιτήσει ψυχιατρική παρέμβαση επηρεάζοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών [200-203].

Οι Sonino και συν (2006) μελέτησαν 24 ασθενείς με σύνδρομο Cushing μέχρι και 3 έτη μετά τη θεραπεία, και – ενώ δεν διαπίστωσαν σημαντικές διαφορές στην προσωπικότητα σε σύγκριση με 24 υγιείς μάρτυρες –, οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα άγχους (νευρικότητα, ένταση, πανικό, δυσκολίες ύπνου), κατάθλιψης (αίσθημα κόπωσης, ενοχές, απελπισία, απαξίωση, ανορεξία, έλλειψη ενδιαφέροντος), συμπτώματα ψύχωσης (ιδέες δίωξης, παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις), και επηρεασμένη ποιότητα ζωής [204]. Ίδια αποτελέσματα ως προς την ποιότητα ζωής μετά τη θεραπεία αναφέρουν και οι **Van Aken και συν.**(2005) και οι **Lindsay.και συν.**(2006) [205,206].

Οι Carrion και συν. (2009) μελέτησαν τη μνήμη σε 15 γυναίκες με σύνδρομο Cushing σε σύγκριση με 15 υγιείς μάρτυρες και βρήκαν ελλείμματα της λειτουργικής μνήμης, δηλαδή εξασθένηση της βραδείας ανάκλησης, αργό ρυθμό μάθησης, και μη σωστή αντίληψη της προσωπικής τους απόδοσης [207]. Οι Michaud. και συν.(2009) μελέτησαν τις γνωστικές λειτουργίες σε 10 ασθενείς με σύνδρομο Cushing σε σύγκριση με ομάδα υγιών μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας, φύλου και μόρφωσης και με μια τρίτη ομάδα υγιών μαρτύρων μεγαλύτερης ηλικίας. Διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με σύνδρομο Cushing και οι περισσότερο ηλικιωμένοι είχαν παρόμοια απόδοση σε διάφορες σταθμισμένες

νευροψυχολογικές δοκιμασίες (άμεση ανάκληση μνήμης χώρου, και σύνθετο οπτικό και αναπτυξιακό/κατασκευαστικό στόχο) σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων, συμπεραίνοντας ότι η υπερέκκριση της κορτιζόλης έχει « όμοιες με το γήρας » επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες στους ασθενείς με σύνδρομο Cushing [208].

β. ΙΑΤΡΟΓΕΝΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING

Τα συνθετικά κορτικοειδή χορηγούνται θεραπευτικά από τη δεκαετία του 50 για την οξεία και χρόνια θεραπεία πολλών παθολογικών καταστάσεων, και ενώ μοιράζονται τους ίδιους μηχανισμούς δράσης με τα ενδογενή κορτικοειδή, επιδεικνύουν διαφορετικό βαθμό αποτελεσματικότητας, ισχύος και διάρκειας δράσης, ανάλογα με τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες [120,122]. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή φαίνεται να συνδέεται σημαντικά με δυσμενείς επιδράσεις από τη γνωσιακή (**στεροειδική άνοια**) και συναισθηματική σφαίρα (**στεροειδική ψύχωση**) [209-211]. Η πλειοψηφία των ασθενών που λαμβάνουν εξωγενώς κορτικοειδή, παρουσιάζουν ήπια συναισθηματικά συμπτώματα (περίπου 27,6%), ενώ σοβαρά συμπτώματα που απαιτούν ψυχιατρική αντιμετώπιση παρουσιάζει μόνο το 10% [212-216]. Η βραχύχρονη θεραπεία θεωρείται ότι προκαλεί συχνότερα ευφορία ή υπομανία, ενώ η μακρόχρονη φαίνεται να προκαλεί συμπτώματα κατάθλιψης [122, 213,214].

Οι Wolkowitz και συν. (1997, 2009) αναφέρουν συμπτώματα στεροειδικής ψύχωσης σε ποσοστό 1,8% - 57% ασθενών που ελάμβαναν εξωγενώς κορτικοειδή με ποικιλία εκδηλώσεων (ανησυχία/ άγχος, αφηρημάδα, φόβο, αδιαφορία, αϋπνία, οξυθυμία, λήθαργο, ασταθή διάθεση, τάση για κλάμα, νευρικότητα, υπομανία, διαταραχές της ομιλίας, αποπροσωποποίηση, διαστρέβλωση της εικόνας του σώματος, έλλειψη της αίσθησης της πραγματικότητας κ.λπ.) [210, 211]. Παρόμοια συμπεράσματα αναφέρουν και οι Brown και συν. (1998,1999,2001) [214-216]. Οι ψυχιατρικές διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε φάση της θεραπείας ακόμα και μετά τη διακοπή, συνήθως όμως εκδηλώνονται αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας. Η δόση του φαρμάκου και ο χρόνος θεραπείας φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο, αλλά οι αντιδράσεις των ασθενών, η βαρύτητα, ο τύπος, ή η διάρκεια των συμπτωμάτων δεν μπορούν να προβλεφθούν. Οι γυναίκες, η υψηλή δόση κορτικοειδών και το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ψυχικής προνοσηρότητας αποτελούν παράγοντες κινδύνου [209, 210,213-217].

Τόσο η μακρόχρονη σε χαμηλές δόσεις θεραπεία όσο και η βραχύχρονη σε υψηλές δόσεις φαίνεται να συνδέεται με συχνή ανάπτυξη κλινικών διαταραχών του συναισθήματος

και με διαταραχές άγχους [214,215,218]. Αντίθετα το παρήμερο σχήμα χορήγησης κορτικοειδών φαίνεται να προστατεύει από πλευράς οργανικών και ψυχιατρικών επιπλοκών [219].

Σύμφωνα με το Πρόγραμμα παρακολούθησης της Φαρμακοθεραπείας της Βοστώνης (Boston Collaborative Drug Surveillance Program) φαίνεται ότι οι ασθενείς υπό θεραπεία με πρεδνιζόνη σε δόση < 40mg/ημέρα. εκδηλώνουν ψυχιατρικές διαταραχές σε ποσοστό 1,3 %, σε δόση 41- 80 mg/ημέρα σε ποσοστό 4,6%, και σε δόση πάνω από 80 mg/ημέρα σε ποσοστό 18,4% [220]. Παρόμοια συμπεράσματα αναφέρουν και οι Hall και συν. (1979) [221].

Οι διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών σε ασθενείς υπό κορτικοθεραπεία είναι σπανιότερες και υπολογίζονται σε ποσοστό 0,4% - 1,25% των ασθενών, αν και δεν είναι εύκολο να εκτιμηθούν με ακρίβεια. Μπορεί να εκδηλωθούν με την έναρξη ή σε οποιαδήποτε φάση της θεραπείας, και δεν αποδράμουν σύντομα μετά τη διακοπή, γεγονός που επηρεάζει την ποιότητα ζωής. Η εκδήλωση και η βαρύτητα των συμπτωμάτων εξαρτώνται από τη δόση, τη διάρκεια, το είδος του χορηγούμενου συνθετικού κορτικοειδούς, σε συνάρτηση με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και της υποκείμενης νόσου [78,214,222- 224].

Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι η θεραπευτική χορήγηση κορτικοειδών για διάστημα περισσότερο των 6 μηνών έχει συνδεθεί με αναστρέψιμη εγκεφαλική ατροφία και γνωστικές μειονεξίες [225,226]. Τόσο η βραχεία όσο και η χρόνια θεραπεία σχετίζονται επίσης με μειονεξίες κυρίως ως προς την επεισοδιακή και άλλες μορφές της δηλωτικής μνήμης, τις εκτελεστικές λειτουργίες, και σπανιότερα τη σημασιολογική μνήμη. Συνηθέστερα παρατηρούνται δυσκολίες στη βραδεία ανάκληση και στην κωδικοποίηση του εκτενέστερου, σύνθετου και παρεμβατικού υλικού, μείωση της αφαιρετικής λειτουργίας και της αναλυτικής ικανότητας, δυσκολία της σταδιακής λογικής σκέψης, που χρειάζεται ανάκληση προηγούμενων βημάτων, δυσκολία διάκρισης μεταξύ των παρουσιασθέντων σχετικών (ή ομοιογενών) από τα μη σχετικά στοιχεία, και μειωμένος δείκτης νοημοσύνης σε σύγκριση με προηγούμενη εκτίμηση. Επιπλέον αναφέρονται δυσκολία συγκέντρωσης, δυσκολία ανάκλησης του γραπτού υλικού από μια σελίδα στην επόμενη, ή του περιεχομένου συνομιλιών, ή παρακολούθησης τμηματικών ερωτήσεων, και δυσκολία στην εύρεση κατάλληλων λέξεων, που συνυπάρχουν με συναισθηματική απάθεια και άγχος [211,217,222].

Αντίθετα οι Denburg και συν.(1994) ανέφεραν ότι η θεραπεία με πρεδνιζόνη σε δοσολογία 0,5 mg/Kg για 21 ημέρες σε 10 γυναίκες με ήπιο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο είχε βελτιωτική επίδραση στις συναισθηματικές και γνωστικές λειτουργίες [227]. Οι Keenan και συν. (1995,1996) μελέτησαν τις επιπτώσεις της θεραπείας με κορτιζόνη σε 25 ασθενείς με ρευματικές και αυτοάνοσες παθήσεις, ως προς τη δηλωτική μνήμη (λεκτική και μη λεκτική), την επαγωγική μνήμη, την προσοχή και το νοητικό πηλίκο, σε σύγκριση με ομάδα ασθενών με αντίστοιχες παθήσεις, που δεν ελάμβαναν κορτικοειδή. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς υπό θεραπεία με κορτικοειδή εκτελούσαν σημαντικά χειρότερα τις δοκιμασίες της μνήμης, χωρίς να βρεθεί κάποια συσχέτιση με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Στη νεότερη μελέτη, που χορήγησαν για σύντομο χρονικό διάστημα πρεδνιζόνη σε 7 ασθενείς και 7 μάρτυρες χρησιμοποιώντας τις ίδιες δοκιμασίες, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ακόμη και η βραχεία χορήγηση επηρέασε αρνητικά την εκτέλεση των δοκιμασιών της δηλωτικής μνήμης [228,229].

Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν στο ότι τα θεραπευτικά χορηγούμενα κορτικοειδή προκαλούν έκπτωση διαφόρων μορφών της μνήμης, κυρίως της δηλωτικής (και ειδικά στην ανάκληση) και ότι οι βλάβες αυτές είναι συνήθως αναστρέψιμες [230-235].

Η διακοπή της κορτικοειδικής θεραπείας μπορεί να συνοδευτεί από σημαντική κλινική συμπτωματολογία που χαρακτηρίζεται ως «σύνδρομο στεροειδικής έλλειψης». Τα συμπτώματα μπορεί να προκύψουν τόσο από πιθανή καταστολή του ΥΥΕ άξονα, που οδηγεί σε δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια, όσο και από πιθανή επιδείνωση της υποκείμενης πάθησης. Το ψυχιατρικό σύνδρομο στέρησης είναι πολύ πιο σπάνιο (0,25%) από τη στεροειδική ψύχωση και εκδηλώνεται με συναισθηματικές αλλαγές κυρίως με κατάθλιψη, μανιακά επεισόδια, παραλήρημα, άγχος και συμπτώματα ψύχωσης (κατατονία, σχιζοτυπική συμπεριφορά), ανορεξία, ναυτία, απώλεια βάρους κόπωση, αρθραλγίες. Η έκβαση συνήθως είναι καλή με σωστή υποστήριξη [236-240].

Δ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING

Λόγω της σπανιότητας του ενδογενούς συνδρόμου Cushing στην παιδική ηλικία, πολύ λίγες μελέτες αναφέρονται στις επιπτώσεις της ενδογενούς υπερκορτιζολαιμίας στην ψυχική κατάσταση και τις γνωστικές λειτουργίες.

Οι Weber και συν. (1995) μελέτησαν 12 παιδιά ηλικίας 7,6 -17,8 ετών με ενδογενές σύνδρομο Cushing και ανέφεραν συναισθηματική απάθεια [241]. Οι Merke και συν. (2005) εξέτασαν απεικονιστικά τον όγκο του εγκεφάλου και με διάφορες δοκιμασίες την ψυχολογική κατάσταση και τις γνωστικές λειτουργίες 11 παιδιών με ενδογενές σύνδρομο Cushing πριν από τη θεραπεία και 1 έτος μετά σε σύγκριση με 10 υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Πριν από τη θεραπεία διαπίστωσαν σημαντικά μικρότερο όγκο εγκεφάλου, με διεύρυνση των κοιλιών και μικρότερες αμυγδαλές, ενώ δεν υπήρχε διαφορά στο IQ μεταξύ των δύο ομάδων ούτε διαπιστώθηκε κάποια ψυχοπαθολογία. Αντίθετα παρά την αναστρέψιμη εγκεφαλική ατροφία 1 έτος μετά τη χειρουργική θεραπεία, τα παιδιά με σύνδρομο Cushing παρουσίασαν σημαντική μείωση στο IQ και μείωση στη σχολική απόδοση [242]. Οι Keil και συν. (2009) μελέτησαν τους ίδιους παράγοντες σε 40 παιδιά με σύνδρομο Cushing ηλικίας $13 \pm 3,2$ έτη, πριν και ένα έτος μετά τη θεραπεία, και διαπίστωσαν σημαντική ψυχοκοινωνική έκπτωση σε σύγκριση με φυσιολογικά παιδιά. Ακόμη και ένα έτος μετά τη θεραπεία, 67,4% των παιδιών ανέφεραν κούραση και 41% επηρεασμένη μνήμη και προσοχή. Στα μικρότερης ηλικίας παιδιά είναι πιθανότερες οι αρνητικές επιπτώσεις στη γνωσιακή λειτουργία [243].

Ε. ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΓΙΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (Ιατρογενές σύνδρομο Cushing)

Υπάρχει αρκετά μεγάλος αριθμός μελετών σε παιδιά, που λαμβάνουν εξωγενώς χρονίως κορτικοειδή για θεραπεία διαφόρων νοσημάτων, και αναφέρουν διαταραχές στο συναίσθημα και τη συμπεριφορά, και πολύ λιγότερες που αναφέρονται στις γνωστικές λειτουργίες. Η συχνότητα των -οφειλομένων στη χρόνια χορήγηση κορτικοειδών-ψυχοσυναισθηματικών αλλαγών κυμαίνεται στο 10-20% των ασθενών. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι συναισθηματική απάθεια, ευφορία, οξύθυμη συμπεριφορά, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη, άγχος, ανησυχία, απόσυρση, δυσκολίες ύπνου, επιθετική συμπεριφορά, διαταραχές μνήμης και συγκέντρωσης, πειστικός λόγος, και σε κάποια παιδιά μείωση του IQ. Σε ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις παρατηρούνται επίσης συμπτώματα ψύχωσης όπως φόβοι δίωξης, ακουστικές ψευδαισθήσεις και αυτοκτονικές/

αυτοκαταστροφικές τάσεις. Τα περισσότερα ψυχοκοινωνικά συμπτώματα βελτιώνονται μετά τη διακοπή της θεραπείας, αλλά μπορεί να παραμένουν κατάλοιπα φυσικής εξασθένησης και μειωμένης λειτουργικότητας. Η δεξαμεθαζόνη ενέχει υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών (6%-9%) από την πρεδνιζολόνη (1%- 6%), και συνήθως σοβαρές ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές εμφανίζονται σε ημερήσια δόση μεγαλύτερη των 40mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου κορτικοειδικού σκευάσματος. Γενικά, οι δυσμενείς επιδράσεις των κορτικοειδών είναι σοβαρότερες κατά τη χρόνια θεραπεία, αλλά και το παρήμερο σχήμα δεν θεωρείται ακίνδυνο για την εμφάνιση επιπλοκών [244-247]. Πιο κάτω αναφέρονται αναλυτικά ορισμένες σημαντικές μελέτες κατά χρονολογική σειρά.

Οι Bender και συν. (1988,1991) μελέτησαν 27 παιδιά 8 - 16 ετών με βαρύ βρογχικό άσθμα, που ελάμβαναν υψηλή (61,5 mg) και χαμηλή (3,3 mg) ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης. Στα παιδιά που ελάμβαναν την υψηλή δόση διαπίστωσαν περισσότερα συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους, και μειωμένη δυνατότητα εκτέλεσης των δοκιμασιών της μακρόχρονης λεκτικής μνήμης. Δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των παιδιών με την υψηλή και χαμηλή δόση ως προς την προσοχή, την παρορμητικότητα, την υπερδραστηριότητα, ή τον κινητικό έλεγχο. Η αλλαγή στη μνήμη και τη διάθεση δεν συσχετιζόταν με την υψηλή ή χαμηλή δόση, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης ή της πνευμονικής λειτουργίας. Οι αλλαγές ήταν γενικά ήπιες και δεν υπήρξαν ενδείξεις ψυχιατρικών διαταραχών [248,249].

Ο Satel (1990) σε μελέτη ανασκόπησης της βιβλιογραφίας αναφέρει ότι 25%-50% των παιδιών υπό χρόνια θεραπεία με κορτικοειδή έχουν συναισθηματικές και συμπεριφορικές διαταραχές, κυρίως κατάθλιψη [250]. Οι Spiegel και συν. (1992) περιέγραψαν ένα αγόρι 13 ετών με βαρύ βρογχικό άσθμα, το οποίο μετά από 6 μήνες θεραπεία με πρεδνιζόνη σε υψηλή δόση εκδήλωσε παράξενη συμπεριφορά με εξελισσόμενη διακύμανση της διάθεσης, παραισθήσεις, αποπροσανατολισμό στον τόπο και το χρόνο, και τελικά αδυναμία να αναγνωρίσει τους ανθρώπους της οικογένειας ή να ακολουθήσει απλές εντολές. Στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου φάνηκε εκσεσημασμένη γενικευμένη ατροφία [251]. Οι Nall και συν. (1992) μελέτησαν 19 παιδιά με βρογχικό άσθμα, στα οποία τους 3 μήνες πριν τη μελέτη χορηγούνταν βρογχοδιασταλτικά, αλλά όχι κορτικοειδή. Στα παιδιά αυτά χορηγήθηκε πρεδνιζόνη για 2 εβδομάδες και ελέγχθηκαν για τις σχολικές επιδόσεις τους πριν και μετά τη χορήγηση πρεδνιζόνης. Δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο αξιολογήσεων και τα συμπεράσματα ήταν ότι η βραχεία χορήγηση κορτικοειδών δεν αλλάζει τη συμπεριφορά στο σπίτι και στο σχολείο, ούτε τις βασικές σχολικές επιδόσεις τους [252]. Οι Findlay και συν (1998) περιέγραψαν 2 παιδιά 3,5 και 7

ετών, τα οποία εκδήλωσαν ιατρογενές σύνδρομο Cushing με ψυχιατρικές εκδηλώσεις (αποπροσανατολισμό, εκκεντρική συμπεριφορά, μη αναγνώριση των οικείων) κατά τη χορήγηση κορτικοειδών υπό τη μορφή ρινικών σταγόνων λόγω ρινίτιδας [253].

Οι Klein και συν. (1998) μελέτησαν 213 παιδιά με ρευματικές παθήσεις, που επί 4 έτη ελάμβαναν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ενδοφλεβίως. Από αυτά 22% παρουσίασαν επιπλοκές και 10% παρουσίασαν αλλαγές της συμπεριφοράς (ψύχωση, κατάθλιψη, ευφορία), ποσοστό όμοιο με των ενηλίκων. Αντίθετα τα παιδιά παρουσίασαν διακύμανση της διάθεσης, ευερεθιστότητα, υπερδραστηριότητα, διαταραχές στον ύπνο, και αποπροσανατολισμό, σε ποσοστό μεγαλύτερο από το αναφερόμενο στους ενήλικες. Ακόμη παρουσίασαν μη συμπεριφορικές διαταραχές όπως π.χ. κεφαλαλγία (5,2%), κοιλιακά άλγη (4,7%), κνησμό (4,2%), εμετό (3,8%), εξάνθημα (2,3%), ίλιγγο (1,5%), κόπωση (1%), και άλλα σωματικά προβλήματα [254]. Οι Kayani και συν. (2002) μελέτησαν 86 παιδιά (2 έως 16 ετών) με βρογχικό άσθμα, στα οποία για την αντιμετώπιση της κρίσης χορηγήθηκαν τυχαιοποιημένα per os κορτικοειδή σε δόση 1mg/kg ή 2mg/kg/ ημερησίως. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν τη διπλάσια δόση παρουσίασαν άγχος και επιθετική συμπεριφορά σε διπλάσιο ποσοστό από τους ασθενείς που έλαβαν τη χαμηλή δόση [255].

Οι Hochhauser και συν. (2005) περιέγραψαν 4 παιδιά με λεμφοβλαστική λευχαιμία (ηλικίας 3-15 ετών), τα οποία 3-4 ημέρες μετά τη χορήγηση κάθε θεραπευτικής συνεδρίας με κορτικοειδή παρουσίαζαν σοβαρές συναισθηματικές διακυμάνσεις, εριστικότητα, ξεσπάσματα θυμού, άγχος, σωματική και λεκτική επιθετικότητα, αρνητική και εκτός ελέγχου συμπεριφορά, αύξηση της όρεξης, αυτοκαταστροφικότητα, τάσεις φυγής, μείωση της δραστηριότητας, τα οποία διαρκούσαν μια εβδομάδα περίπου μετά τη διακοπή του φαρμάκου [247]. Οι Wolkowitz και συν. (2007) περιέγραψαν έναν ασθενή 10 ετών, που έλαβε κορτικοειδή επί 5 εβδομάδες λόγω ασθματικής κρίσης και παρουσίασε σημαντική έκπτωση των σχολικών επιδόσεων σε σύγκριση με την περίοδο πριν τη θεραπεία, και μείωση του IQ. Οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες κατά τον περιοδικό έλεγχο αποκάλυψαν σφαιρικά γνωστικά ελλείμματα με σημαντική δυσλειτουργία του ιππόκαμπου και του προμετωπιαίου φλοιού. Τρία έτη μετά τη διακοπή της θεραπείας με κορτικοειδή, ο ασθενής παρουσίασε βαθμιαία, -αλλά όχι πλήρη- αποκατάσταση των γνωστικών ελλειμμάτων. Ο όγκος του ιπποκάμπου ήταν κατά 19.5% μικρότερος από αυτόν του δίδυμου αδελφού του [256].

Οι Tavassoli και συν. (2008) περιέγραψαν τις ψυχιατρικές και συμπεριφορικές επιπλοκές της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, που χορηγήθηκε για διάφορες ενδείξεις (βρογχικό άσθμα, νεφρωσικό σύνδρομο, λευχαιμία) σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών στη Γαλλία την περίοδο 1985-2007, όπως δηλώθηκαν και καταγράφηκαν. Μεταξύ 455 σχετικών αναφορών σε ενήλικες και παιδιά, οι 95 (20,9%) αφορούσαν ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών, και συνολικά καταγράφηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς 136 επιπλοκές. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 5,9 έτη, και 57 άτομα ήταν μικρότερα των 6 ετών. Οι συχνότερες επιπλοκές ήταν αναστάτωση (43,4%), διέγερση, διαταραχές του ύπνου (18,4%), συμπτώματα ψύχωσης (8,1%), μανιακά συμπτώματα (8,1%), διανοητικές διαταραχές (6,6%), διατροφικές διαταραχές (5,9%) και σύγχυση (5,9%). Επιπλοκές αναφέρθηκαν συχνότερα στην *per os* χορήγηση, αλλά και μετά από ενδοφλέβια ή εισπνεόμενη χρήση. Σε 75% των περιπτώσεων ο χρόνος εκδήλωσης ήταν μικρότερος των 7 ημερών από την έναρξη της θεραπείας. Η πλειοψηφία των επιπλοκών (86,3%) απέδραμε εντελώς μετά από την διακοπή του φαρμάκου. Τα γλυκοκορτικοειδή, που συχνότερα αναφέρθηκαν στις επιπλοκές, ήταν η μεταμεθαζόνη, η πρεδνιζολόνη και η πρεδνιζόνη [257].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

Η χρόνια νόσος θεωρείται ότι ασκεί δυσμενείς επιδράσεις στην ομαλή αναπτυξιακή πορεία και λειτουργικότητα της παιδικής ηλικίας. Οι χρόνιες παθήσεις, η αναπηρία, και τα ψυχολογικά προβλήματα έχουν τύχει μεγάλης προσοχής στη σύγχρονη παιδιατρική πρακτική. Πολλές ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των χρόνιων νοσημάτων και των διανοητικών λειτουργιών και προβλημάτων προσαρμογής στο σπίτι, στο σχολείο και στην επαφή με συνομηλίκους. Από ευρείες επιδημιολογικές έρευνες σε χρονίως πάσχοντα παιδιά σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες αντίστοιχων δημογραφικών χαρακτηριστικών έχουν διαπιστωθεί τα εξής: Η χρονιότητα όταν συνυπάρχει με αναπηρία τριπλασιάζει το κίνδυνο ψυχιατρικών διαταραχών (συναισθήματος συμπεριφοράς, προσοχής υπερκινητικότητα, και κατάθλιψη/άγχος), και προδιαθέτει σε προβλήματα συμπεριφοράς (συγκρούσεις με συνομηλίκους, απόσυρση). Σε χρόνια νοσήματα χωρίς αναπηρία, ο κίνδυνος μειώνεται κατά το ήμισυ και ελαχιστοποιείται όσον αφορά τα προβλήματα συμπεριφοράς. Άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών είναι η απουσία του βιολογικού γονέα, το αρρεν φύλο, το χαμηλό οικογενειακό εισόδημα, το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας και η νεαρή ηλικία της μητέρας κατά τον τοκετό [258-260].

Ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ψυχοκοινωνικών προβλημάτων στα παιδιά με χρόνιες παθήσεις εκτιμώνται η βαρύτητα και η διάρκεια της νόσου, η λειτουργική μειονεξία, ο φόβος του πόνου λόγω διαφόρων διαγνωστικών ή θεραπευτικών επεμβάσεων, η βίωση του στρες, η μητρική κατάθλιψη και καταπόνηση, τα αρνητικά γεγονότα της ζωής και η έλλειψη υποστήριξης από το περιβάλλον της οικογένειας, της γειτονιάς και του σχολείου. Υπάρχουν εντούτοις διαπιστωμένοι παράγοντες που μπορούν όχι μόνο να προστατεύσουν τα παιδιά από τον κίνδυνο της διανοητικής διαταραχής, αλλά και να τα βοηθήσουν να χειριστούν τις καταστάσεις της χρόνιας σωματικής μειονεξίας, να αναπτυχθούν και να προοδεύσουν καθώς μεγαλώνουν. Τέτοιοι παράγοντες θεωρούνται η λειτουργική οικογένεια, η σωστή οικογενειακή δομή, η ικανότητα διαχείρισης καταστάσεων, η μητρική εργασία, η κοινωνική υποστήριξη, οι αντιλήψεις των παιδιών και η σωστή διαχείριση της ασθένειας [261,262].

Η Λιακοπούλου (1994) αναφέρει ότι «τα παιδιά με χρόνιο νόσημα παρουσιάζουν ψυχιατρικά προβλήματα 2-3 φορές συχνότερα από τα αντίστοιχης ηλικίας υγιή παιδιά, κατά την πρώτη παιδική ηλικία. Κυρίως επηρεάζεται η επίδοση στο σχολείο, ενώ στα μεγαλύτερα η κοινωνική προσαρμογή. Πολλά παιδιά, ιδιαίτερα στη χώρα μας, αναπτύσσουν μειωμένη αυτοεκτίμηση και κρατούν μυστική την ασθένειά τους. Η αντίδραση των γονέων επίσης

επηρεάζεται από το είδος της ασθένειας, από την προσωπικότητά τους, τη μεταξύ τους σχέση και την ύπαρξη κοινωνικού και υποστηρικτικού δικτύου. Παράλληλα επηρεάζονται ψυχολογικά και τα αδέρφια εξ αιτίας της παραμέλησης που υφίστανται, της μείωσης των κοινωνικών σχέσεων της οικογένειας ή/και της οικονομικής δυνατότητάς της. Η πρόληψη της επέκτασης των ψυχολογικών διαταραχών είναι δυνατή και πρέπει να επιτυγχάνεται όχι μόνο μέσω της ευαισθητοποίησης των γονέων και του ιατρικού προσωπικού, αλλά και του σχολείου και –οπωσδήποτε- του κράτους» [263]. Οι Βουρδαμπά και συν. (1999) αναφέρουν ότι κάθε παιδί υιοθετεί διαφορετικούς τρόπους να προσαρμοστεί στην αρρώστια του και να αντιμετωπίσει τις συνέπειες. Κατά ανάλογο τρόπο η οικογένεια και κάθε μέλος της χωριστά προσπαθεί να αντιμετωπίσει την ασθένεια και να στηρίξει το παιδί χρησιμοποιώντας μεθόδους που ταιριάζουν στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της. Προστατευτικοί παράγοντες αναφέρονται οι ενδοπροσωπικοί (προσωπικότητα και ιδιοσυγκρασία), οι αντιδράσεις της οικογένειας οι οποίες δεν διαφέρουν μόνο μεταξύ των οικογενειών αλλά και στο εσωτερικό της ίδιας της οικογένειας, η δυνατότητα ανοιχτής επικοινωνίας, οι ισχυροί οικογενειακοί δεσμοί, οι ρόλοι των μελών και η ύπαρξη υποστηρικτικού δικτύου [264].

Η Immelt (2006) υποστηρίζει ότι το μοντέλο της σφαιρικής αξίας του εαυτού (Global Self-Worth Model) μπορεί να παρέχει θετική προσαρμοστική εξέλιξη σε παιδιά με χρόνια νοσήματα εάν βασιστούν στις δυνατότητές τους, αν τοποθετηθούν θετικά στις διάφορες πτυχές του εαυτού τους, και αν έχουν τη μητρική υποστήριξη. Η συγγραφέας βασισμένη στο ανωτέρω θεωρητικό πλαίσιο ερεύνησε τους παράγοντες που συνδέθηκαν με την ψυχολογική προσαρμογή 190 παιδιών ηλικίας 7-11 ετών σε τέσσερες χρόνιες ασθένειες: σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, επίμονο βρογχικό άσθμα, κυστική ινώδη νόσο και δρεπανοκυτταρική αναιμία. Στη μελέτη αυτή αποκλείστηκαν παιδιά με παθήσεις χαμηλής προσαρμοστικής ικανότητας (με προβλήματα όρασης, νευρολογικά, αναπτυξιακά, κινητικά, νοητικά προβλήματα, κ.α.). Τα παιδιά παρουσίαζαν καλή προσαρμογή στη νόσο τους όταν σημείωναν υψηλή βαθμολογία στους προστατευτικούς παράγοντες (υψηλή μητρική υποστήριξη, καλή διαχείριση της στεναχώριας από τη μητέρα και το οικογενειακό περιβάλλον) και υψηλή αυτοεκτίμηση. Οι δημογραφικές μεταβλητές που θεωρούνται ότι συμβάλλουν στη θετική ψυχολογική προσαρμογή ήταν υψηλές σε αυτή τη μελέτη [υψηλή μέση εκπαίδευση των μητέρων, ο τύπος της οικογένειας (το 50% ήταν και με τους δύο γονείς), το 70% των μητέρων είχαν εργασία, και μόνο το 12% έπαιρναν προνοιακά επιδόματα][262]. Είναι προφανές από τα παραπάνω ότι ενδείκνυται να υπάρχει υποστήριξη από ψυχολόγους και ειδικούς νοσηλευτές, στις οικογένειες των παιδιών με χρόνια πάθηση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: ΕΝΑ ΧΡΟΝΙΟ ΝΟΣΗΜΑ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΣΥΝΗΘΩΣ ΚΟΡΤΙΚΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ

Μελέτες αναφερόμενες στην ψυχική κατάσταση και τη συμπεριφορά παιδιών με νεφρωσικό σύνδρομο

Το ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ) είναι πάθηση της παιδικής ηλικίας με επίπτωση 16/100.000 παιδιά κάτω των 16 ετών, και χαρακτηρίζεται συνήθως ως νόσημα με καλή πρόγνωση. Εντούτοις, 40% - 50% των παιδιών παρουσιάζουν υποτροπές και πολλά είναι χρονίως εξαρτώμενα από τα στεροειδή. Τα παιδιά με ΝΣ είναι χρονίως πάσχοντα και επομένως ευάλωτα στα προβλήματα συναισθήματος και συμπεριφοράς της χρόνιας νόσου, αλλά και της χρόνιας χορήγησης κορτικοειδών. Παρά τον αρκετό αριθμό μελετών του συναισθήματος και της συμπεριφοράς παιδιών με ΝΣ δεν έχει δοθεί απάντηση αν τα υπάρχοντα προβλήματα σχετίζονται με την ίδια τη νόσο ή την κορτικοειδική θεραπεία. Φαρμακοκινητικές μελέτες παιδιών με ΝΣ έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα αδέσμευτης (ελεύθερης) πρεδνιζολόνης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια περιόδων υπολευκωματιναιμίας, οπότε σε περιόδους υποτροπής θεωρείται ότι τα παιδιά αυτά είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε σοβαρές διαταραχές συμπεριφοράς, που αποδίδονται σε αυξημένη δράση της πρεδνιζολόνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα [265,266].

Οι Vance και συν. (1980) μελέτησαν 36 οικογένειες και 79 αδέρφια παιδιών με ΝΣ ως προς την πιθανότητα ανάπτυξης ψυχοπαθολογίας στους γονείς και στα αδέρφια, σε σύγκριση με 79 παιδιά από οικογένειες χωρίς άτομα με χρόνια νόσημα, χρησιμοποιώντας συνεντεύξεις και δοκιμασίες ψυχολογικής εκτίμησης, που συμπληρώθηκαν από γονείς και από δασκάλους. Αν και οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ήταν λίγες, οι γονείς και τα αδέρφια των παιδιών με ΝΣ ήταν περισσότερο ευάλωτοι. Οι γονείς των παιδιών με ΝΣ αρνήθηκαν την ύπαρξη στρεσογόνων γεγονότων, και τα αδέρφια παρουσίασαν μικρότερο βαθμό κοινωνικής εμπιστοσύνης και αυτοαποδοχής, που ερμηνεύονται εν μέρει ως άρνηση της κατάστασης, μηχανισμός αρκετά συχνός σε αυτές τις περιπτώσεις. Τα αδέρφια παρουσίαζαν επίσης λιγότερη διεκδικητικότητα και μικρότερη σχολική απόδοση [267]. Οι ίδιοι συγγραφείς (1983) μελέτησαν τα προβλήματα συναισθήματος και συμπεριφοράς σε 44 παιδιά με ΝΣ σε σύγκριση με ομάδα υγιών παιδιών υψηλότερου όμως κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, και δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Τα παιδιά με ΝΣ παρουσίασαν μειωμένη κοινωνική επαφή με άλλα άτομα και με τους συνομηλίκους τους και μειωμένη αυτοεκτίμηση. Στη μελέτη αυτή συμπεραίνεται ότι τα παιδιά με ΝΣ αντιμετωπίζουν γενικά καλά το στρες, που προκύπτει από τη χρόνια πάθηση, καθώς οι «ψυχολογικές διαταραχές ήταν λιγότερες από ό,τι είχε βρεθεί σε

προηγούμενες μελέτες». Εντούτοις οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι τα ψυχολογικά προβλήματα μπορεί να υποκρύπτονταν και οι επιπτώσεις ίσως να γίνονταν αντιληπτές αρκετό χρόνο αργότερα. Φάνηκε ακόμη ότι η ψυχολογική προσαρμογή κατά τη διάρκεια της νόσου μπορεί να επηρεάζεται από τη σοβαρότητα και τον τύπο της πάθησης, από την ηλικία εκδήλωσης, από την αρχική αντίδραση των γονιών και των παιδιών στη διάγνωση, τη στάση των γιατρών και της κοινότητας, αλλά όλα αυτά είναι λιγότερο σημαντικά από την επίδραση του περιβάλλοντος της οικογένειας και του σχολείου. Τα παιδιά αυτά φάνηκε να έχουν φυσιολογική συναισθηματική υγεία και σχολική απόδοση παρά τη χρονιότητα της πάθησης σε σύγκριση με την πλεονεκτική θέση της ομάδας των μαρτύρων [268].

Οι Mehta και συν.(1995) μελέτησαν τις προσαρμοστικές ικανότητες, τα προβλήματα συμπεριφοράς και τα ψυχοκοινωνικά χαρακτηριστικά των μητέρων 70 παιδιών με ΝΣ ηλικίας 4 - 14 ετών, σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα 46 υγιών παιδιών και των μητέρων τους. Αναφέρουν ότι τα παιδιά με ΝΣ παρουσίασαν χαρακτηριστικά κατάθλιψης, υπερκινητικότητας και επιθετικής συμπεριφοράς, αυξημένα σωματικά συμπτώματα, κοινωνική απόσυρση και κακή σχολική απόδοση, χωρίς όμως αυτά τα προβλήματα να παρεμποδίζουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Μόνο σε 7 από τα 70 παιδιά χρειάστηκε ψυχολογική παρέμβαση, και τα αγόρια ήταν πιο υπερκινητικά και με πιο επιθετική συμπεριφορά απ' ότι τα κορίτσια. Οι διαταραχές των παιδιών με ΝΣ συσχετίστηκαν θετικά με το βαθμό ανησυχίας των μητέρων τους [269].

Οι Soliday και συν. δημοσίευσαν την περίοδο 1999-2002 σειρά μελετών αναφερόμενων στις διαταραχές συμπεριφοράς παιδιών με διάφορα νεφρολογικά προβλήματα. Το 1999 μελέτησαν τις αλλαγές συμπεριφοράς 10 παιδιών με ΝΣ χρησιμοποιώντας το Child Behaviour Check List (CBCL –βλέπε Ειδικό Μέρος – Ασθενείς και Μέθοδοι) τόσο στην αρχή της νόσου όσο και σε υποτροπή κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων πρεδνιζόνης, και βρήκαν ότι οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της υποτροπής έχουν σημαντικά αυξημένα προβλήματα συμπεριφοράς [270]. Το 2000 μελέτησαν το οικογενειακό περιβάλλον, το επίπεδο του γονικού στρες και τα προβλήματα συμπεριφοράς 41 παιδιών με νεφρολογικά προβλήματα (νεφρωσικό σύνδρομο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και μεταμόσχευση νεφρού) σε σύγκριση με 34 υγιή παιδιά συγκρίσιμων δημογραφικών χαρακτηριστικών. Η μέση βαθμολογία της οικογενειακής λειτουργικότητας και του γονικού στρες στις δύο ομάδες ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι οι μεταβλητές του οικογενειακού περιβάλλοντος και το γονικό στρες παίζουν καθοριστικό ρόλο στη συμπεριφορά τόσο των άρρωστων όσο και των υγιών παιδιών, και φαίνεται ότι το οικογενειακό περιβάλλον έχει την ικανότητα να ουδετεροποιεί το στρες, που προκαλείται

από την ασθένεια [271]. Σε μελέτη των ίδιων ερευνητών (2001) η χαμηλότερη οικογενειακή συνοχή συσχετίστηκε με αυξημένο αριθμό εισαγωγών στο νοσοκομείο, και οι συχνές οικογενειακές συγκρούσεις με περισσότερα προβλήματα εξωτερίκευσης και συχνότερη χρήση φαρμάκων [272]. Σε άλλη μελέτη τους (2002) αναφέρουν ότι τα παιδιά με ΝΣ που ανήκαν σε μη παραδοσιακές οικογένειες (δηλαδή με τους δύο γονείς) είχαν τριπλάσιο αριθμό υποτροπών από τα παιδιά με ΝΣ που ανήκαν σε παραδοσιακές οικογένειες [273].

Οι Hall και συν.(2003) μελέτησαν τη συχνότητα και τη βαρύτητα των αλλαγών συμπεριφοράς σε 12 παιδιά (3–8 ετών), που νοσηλεύονταν με ΝΣ, κατά τη διάγνωση και μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης υψηλών δόσεων κορτικοειδών, σε σύγκριση με 12 παιδιά αντίστοιχης ηλικίας, που νοσηλεύονταν στο ίδιο νοσοκομείο για ελαφρές παθήσεις χωρίς θεραπεία με κορτικοειδή. Στα αποτελέσματα αναφέρεται στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στη βαθμολόγηση των συνολικών προβλημάτων συμπεριφοράς στη κλίμακα CBCL των παιδιών με ΝΣ σε σύγκριση με τους μάρτυρες, όσο και στα προβλήματα εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης. Ιδιαίτερα επηρεασμένα ήταν τα προβλήματα της προσοχής και της επιθετικής συμπεριφοράς. Ακόμη 4 από τους 12 ασθενείς με ΝΣ (33%), εκτός των συμπτωμάτων εσωτερίκευσης και της επιθετικότητας, ανέπτυξαν συμπεριφορικά προβλήματα κλινικής βαρύτητας, που απαιτούσαν ειδική ψυχολογική/ ψυχιατρική αντιμετώπιση, ενώ κανένα από τα παιδιά της ομάδας ελέγχου δεν είχε παρόμοια συμπτωματολογία. Ένας ασθενής ανέπτυξε παραβατική συμπεριφορά, ένας παρουσίασε άγχος/κατάθλιψη, και ένας εκδήλωσε κοινωνικά προβλήματα και απόσυρση. Οι 2 από τους 4 ασθενείς είχαν οριακά προβλήματα κατά τη διάγνωση, και στην πορεία τα προβλήματά τους επιδεινώθηκαν [274].

Οι Ruth και συν.(2004) μελέτησαν την ποιότητα ζωής και την ψυχολογική προσαρμογή στη νόσο 44 οικογενειών και 45 ασθενών με κορτικοεξαρτώμενο ΝΣ ηλικίας 3,4-19,8 ετών σε μέσο χρόνο 5,9 έτη από τη διάγνωση, σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα υγιών ατόμων. Οι γονείς εκτίμησαν την ποιότητα ζωής των παιδιών τους πολύ λιγότερο αισιόδοξα από ό,τι τα ίδια τα παιδιά, ενώ οι ασθενείς ανέφεραν μη επηρεασμένη την ποιότητα ζωής τους σε όλες τις παραμέτρους, εκτός της κοινωνικής λειτουργικότητας, που ανέφεραν ότι ήταν επηρεασμένη. Οι γονείς ανέφεραν σημαντικά επηρεασμένη την κινητική, γνωσιακή, κοινωνική, και συνολική συναισθηματική λειτουργικότητα των παιδιών τους. Η ψυχολογική και συμπεριφορική προσαρμογή στο σχολείο εκφράστηκε ως παθολογική τόσο από τους γονείς όσο και από τους δασκάλους. Αν και η σωματική κατάσταση αναφέρθηκε ως μη επηρεασμένη, η μειωμένη κοινωνική λειτουργικότητα με τα μέλη της οικογένειας και τους συνομηλίκους, επηρέαζε αρνητικά την ποιότητα ζωής στους ασθενείς με ΝΣ. Τα

συμπεράσματα της μελέτης έδειξαν ότι τόσο οι σχετικές με την ασθένεια μεταβλητές (εξάρτηση από τα στεροειδή, άλλη θεραπεία, κ.λπ.) όσο και το οικογενειακό κλίμα (ειδικά το αυξημένο ψυχικό στρες των μητέρων) είχαν δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής και την ψυχοκοινωνική προσαρμογή των παιδιών με ΝΣ [275].

Οι Hernandez R. PJ και συν. (2007) μελέτησαν την επιρροή διαφόρων μεταβλητών στην ανάπτυξη ψυχοπαθολογίας σε 23 παιδιά με ΝΣ σε σύγκριση με 38 υγιείς μάρτυρες, χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). Οι ερευνητές αναφέρουν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν περισσότερα ψυχολογικά και συναισθηματικά προβλήματα και περισσότερα προβλήματα συναναστροφής με τους συνομηλίκους, που συσχετίστηκαν θετικά με τη διάρκεια της ασθένειας [276]. Οι Slickers και συν. (2007) μελέτησαν τις γνωστικές λειτουργίες σε 29 παιδιά και εφήβους 7-19 ετών με χρόνιες παθήσεις των νεφρών και διαπίστωσαν θετική συσχέτιση της βαρύτητας της πάθησης με χαμηλό νοητικό πηλίκο και χαμηλές μνημονικές λειτουργίες. Οι μνημονικές λειτουργίες ήταν χειρότερες στα παιδιά με μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου, και το νοητικό πηλίκο ήταν χαμηλότερο στα παιδιά που η νεφρική πάθηση άρχισε σε μικρότερη ηλικία. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι η βαρύτητα της νόσου, η μεγαλύτερη διάρκειά της, και η νεότερη ηλικία νόσησης αποτελούν παράγοντες ανάπτυξης νευρογνωστικών μειονεξιών [277].

Οι Guha και συν (2009) μελέτησαν τη συμπεριφορά 50 παιδιών με ΝΣ, εκ των οποίων τα 33 ήταν υπό θεραπεία με χαμηλή δόση κορτικοειδών, σε σύγκριση με 51 υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας χρησιμοποιώντας την κλίμακα Developmental Psychopathology Checklist (DPCL), καθώς και τη σχέση μεταξύ κοινωνικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών και χαρακτηριστικών της πάθησης και της θεραπείας. Διαταραχές της συμπεριφοράς παρατηρήθηκαν σε 68% των παιδιών με ΝΣ, και σε 21,6% της ομάδας ελέγχου. Τα συμπτώματα ήταν υπερκινητικότητα σε 32% (έναντι 11,8% της ομάδας ελέγχου), προβλήματα στις κοινωνικές επαφές σε 8%, μαθησιακές δυσκολίες σε 6%, και σημεία συμβατά με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή σε 22%. Οι διαταραχές συμπεριφοράς συσχετίστηκαν θετικά με τη συχνότητα των ετήσιων υποτροπών και οριακά με τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Η ηλικία του παιδιού, το φύλο του, η ηλικία εκδήλωσης της πάθησης, και η λήψη κορτικοστεροειδών δεν φάνηκαν να συσχετίζονται με την παρουσία προβλημάτων συμπεριφοράς. Χαρακτηριστικό στη μελέτη αυτή, που προήρχετο από την Ινδία ήταν το ότι μόνο 50% των παιδιών με ΝΣ παρακολουθούσαν σχολείο, γεγονός που συσχετίστηκε με το χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των οικογενειών [278].

Οι **Mishra** και συν. (2010) σε μια προοπτική μελέτη μελέτησαν τις αλλαγές συμπεριφοράς 131 παιδιών με κορτικοεξαρτώμενο ΝΣ, σε σύγκριση με 50 υγιή παιδιά αντίστοιχων χαρακτηριστικών. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε υποομάδες ως προς την ηλικία (1,5-5 και 6-15 ετών) και ως προς την κατάσταση της υγείας τους (πρώτη εκδήλωση της νόσου, πριν και μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με πρεδνιζολόνη, σπάνιες ή συχνές υποτροπές και στεροειδοεξαρτώμενα ή μη). Χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα CBCL για την εκτίμηση των ατομικών συμπεριφορών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όλες οι ηλικιακές ομάδες των ασθενών με ΝΣ είχαν σημαντικά υψηλή βαθμολόγηση στις μέσες διαταραχές συμπεριφοράς εκτός από την κατηγορία «κοινωνικά προβλήματα». Οι διαταραχές συσχετίστηκαν θετικά με τη διάρκεια και τη βαρύτητα της ασθένειας και τη θεραπεία. Ακόμη και πριν από τη διάγνωση της νόσου και πριν από την χορήγηση θεραπείας, τα σωματικά προβλήματα και η συμπεριφορά απόσυρσης ήταν παρούσες, δείχνοντας ότι η νόσος καθαυτή μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές της συμπεριφοράς. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με πρεδνιζολόνη τα προβλήματα εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης επιδεινώθηκαν σημαντικά, με αύξηση της συναισθηματικής αστάθειας και της επιθετικής συμπεριφοράς, ενώ μεγαλύτερη επιδείνωση παρατηρήθηκε στα παιδιά με τις συχνές υποτροπές ή την εξάρτηση από τα στεροειδή. Τα ευρήματα αυτά συσχετίστηκαν με τη συνολική δόση πρεδνιζολόνης και στις δύο ομάδες [279]. Οι Gerson και συν. (2010) διερεύνησαν τους παράγοντες / μεταβλητές, που επηρέασαν αρνητικά την ποιότητα ζωής 402 παιδιών ηλικίας 2-16 ετών με ήπιες έως μέτριας βαρύτητας χρόνιες νεφρικές παθήσεις σε σύγκριση με υγιή παιδιά χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο Pediatric Inventory of Quality of Life Core Scales (PedsQL). Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα παιδιά με χρόνια νεφρική πάθηση είχαν σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία στη σωματική, σχολική, συναισθηματική, και κοινωνική λειτουργικότητα σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά. Καλύτερη ποιότητα ζωής είχαν τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν καλύτερη εκπαίδευση, τα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας, και εκείνα με μεγαλύτερη διάρκεια νόσησης. Το χαμηλό ανάστημα συσχετίστηκε με χαμηλή σωματική λειτουργικότητα, ενώ η βαρύτητα της νόσου δεν συσχετίστηκε με διαταραχή στην ποιότητα ζωής. Η μεγαλύτερη διάρκεια νόσησης και η μεγαλύτερη ηλικία των παιδιών συσχετίστηκε με υψηλότερη βαθμολογία στις ανωτέρω μεταβλητές [280].

Οι Marciano και συν.(2011) διερεύνησαν τις διαταραχές συμπεριφοράς και την ποιότητα ζωής σε 136 παιδιά με χρόνιες νεφρικές παθήσεις σε σύγκριση με ομάδα υγιών μαρτύρων αντίστοιχου φύλου και ηλικίας. Οι ερευνητές αναφέρουν σημαντική έκπτωση της ποιότητας ζωής και συχνότερες συμπεριφορικές και συναισθηματικές διαταραχές στους ασθενείς. Οι συμπεριφορικές και συναισθηματικές διαταραχές είχαν ισχυρή συσχέτιση με

την επηρεασμένη ποιότητα ζωής σύμφωνα με τις εκτιμήσεις των παιδιών και των γονιών τους [281].

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι τα παιδιά με ΝΣ παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν αλλαγές συμπεριφοράς εξωτερικευμένου τύπου (κοινωνική δυσπροσαρμογή στο σπίτι ή στο σχολείο, δυσκολία στη συναναστροφή με συνομηλίκους, επιθετικότητα) ή/και εσωτερικευμένου τύπου (άγχος, κατάθλιψη, απόσυρση). Οι διαταραχές αυτές συνήθως επιτείνονται κατά τις υποτροπές και μπορεί να χρειαστούν ψυχιατρική αντιμετώπιση, και φαίνεται να σχετίζονται με τη διάρκεια της πάθησης, τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, καθώς και με μεταβλητές του οικογενειακού περιβάλλοντος και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες.

III ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι ευρέως γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι τόσο η ενδογενής υπερκορτιζολαιμία (σύνδρομο Cushing) όσο και τα εξωγενώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή μπορούν να προκαλέσουν διάφορες διαταραχές στις ψυχικές λειτουργίες του ατόμου. Οι ενήλικοι ασθενείς με σύνδρομο Cushing κατά τη φάση της υπερκορτιζολαιμίας παρουσιάζουν συνήθως κατάθλιψη και διαταραχές της μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών [190,196], ενώ έχει αναφερθεί σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης και της συγκέντρωσης της προσοχής μετά τη θεραπεία και τη διόρθωση της υπερκορτιζολαιμίας [184,186,191,194,207]. Επιπλέον, διαταραχές της μνήμης και άλλων γνωστικών λειτουργιών έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή για διάφορα υποκείμενα νοσήματα [158, 163, 229, 282,283]. Παρότι στην παιδιατρική τα κορτικοειδή χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία διαφόρων νοσημάτων, οι μελέτες που αφορούν διαταραχές του ψυχικών και των γνωστικών λειτουργιών σε παιδιά υπό χρόνια θεραπεία με κορτιζόνη είναι λίγες και με πολύ μικρούς αριθμούς ασθενών ώστε να υπάρξουν ασφαλή συμπεράσματα [244-257].

Το νεφρωσικό σύνδρομο -κορτικοεξαρτώμενο ή μη- είναι παιδιατρικό νόσημα, που απαιτεί υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών για μακρά χρονική περίοδο, ώστε να επιτευχθεί ύφεση και αποτροπή υποτροπών. Υπάρχει μικρός αριθμός μελετών, που αναφέρονται στις επιπτώσεις της θεραπείας με κορτικοειδή στη συμπεριφορά παιδιών με νεφρωσικό σύνδρομο. Από τις μελέτες αυτές δεν διευκρινίζεται αν οι διαταραχές της συμπεριφοράς είναι αποτέλεσμα των κορτικοειδών ή του ίδιου του χρόνιου νοσήματος, και επίσης δεν έχουν ιδιαίτερα ασχοληθεί με τις γνωστικές λειτουργίες [266-279].

B. ΣΚΟΠΟΣ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία μελετήσαμε το συναίσθημα, τη συμπεριφορά και τις γνωστικές λειτουργίες 41 ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο (ΝΣ) υπό χρόνια θεραπεία με κορτικοειδή και 42 υγιών μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, σε μια προσπάθεια

διερεύνησης των επιδράσεων της χρόνιας θεραπείας με κορτικοειδή σε σχέση με αυτές του χρόνιου νοσήματος.

Γ.ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

41 παιδιά με ΝΣ (23 αγόρια, 18 κορίτσια, ηλικίας 4,4-15,2 ετών) και 42 υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου (20 αγόρια, 22 κορίτσια, ηλικίας 4,1- 13,4 ετών) έλαβαν μέρος στη μελέτη. Η διάγνωση του ΝΣ είχε γίνει σε όλους τους ασθενείς στις Παιδιατρικές Κλινικές των Νοσοκομείων Παιδών «Η Αγία Σοφία» και «Π. & Α. Κυριακού». Όλοι οι ασθενείς μετά τη διάγνωση παρακολουθούνταν συστηματικά σε εξωτερική βάση ανά τακτά χρονικά διαστήματα στα Παιδιατρικά Νεφρολογικά Τμήματα των δύο Νοσοκομείων Παιδών και ήταν υπό θεραπεία με κορτικοειδή επί τουλάχιστον 4 μήνες πριν από την είσοδό τους στη μελέτη. Η ομάδα των μαρτύρων αποτελούνταν από υγιή παιδιά, που είχαν προσέλθει στη Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη της Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο Παιδών « Η Αγία Σοφία» για προληπτικό έλεγχο ανάπτυξης. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή και την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας των Νοσοκομείων Παιδών «Η Αγία Σοφία» και «Π.& Α. Κυριακού», και όλοι οι γονείς παρέιχαν γραπτή συγκατάθεση μετά λεπτομερή ενημέρωση πριν από την συμμετοχή των παιδιών τους στη μελέτη.

ΜΕΘΟΔΟΙ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η διάγνωση του ΝΣ έγινε σύμφωνα με τον ορισμό της «International Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC)» [284,285]. Ως υποτροπή θεωρήθηκε επιμένουσα πρωτεϊνουρία (Albustix > 2+) για περισσότερες από 3 διαδοχικές ημέρες. Οι ασθενείς με συχνές υποτροπές (frequent relapsers) καθορίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια του ISKDC (> 2 υποτροπές στους αρχικούς 6 μήνες μετά τη διάγνωση ή > 4 ετησίως κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης) [286]. Η εξάρτηση από τα κορτικοειδή (κορτικοεξαρτώμενο ΝΣ) ορίστηκε σύμφωνα με το «Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrologie» (τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τη διάρκεια παρήμερης θεραπείας με πρεδνιζόνη ή μέσα σε

2 εβδομάδες από τη διακοπή) [287]. Η πάθηση χαρακτηρίστηκε ως ήπια (<2 υποτροπές ετησίως χωρίς άλλη θεραπεία εκτός από γλυκοκορτικοειδή), μέτρια (2-4 υποτροπές ετησίως με ταυτόχρονη χορήγηση και άλλων φαρμάκων) ή βαριά (>4 υποτροπές ανά έτος με ή χωρίς χορήγηση και άλλων φαρμάκων).

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες είχαν ενημερωθεί για τη μελέτη και προσήλθαν σε προγραμματισμένα ραντεβού αξιολόγησης. Οι νεφρολόγοι παρείχαν το φάκελο των ασθενών με το λεπτομερές ιστορικό. Την προγραμματισθείσα ημέρα τόσο στους ασθενείς όσο και στους υγιείς μάρτυρες ελήφθη λεπτομερές ιστορικό και έγινε κλινική εξέταση. Οι ασθενείς και οι γονείς τους ρωτήθηκαν λεπτομερώς για τα χαρακτηριστικά της νόσου, τα λαμβανόμενα φάρμακα και τις ακριβείς δόσεις, τις περιόδους ύφεσης και τον αριθμό των υποτροπών, και το σκεύασμα και την ακριβή δόση κορτικοειδούς, που ελάμβανε το παιδί κατά την ημέρα της εξέτασης. Οι μάρτυρες ρωτήθηκαν επίσης για το ατομικό ιστορικό τους, και χρόνια νοσήματα ή προηγούμενη χρόνια θεραπεία με κορτικοειδή αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη. Κατά την κλινική εξέταση μετρήθηκαν λεπτομερώς το ύψος, το βάρος και η αρτηριακή πίεση και καθορίστηκε το στάδιο της εφηβείας κατά Tanner [288]. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο: βάρος (σε χιλιόγραμμα)/ύψος (σε μέτρα)². Ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (WHR), ως δείκτης κεντρικής παχυσαρκίας, αξιολογήθηκε σύμφωνα με τους Fredriks και συν [289].

Δ. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ/ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ

α. Για την αξιολόγηση της συμπεριφοράς/συναίσθηματος χορηγήθηκαν τα ερωτηματολόγια παιδικής συμπεριφοράς των Achenbach και Edelbrock, Child Behavior Checklist (CBCL)-Parent version, που συμπληρώνεται από τους γονείς, και Youth Self Report (YSR), που συμπληρώνεται από τα ίδια τα μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά, προσαρμοσμένα στην ελληνική γλώσσα και σταθμισμένα σε ελληνικό δείγμα ασθενών από τους Roussos και συν. [290-292]. Το εργαλείο αυτό χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των ψυχολογικών προβλημάτων και της προσαρμογής παιδιών και εφήβων έως 18 ετών, και μπορεί να χορηγηθεί στους γονείς των παιδιών/εφήβων (CBCL) Parent version, στους εκπαιδευτικούς (TRF) ή στους ίδιους τους εφήβους (Youth Self –Report / YSR). Για τη συμπλήρωση κάθε ερωτηματολογίου απαιτούνται 20 λεπτά.

Με τα ερωτηματολόγια αυτά, που έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα έγκυρα και αξιόπιστα, ελέγχονται 2 μεγάλες κατηγορίες προβλημάτων, οι διαταραχές εσωτερικευσης ή διαταραχές του συναίσθηματος (internalizing problems), δηλαδή απόσυρση-σωματικά ενοχλήματα-άγχος/κατάθλιψη-, και οι διαταραχές εξωτερικευσης ή διαταραχές σχέσεων και συμπεριφοράς (externalizing problems), δηλαδή η παραβατική και επιθετική συμπεριφορά. Ακόμη ελέγχονται τα κοινωνικά προβλήματα και τα προβλήματα σκέψης και προσοχής, καθώς επίσης η σχολική και κοινωνική ικανότητα και ο βαθμός συμμετοχής του παιδιού σε διάφορες δραστηριότητες.

Το YSR αποτελείται από δύο μέρη: το πρώτο περιλαμβάνει σειρά ερωτήσεων που αξιολογούν την προσαρμοστική συμπεριφορά και συνιστούν δύο κλίμακες, Δραστηριότητες και Κοινωνικότητα, και Συνολική Κλίμακα Δεξιοτήτων. Το δεύτερο μέρος αποτελείται από αξιολόγηση 118 στοιχείων (συμπτωμάτων), που βαθμολογούνται σε κλίμακα 3 σημείων: 0 = δεν ισχύει, 1 = ισχύει μερικές φορές και 2 = ισχύει συχνά ή πάντα. Επιπλέον 16 σημεία δεν στοιχειοθετούν προβλήματα αλλά αναφέρονται σε κοινωνικά αποδεκτές συμπεριφορές, όπως π.χ. «Μου αρέσει να βοηθώ τους άλλους». Τα διάφορα στοιχεία συνδυάζονται για να αποτελέσουν 8 κλίμακες ή σύνδρομα, 2 ευρύτερες κλίμακες και μία συνολική βαθμολογία προβλημάτων. Για τα αγόρια μόνο αξιολογείται και το στοιχείο της

αυτοκαταστροφικότητας. Η αξιοπιστία και η εγκυρότητα του CBCL έχουν αποδειχθεί σε ξένες και ελληνικές μελέτες [292,293]. Το YSR στη μελέτη μας συμπληρώθηκε από τα παιδιά που ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 11 ετών.

β. Η Κλίμακα Παιδικής Κατάθλιψης Children's Depression Inventory, CDI [294] αποτελεί ερωτηματολόγιο 27 στοιχείων, που απαντάται από τα ίδια τα παιδιά, και χορηγείται προκειμένου να αξιολογηθούν τα συμπτώματα κατάθλιψης. Είναι προσαρμοσμένο στην ελληνική γλώσσα από τους Klefтарas και συν.[295]. και σταθμισμένο σε Ελληνικό δείγμα από τους Giannakopoulos και συν. [296]. Ζητείται από το παιδί να επιλέξει μια από τρεις προτάσεις που τον/την εκφράζει καλύτερα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 2 εβδομάδων (διαβάθμιση κλίμακας 0-2). Η υψηλότερη βαθμολογία απεικονίζει σοβαρότερου βαθμού καταθλιπτικά συμπτώματα (απαιτούμενος χρόνος 10-15 λεπτά). Στη μελέτη συμπληρώθηκε από παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 8 ετών.

γ. Η Κλίμακα για ανίχνευση συναισθηματικών διαταραχών που σχετίζονται με το άγχος Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) (extended version) [297,298] χορηγήθηκε για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων του άγχους. Περιλαμβάνει 41 στοιχεία, που περιγράφουν διάφορα συναισθήματα και συμπεριφορές. Για κάθε στοιχείο ζητείται από το παιδί να αναφέρει τη συχνότητα του συναισθήματος ή της συμπεριφοράς σε διαβαθμισμένη κλίμακα 0-2 (0=ποτέ, 1 = μερικές φορές, 2=συχνά). Το άθροισμα των στοιχείων αντιστοιχεί σε ένα συνολικό βαθμό άγχους, και συνολικός βαθμός άνω των 25 ορίζει αγχώδη διαταραχή. Το εργαλείο έχει ήδη χρησιμοποιηθεί σε ελληνικό δείγμα από τους Kolaitis και συν.[299]. Ο χρόνος χορήγησης είναι 20 λεπτά. Στη μελέτη συμπληρώθηκε από παιδιά μεγαλύτερα των 8 ετών.

ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ

α. Αξιολόγηση της νοημοσύνης. Χορηγήθηκε η κλίμακα νοημοσύνης Wechsler Intelligence Scale for Children – Third Edition (WISC-III), στην ελληνική έκδοση. Η δοκιμασία περιλαμβάνει 10 υποκλίμακες και από την αθροιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων εξάγεται το πηλίκο του γενικού Δείκτη Νοημοσύνης (Full-Scale IQ) καθώς και του λεκτικού (verbal IQ) και πρακτικού Δείκτη Νοημοσύνης (Performance IQ) (300,301). Η αξιολόγηση των παιδιών ηλικίας μικρότερης των 6 ετών έγινε με τη κλίμακα

Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence [302,303]. Ο χρόνος που απαιτείται είναι 1 ώρα και 20 λεπτά.

β. Αξιολόγηση της προσοχής. Για την αξιολόγηση της προσοχής χορηγήθηκαν 2 δοκιμασίες της κλίμακας Leiter International Performance Scale-Revised (Leiter-R), που για κάθε μία απαιτούνται 15 λεπτά [304]. Η δοκιμασία διατήρησης της προσοχής (sustained attention) ελέγχει την ικανότητα των εξεταζομένων να διατηρούν την προσοχή τους κατά τη διάρκεια «βαρετών» ασκήσεων, όπως είναι η διαγραφή όλων των τετραγώνων σε ένα φύλλο χαρτιού με ποικίλα γεωμετρικά σχήματα. Η δοκιμασία απαιτεί πέρα από τη συνεχή προσοχή, αναστολή των μη επιθυμητών απαντήσεων και οπτικο-κινητικό συντονισμό. Η δοκιμασία επιμερισμού της προσοχής «divided attention» αξιολογεί την ικανότητα διατήρησης της προσοχής όταν απαιτείται επιμερισμός της σε δύο διαφορετικά ερεθίσματα, και απαιτεί γνωσιακή ευελιξία, ικανότητα οργάνωσης, και ικανότητα να «μετακινεί» ο εξεταζόμενος την προσοχή του ανάμεσα σε διαφορετικά ερεθίσματα. Από τις δύο υποκλίμακες εξάγεται ο τελικός δείκτης επίδοσης.

γ. Αξιολόγηση της μνήμης. Για την αξιολόγηση της μνήμης χορηγήθηκε μια δοκιμασία της κλίμακας Leiter International Performance Scale-Revised (Leiter-R), που διαρκεί 15 λεπτά [304]. Με τη δοκιμασία συνδυασμού ζευγαριών (associated pairs), που αξιολογεί την ικανότητα των εξεταζομένων να ανακαλούν τους συνδυασμούς από ζευγάρια εικονιζομένων ερεθισμάτων, ελέγχεται η άμεση και η καθυστερημένη ανάκληση.

δ. Αξιολόγηση εκτελεστικών λειτουργιών. Για την αξιολόγηση των εκτελεστικών λειτουργιών χορηγήθηκε η σταθμισμένη για την Ελληνική γλώσσα- δοκιμασία λεκτικής ευφράδειας (verbal fluency task) [305]. Η δοκιμασία αυτή αξιολογεί την αποτελεσματικότητα της σκέψης. Η επίδοση στη δοκιμασία εξαρτάται από την ικανότητα των εξεταζομένων να χρησιμοποιούν στρατηγικές προκειμένου να βελτιώσουν την απόδοσή τους, και επίσης να αναστέλλουν μη επιθυμητές απαντήσεις. Στους συμμετέχοντες ζητείται να πουν όσο το δυνατόν περισσότερες διαφορετικές λέξεις από μια κατηγορία σε ένα δεδομένο χρόνο (60 δευτερόλεπτα). Οι κατηγορίες είναι είτε φωνολογικές (λέξεις που να αρχίζουν από Α, Χ ή Σ), είτε σημασιολογικές (ζώα, φρούτα ή αντικείμενα), και πρέπει να αποφεύγονται οι επαναλήψεις, ο πληθυντικός και τα ονόματα, διότι αυτά δεν θεωρούνται επιτυχείς απαντήσεις. Εξάγεται το άθροισμα των σημασιολογικών και φωνολογικών κατηγοριών χωριστά. Η συγκεκριμένη δοκιμασία χορηγήθηκε σε παιδιά μεγαλύτερα των 6

ετών, διότι θεωρείται ότι τα μικρότερα παιδιά δεν είναι σε θέση να ανταπεξέλθουν επιτυχώς [306].

Ε. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η παρούσα μελέτη χαρακτηρίζεται ως περιγραφική με ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές, δειγματοληπτική ως προς τον αριθμό των εξεταζόμενων ατόμων και συναφειακή, διότι προσπαθεί να ανακαλύψει και να ερμηνεύσει τις συσχετίσεις μεταξύ των «ανεξάρτητων και εξαρτημένων» μεταβλητών, όπως αυτές τίθενται στα ερευνητικά ερωτήματα. Τόσο για την περιγραφή των μεταβλητών αυτών, όσο και για τη διερεύνηση και επαλήθευση των πιθανών σχέσεων μεταξύ τους, χρησιμοποιήσαμε ποσοτικές και ποιοτικές μετρήσεις, όπως και σειρά στατιστικών αναλύσεων. Σε κάθε περίπτωση υπολογίστηκαν οι δείκτες κεντρικής τάσης και η διασπορά των κατανομών για κάθε μεταβλητή, οι δείκτες συνάφειας, και η αξιοπιστία των μετρήσεων. Οι πίνακες με την κατανομή των δεδομένων και ανάλογες γραφικές παραστάσεις σε σχέση με τις ανεξάρτητες μεταβλητές, εμπεριέχονται στο κείμενο που ακολουθεί.

Αφού ολοκληρώθηκε το πειραματικό μέρος της μελέτης (Οκτώβριος 2006- Μάρτιος 2009) και συγκεντρώθηκαν τα ερωτηματολόγια, ακολουθήθηκαν τα παρακάτω: Οι σταθερές αποκλίσεις (SD scores) για το ύψος, το βάρος και το BMI υπολογίστηκαν σε σύγκριση με τα δεδομένα του ελληνικού παιδιατρικού πληθυσμού [307,308]. Κωδικοποιήθηκαν οι απαντήσεις των ερωτηματολογίων γονέων, ασθενών και μαρτύρων, και μετά την κωδικοποίηση και την εισαγωγή των στοιχείων, ακολούθησε η στατιστική επεξεργασία με το πρόγραμμα STATA 9.0/SE για Windows. **Η αρχική υπόθεση ήταν ότι οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο υπό χρόνια θεραπεία με κορτικοειδή έχουν αυξημένες διαταραχές συμπεριφοράς/συναίσθηματος και γνωστικά προβλήματα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.** Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκαν το student's t- test και το Pearson's χ^2 , αναλόγως με το είδος των δεδομένων (ποσοτικές ή κατηγορικές μεταβλητές). Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο <0.05 .

ΑΡΧΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Α. ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα χαρακτηριστικά της νόσου και της θεραπείας των ασθενών φαίνονται στον

Πίνακα 1.

Τριάντα οκτώ από τους 41 ασθενείς (92,7%) ήταν σε παρήμερο σχήμα κορτικοειδών, 24/41 (58,5%) είχαν κορτικοεξαρτώμενο ΝΣ, και 22/41 (53,7%) έπαιρναν και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (5 ελάμβαναν κυκλοσπορίνη, 4 κυκλοφωσφαμίδη, 2 MMF, 1 εργαμιζόλη, και 10 συνδυασμένη θεραπεία με περισσότερα του ενός από τα προαναφερθέντα φάρμακα). 14 ασθενείς είχαν ήπια νόσο, 16 μέτρια νόσο και 11 βαριά νόσο.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά της νόσου και της θεραπείας με κορτικοειδή των 41 ασθενών

Χαρακτηριστικά	Μέση τιμή	SD	Εύρος
Ηλικία διάγνωσης (έτη)	4	2.4	2 – 12
Διάρκεια της νόσου (έτη)	4	3.4	0.5 – 16.2
Συνολική διάρκεια θεραπείας με κορτικοειδή (μήνες)	41.8	33.6	5 – 124
Τρέχουσα δόση μεθυλπρεδνιζολόνης* (mg/kg/ημέρα)	0.19	0.15	0.01 – 0.64
Διάρκεια τρέχουσας δόσης** (ημέρες)	73.2	72.0	7 – 300

*18/41 ήταν σε αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη και 23/41 με πρεδνιζολόνη. Οι αναφερόμενες δόσεις ομογενοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την κατάλληλη αντιστοιχία.

** Συνιστάτο συχνά από τον θεράποντα ιατρό αλλαγή της δόσεως για καλύτερο αποτέλεσμα.

Τα χαρακτηριστικά και το κλινικό προφίλ ασθενών και μαρτύρων φαίνονται στους **Πίνακες 2 και 3**, αντίστοιχα.

Η ηλικία, το φύλο, το στάδιο εφηβείας, και οι μέσες σταθερές αποκλίσεις ύψους, βάρους, WHR και διαστολικής αρτηριακής πίεσης δεν διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων. Αντίθετα, οι μέσες σταθερές αποκλίσεις του BMI και της συστολικής αρτηριακής πίεσης, παρότι παρέμεναν μέσα στα φυσιολογικά όρια, ήταν υψηλότερες στους ασθενείς σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων ($p:0.006$ και <0.001 , αντίστοιχα). Το μορφωτικό επίπεδο και

των δύο γονέων ήταν υψηλότερο στην ομάδα των μαρτύρων σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών ($p < 0.001$). Υψηλό μορφωτικό επίπεδο θεωρήθηκε το να έχουν οι γονείς τουλάχιστον τελειώσει δευτεροβάθμια εκπαίδευση (Λύκειο).

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά ασθενών και μαρτύρων.

Χαρακτηριστικά		Ασθενείς	Μάρτυρες	p
		n/σύνολο (%)	n/σύνολο (%)	
Φύλο	Αγόρια	23/41 (56.1)	20/42(47.6)	0.440
	Κορίτσια	18/41(43.9)	22/42(52.4)	
Στάδιο εφηβείας	Προεφηβικοί	35/41 (85.4)	31/42(73.8)	0.192
	Στην εφηβεία	6/41 (14.6)	11/42(26.2)	
ΜΕ γονέων	Υψηλότερο ΜΕ μητέρας*	28/41(68.3)	38/42(90.5)	< 0.001*
	Υψηλότερο ΜΕ πατέρα*	19/41(46.4)	27/42(64.3)	
Εθνικότητα	Ελληνική εθνικότητα	35/41(85.4)	39/42(92.9)	0.313

ΜΕ: μορφωτικό επίπεδο, * Λύκειο, ΤΕΙ ή ΑΕΙ

Πίνακας 3. Κλινικό προφίλ ασθενών και μαρτύρων.

		Ασθενείς	Μάρτυρες	P
		Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
	Ηλικία (έτη)	8.2 ± 3.3	9 ± 2.7	0.260
	Ύψος (SDS)	-1.02 ± 0.96	- 0.92 ± 6.94	0.408
	Βάρος (SDS)	-0.05 ± 1.19	-0.39 ± 1.66	0.292
	BMI (SDS)	0.54 ± 1.43	-1.36 ± 4.1	0.006*
	WHR (SDS)	0.60 ± 1.65	0.07 ± 0.78	0.065
	Συστολική ΑΠ (SDS)	1.01 ± 0.93	-0.19 ± 1.01	< 0.001*
	Διαστολική ΑΠ (SDS)	0.63 ± 0.95	0.34 ± 1.48	0.277

BMI: Δείκτης μάζας σώματος, WHR: Λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια γλουτών, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, SDS: Standard Deviation Score.

B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ/ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ

Τα δεδομένα, που αφορούν τη συμπεριφορά/συναίσθημα και τις γνωστικές λειτουργίες ασθενών και μαρτύρων, φαίνονται στον **Πίνακα 4**. Στον πίνακα αυτό γράφονται χωριστά για τους ασθενείς και τους μάρτυρες, τα αποτελέσματα της βαθμολογίας των κλιμάκων SCARED (για το άγχος) και CDI (για την κατάθλιψη), όλων των παραμέτρων που ανιχνεύονται με το CBCL, καθώς και η αξιολόγηση της νοημοσύνης με την κλίμακα WISC, η λεκτική ευφράδεια και οι λειτουργίες της μνήμης και της προσοχής (διορθωμένες για την ηλικία). Αναφέρεται ο αριθμός των ασθενών και μαρτύρων, που συμμετείχε σε κάθε δοκιμασία (N), η μέση βαθμολογία (mean) και η σταθερή απόκλιση (SD) καθώς και ο βαθμός στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των μετρήσεων (p).

Πίνακας 4. Προφίλ συναισθήματος/συμπεριφοράς και γνωστικών λειτουργιών ασθενών και μαρτύρων.

		Ασθενείς			Μάρτυρες			
Ψυχολογικό προφίλ		N	Mean	SD	N	Mean	SD	t-test p
	Συνολικό άγχος (SCARED)	10	15.7	9.2	33	16.6	10.1	0.795
	Συνολική κατάθλιψη (CDI)	15	10.3	6.5	33	8.5	5.2	0.315
C B C L	Άγχος/Κατάθλιψη	37	5.5	4.0	41	4.1	3.2	0.088
	Απόσυρση	41	2.3	2.5	41	1.2	1.4	0.018*
	Σωματικά ενοχλήματα	39	2.6	2.9	42	1.0	1.1	0.001*
	Κοινωνικά προβλήματα	37	3.8	2.4	42	2.4	1.8	0.007*
	Προβλήματα σκέψης	39	3.3	3.7	41	1.8	1.9	0.023*
	Προβλήματα προσοχής	37	3.4	2.4	42	2.0	1.6	0.004*
	Παραβατική συμπεριφορά	33	3.5	2.6	42	3.0	2.3	0.330
	Επιθετική συμπεριφορά	37	8.5	5.9	41	5.5	4.7	0.016*
	Άλλα προβλήματα	39	5.5	3.2	42	3.9	2.4	0.014*
	Προβλήματα εσωτερίκευσης	36	10.1	8.1	40	6.2	4.5	0.024*
	Προβλήματα εξωτερίκευσης	31	11.7	7.7	41	8.4	6.3	0.048*
	Συνολική βαθμολογία	27	36.0	20.6	39	24.9	13.8	0.025*
	Δραστηριότητες	41	15.1	4.4	42	15.4	4.8	0.760
	Κοινωνική ικανότητα	39	7.5	2.0	41	9.0	2.5	0.006*
Σχολική ικανότητα	24	3.5	0.65	34	3.7	0.45	0.389	
W I S	Λεκτικό IQ	40	110.2	25.0	41	119.8	16.6	0.045*
	Πρακτικό IQ	40	108.0	16.8	41	117.7	18.3	0.015*
	Συνολικό IQ	39	109.3	18.8	41	121.4	17.8	0.004*
	Λεκτική ευφράδεια	18	49.9	18.1	27	55.2	18.5	0.346
	Μνήμη**	39	12.5	3.5	40	13.4	3.5	0.263
	Προσοχή**	39	9.5	4.9	34	10.7	4.4	0.481

SCARED: Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders, CDI: Children's Depression Inventory, CBCL: Child Behavior Checklist, WISC: The Wechsler Intelligence Scale for Children, IQ: Intelligence Quotient, Δείκτης Νοημοσύνης
.* p<0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. ** Διορθωμένα για την ηλικία.

Στην κλίμακα CBCL η ομάδα των ασθενών σημείωσε υψηλότερη βαθμολογία στα συμπτώματα απόσυρσης (p: 0.018), στα σωματικά ενοχλήματα (p: 0.001), στα κοινωνικά προβλήματα (p: 0.007), στα προβλήματα σκέψης και προσοχής (p: 0.023 και 0.004, αντίστοιχα), στην επιθετική συμπεριφορά (p: 0.016) και στα άλλα προβλήματα (p: 0.014), έναντι της ομάδας των μαρτύρων. Τα αποτελέσματα στην κλίμακα «άγχος/κατάθλιψη» και στην κλίμακα της παραβατικής συμπεριφοράς δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Η ομάδα των ασθενών παρουσίασε περισσότερα προβλήματα εσωτερίκευσης (p: 0.024) και

περισσότερα προβλήματα εξωτερίκευσης ($p: 0.048$) έναντι της ομάδας ελέγχου. Ακόμη, η ομάδα των ασθενών σημείωσε υψηλότερη συνολική βαθμολογία στην κλίμακα CBCL έναντι της ομάδας ελέγχου ($p: 0.025$). Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στις συνολικές δραστηριότητες και στη σχολική ικανότητα, ενώ οι μάρτυρες σημείωσαν υψηλότερη βαθμολογία στην κοινωνική ικανότητα έναντι των ασθενών ($p:0.006$). Τα αποτελέσματα στη κλίμακα SCARED και στην κλίμακα CDI δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.

Στον **Πίνακα 5** αναφέρεται το ποσοστό ασθενών και μαρτύρων, που παρουσίασαν ψυχοπαθολογικές αποκλίσεις σε κλινικό επίπεδο, και σε αυτούς προτάθηκε ψυχιατρική υποστήριξη. Περισσότεροι ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες παρουσίασαν σε κλινικό επίπεδο προβλήματα απόσυρσης/κατάθλιψη ($p: 0.029$), σωματικά ενοχλήματα ($p: 0.001$), κοινωνικά προβλήματα ($p: 0.042$), προβλήματα εσωτερίκευσης ($p: 0.011$) και συνολικά προβλήματα ($p: 0.038$) όπως φαίνεται από τη βαθμολογία, που σημειώθηκε στο CBCL. Στα υπόλοιπα στοιχεία του CBCL και στις κλίμακες SCARED και CDI δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 5. Ποσοστό ασθενών και μαρτύρων που παρουσίασαν ψυχοπαθολογικές αποκλίσεις σε κλινικό επίπεδο.

Ψυχοπαθολογία	Ασθενείς	Μάρτυρες	p
Συνολικό άγχος (SCARED) ¹	4/10	17/33	0.721
Συνολική κατάθλιψη (CDI) ²	4/15	6/33	0.703
CBCL ³			
Άγχος/κατάθλιψη	3/37	2/41	0.664
Απόσυρση	8/41	1/41	0.029*
Σωματικά ενοχλήματα	15/39	3/42	0.001*
Κοινωνικά προβλήματα	10/37	4/42	0.042*
Προβλήματα σκέψης	22/39	19/41	0.368
Προβλήματα προσοχής	2/37	0/42	0.216
Παραβατική συμπεριφορά	5/33	10/42	0.398
Επιθετική συμπεριφορά	4/37	1/41	0.184
Προβλήματα εσωτερίκευσης	8/36	1/40	0.011*
Προβλήματα εξωτερίκευσης	3/31	3/41	0.999
Συνολικά προβλήματα	5/27	1/39	0.038*

1: Το «cutoff» επίπεδο για το SCARED καθορίστηκε με τη μέθοδο ROC.

2: Το «cutoff» επίπεδο στο CDI αντιπροσωπεύει την 90η ΕΘ.

3: Στις κλίμακες συμπεριφοράς του CBCL τα «cutoff» επίπεδα αντιπροσωπεύουν την 90η ΕΘ.

Όσον αφορά τις γνωστικές λειτουργίες [Πίνακας 4], οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερο μέσο λεκτικό, πρακτικό και συνολικό δείκτη νοημοσύνης σε σύγκριση με τους μάρτυρες (p : 0.045, 0.015 και 0.004, αντίστοιχα). Η ικανότητα λεκτικής ευχέρειας και τα – διορθωμένα για την ηλικία- επίπεδα μνήμης και προσοχής δεν διέφεραν μεταξύ των 2 ομάδων.

Στη συνέχεια διερευνήσαμε κατά πόσον ο βαθμός βαρύτητας της νόσου σχετίζεται με τις διαταραχές συναισθήματος και συμπεριφοράς. [Πίνακας 6]. Η βαθμολογία των ασθενών στις κλίμακες κοινωνικών προβλημάτων, προβλημάτων προσοχής και συνολικών προβλημάτων του ερωτηματολογίου CBCL, φαίνεται να σχετίζονται οριακά θετικά με τη βαρύτητα της ασθένειας (p : 0.056, 0.086 και 0.079, αντίστοιχα). Αντίθετα, τα αποτελέσματα στα άλλα στοιχεία του CBCL και στις κλίμακες SCARED και CDI, ο δείκτης νοημοσύνης, και οι ικανότητες λεκτικής ευχέρειας, μνήμης και προσοχής ήταν ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της ασθένειας.

Πίνακας 6. Συσχέτιση του ψυχολογικού προφίλ 41 ασθενών ως προς τη βαρύτητα της νόσου.

Ψυχολογικό προφίλ	Kruskal-Wallis Test p
Σωματικά συμπτώματα /Πανικός	0,165
Γενική ανησυχία	0,591
Άγχος αποχωρισμού	0,520
Κοινωνική φοβία	0,291
Σχολική φοβία	0,347
Συνολικό άγχος	0,188
Αρνητική συναισθηματική διάθεση	0,827
Διαπροσωπικά προβλήματα	0,818
Αναποτελεσματικότητα	0,283
Ανηδονία	0,474
Αρνητική αυτοεκτίμηση	0,527
Συνολική κατάθλιψη	0,944
Άγχος/Κατάθλιψη	0,609
Απόσυρση/Κατάθλιψη	0,102
Σωματικά ενοχλήματα	0,295
Κοινωνικά προβλήματα	0, 056
Προβλήματα σκέψης	0,402
Προβλήματα προσοχής	0,086
Παράβαση κανόνων	0,090
Επιθετική συμπεριφορά	0,634
Άλλα προβλήματα	0,252
Προβλήματα Εσωτερικευσης	0,185
Προβλήματα Εξωτερικευσης	0,266
Συνολικά προβλήματα	0,079
Δραστηριότητες	0,515
Κοινωνικές δεξιότητες	0,401
Ακαδημαϊκή επίδοση	0,396
Λεκτικός Δείκτης Νοημοσύνης	0,435
Πρακτικός Δείκτης Νοημοσύνης	0,923
Γενικός Δείκτης νοημοσύνης	0,262
Λεκτική ροή	0,516
Μνήμη	0,213
Προσοχή	0,398

Διερευνήθηκε ακόμη η πιθανή συσχέτιση διαφόρων παραγόντων όπως η διάρκεια της ασθένειας, η διάρκεια της θεραπείας με κορτικοειδή και η λαμβανομένη δόση με τη βαθμολογία των ασθενών στις διάφορες κλίμακες (CBCL, SCARED και CDI) και με την απόδοση τους στις γνωστικές λειτουργίες. Η διάρκεια της ασθένειας και η λαμβανομένη δόση κορτικοειδούς δεν συσχετίσθηκε με κανένα από τα παραπάνω. Αντίθετα, όσο μεγαλύτερη η διάρκεια της κορτιζονοθεραπείας τόσο περισσότερα συμπτώματα

άγχους/κατάθλιψης ($r:0.326$), συμπτώματα απόσυρσης ($r: 0.320$), σωματικά συμπτώματα ($r:0.368$), προβλήματα προσοχής ($r:0.355$), και προβλήματα εσωτερικευσης ($r:0.422$) στις κλίμακες του CBCL παρουσίαζαν οι ασθενείς. Ακόμη, η μεγαλύτερη διάρκεια κορτιζονοθεραπείας συσχετίστηκε με διαταραχές στην προσοχή ($r:-0.321$).

Πίνακας 7. Δείκτες συσχέτισης Pearson r μεταξύ του ψυχολογικού προφίλ των 41 ασθενών της έρευνας και των χαρακτηριστικών της ασθένειας.

Pearson r	Χρόνια ασθένειας	Τρέχουσα δόση μεθυπρεδνιζολόνης	Διάρκεια κορτιζονοθεραπείας
Σωματικά συμπτώματα /Πανικός	0,064	0,103	0,052
Γενική ανησυχία	0,040	0,091	-0,029
Άγχος αποχωρισμού	0,046	0,273	0,038
Κοινωνική φοβία	-0,172	-0,075	-0,178
Σχολική φοβία	0,134	0,024	0,116
Συνολικό άγχος	-0,252	0,584	-0,290
Αρνητική συναισθηματική διάθεση	-0,200	-0,118	-0,216
Διαπροσωπικά προβλήματα	-0,126	-0,167	-0,147
Αναποτελεσματικότητα	0,308	-0,236	0,224
Ανηδονία	-0,005	-0,045	0,020
Αρνητική αυτοεκτίμηση	-0,113	-0,078	-0,099
Συνολική κατάθλιψη	-0,111	-0,074	-0,118
Άγχος/Κατάθλιψη	0,230	-0,023	0,326(*)
Απόσυρση/Κατάθλιψη	0,282	-0,073	0,320(*)
Σωματικά ενοχλήματα	0,277	-0,157	0,368(*)
Κοινωνικά προβλήματα	0,208	0,308	0,298
Προβλήματα σκέψης	0,061	0,242	0,125
Προβλήματα προσοχής	0,297	-0,012	0,355(*)
Παράβαση κανόνων	0,340	-0,031	0,280
Επιθετική συμπεριφορά	0,020	0,135	0,043
Άλλα προβλήματα	0,141	0,121	0,178
Εσωτερικευμένα προβλήματα	0,323	-0,108	0,422(*)
Εξωτερικευμένα προβλήματα	0,143	0,106	0,135
Συνολικά προβλήματα	0,342	0,191	0,377
Δραστηριότητες	-0,029	0,161	-0,027
Κοινωνικές δεξιότητες	-0,080	-0,100	-0,097
Ακαδημαϊκή επίδοση	0,073	0,050	0,119
Λεκτικός Δείκτης Νοημοσύνης	-0,147	0,151	-0,155
Πρακτικός Δείκτης Νοημοσύνης	-0,137	0,089	-0,076
Γενικός Δείκτης Νοημοσύνης	-0,175	0,135	-0,148
Λεκτική ροή	0,216	-0,101	0,261
Μνήμη	-0,104	0,363(*)	-0,055
Προσοχή	-0,310	0,314	-0,321(*)
** Στατιστικώς σημαντική συσχέτιση στο 1%.			
* Στατιστικώς σημαντική συσχέτιση στο 5%.			

Όταν τα αγόρια και τα κορίτσια με ΝΣ μελετήθηκαν ξεχωριστά, διαπιστώθηκε ότι τα αγόρια είχαν μεγαλύτερη διάρκεια της ασθένειας ($4,9 \pm 3,9$ έτη vs $2,8 \pm 2$ έτη στα κορίτσια), και ελάμβαναν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα κορτικοειδή ($50,4 \pm 37,9$ μήνες vs $30,8 \pm 23,8$ μήνες στα κορίτσια). Αντίθετα δεν διέφερε η δόση της λαμβανόμενης κορτιζόνης ούτε η βαρύτητα της ασθένειας μεταξύ αγοριών και κοριτσιών. Όταν διερευνήθηκε χωριστά το ψυχολογικό προφίλ αγοριών και κοριτσιών με ΝΣ διαπιστώθηκε ότι τα αγόρια είχαν αυξημένη βαθμολογία στην κλίμακα CBCL στην απόσυρση/κατάθλιψη, στα προβλήματα εσωτερίκευσης και στα συνολικά προβλήματα και καλύτερη λεκτική ροή από τα κορίτσια, ενώ τα κορίτσια είχαν καλύτερη λειτουργία της προσοχής [Πίνακας 8].

Πίνακας 8. Συγκριτικά στοιχεία του ψυχολογικού προφίλ των 41 ασθενών έρευνας ως προς το φύλο.

Ψυχολογικό προφίλ ασθενών	Αγόρια			Κορίτσια			Mann-Whitney
	N	M.O.	T.A.	N	M.O.	T.	p
Σωματικά συμπτώματα /Πανικός	9	4,1	5,4	7	3,9	4,1	0,871
Γενική ανησυχία	8	5,1	3,0	7	5,7	3,7	0,816
Άγχος αποχωρισμού	9	5,3	3,8	9	5,0	2,3	0,964
Κοινωνική φοβία	11	3,4	2,5	9	3,2	1,9	0,848
Σχολική φοβία	11	1,3	1,3	10	0,80	0,7	0,459
Συνολικό άγχος	6	12,7	6,9	4	20,3	11,	0,521
Αρνητική συναισθηματική διάθεση	10	2,0	1,7	7	1,7	1,4	0,765
Διαπροσωπικά προβλήματα	11	1,5	1,5	7	1,1	1,3	0,672
Αναποτελεσματικότητα	10	1,8	1,1	7	1,7	1,6	0,750
Ανηδονία	11	2,8	3,0	7	2,1	2,4	0,817
Αρνητική αυτοεκτίμηση	10	2,6	1,1	6	3,3	1,0	0,193
Συνολική κατάθλιψη	9	10,2	6,7	6	10,3	6,8	0,677
Άγχος/Κατάθλιψη	22	6,4	4,2	15	4,2	3,5	0,142
Απόσυρση/Κατάθλιψη	23	3,0	2,7	18	1,3	2,0	0,028
Σωματικά ενοχλήματα	22	3,0	3,3	17	2,1	2,1	0,634
Κοινωνικά προβλήματα	21	4,3	2,5	16	3,1	2,2	0,101
Προβλήματα σκέψης	21	3,5	3,6	18	3,1	3,8	0,566
Προβλήματα προσοχής	22	3,7	2,3	15	2,9	2,5	0,140
Παράβαση κανόνων	19	4,1	2,8	14	2,7	2,2	0,122
Επιθετική συμπεριφορά	22	8,8	4,9	15	8,0	7,4	0,352
Άλλα προβλήματα	21	6,1	3,3	18	4,8	3,0	0,111
Προβλήματα εσωτερίκευσης	22	12,2	8,9	14	6,8	5,4	0,033
Προβλήματα εξωτερίκευσης	19	12,9	7,3	12	9,8	8,2	0,180
Συνολικά προβλήματα	16	41,7	18,0	11	27,6	22,	0,038
Δραστηριότητες	23	14,6	4,4	18	15,8	4,4	0,423
Κοινωνικές δεξιότητες	22	7,9	2,2	17	7,1	1,8	0,349
Ακαδημαϊκή επίδοση	16	3,4	,36	8	3,8	1,0	0,116
Λεκτικός Δείκτης Νοημοσύνης	22	114,6	26,8	18	104,7	22,	0,438
Πρακτικός Δείκτης Νοημοσύνης	22	107,9	18,4	18	108,1	15,	0,957

Γενικός Δείκτης Νοημοσύνης	21	111,0	20,1	18	107,4	17,	0,455
Λεκτική ροή	14	54,3	17,3	4	34,5	12,	0,019
Μνήμη	22	12,4	3,2	17	12,6	4,0	0,754
Προσοχή	22	8,1	4,7	17	11,4	4,7	0,029

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΕΝΤΑ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ –ΒΕΛΤΙΩΣΕΙΣ– ΤΕΛΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το πειραματικό μέρος της κλινικής αυτής μελέτης ήταν δύσκολο να πραγματοποιηθεί και πολύ χρονοβόρο. Όταν αρχίσαμε την ανάλυση των δεδομένων και είχαμε τα πρώτα αποτελέσματα (όπως έχουν ήδη περιγραφεί) διαπιστώσαμε ότι διέφερε σημαντικά το μορφωτικό επίπεδο των γονέων μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, που αποτελεί παράμετρο, που επηρεάζει διάφορα στοιχεία του ψυχολογικού προφίλ. Συνεπώς, είχαμε δύο δυνατότητες. Η πιο σωστή θα ήταν να επαναλάβουμε το πειραματικό μέρος χρησιμοποιώντας νέα ομάδα ελέγχου συγκρίσιμου μορφωτικού επιπέδου με αυτό των γονέων των ασθενών, πράγμα που θεωρήθηκε ανέφικτο. Η άλλη δυνατότητα ήταν να λάβουμε υπόψη το μορφωτικό επίπεδο των γονέων, κάνοντας «στατιστικές διορθώσεις» στις παραμέτρους που επηρεάζονται από αυτό, ώστε τα αποτελέσματα μας να είναι πιο σωστά, και σε αυτή τη λύση προχωρήσαμε.

Ακόμη θεωρήσαμε σωστότερο να μη συμπεριλάβουμε τα ευρήματα των κλιμάκων SCARED και CDI διότι –λόγω του μικρού δείγματος των συμμετεχόντων ασθενών λόγω ηλικίας– τα αποτελέσματα δεν θεωρήθηκαν αρκετά αντιπροσωπευτικά. Επίσης στο CBCL υπολογίστηκαν τα T-scores για ηλικία και φύλο, και τα αποτελέσματα σε κάθε παράμετρο παρουσιάζονται σε 3 κλίμακες (<65, 65-69 και > 69) ανάλογα με τη βαρύτητα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση ενδοτεταρτομοριακή κατανομή (median ± interquartile range IQR) (75^η – 25^η εκατοστημόριο) δεδομένου ότι η πλειοψηφία τους παρέκκλινε από την κανονική κατανομή, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δοκιμής Shapiro- Wilk για την κανονικότητα. Όλες οι κατηγορίες μεταβλητών παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (ποσοστιαίες). Η Mann-Whitney U

στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να αξιολογηθούν οι διαφορές στις συνεχείς μεταβλητές μεταξύ των διαφορετικών ομάδων. Οι Pearson's χ^2 και Fisher's αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να ερευνηθούν οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών. Ο συντελεστής συσχετισμού του Spearman χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να αξιολογηθούν οι συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών. Όλες οι δοκιμές ήταν διπλής εισόδου σε επίπεδο σημαντικότητας $P < 0.05$. Τα στοιχεία αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό STATATM (Version 9.0, Stata Corporation, College Station, TX 77845, USA).

ΤΕΛΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα χαρακτηριστικά της νόσου και της θεραπείας με κορτικοειδή των 41 ασθενών απεικονίζονται στον **Πίνακα 1**.

Τριάντα οκτώ από τους 41 ασθενείς (92,7%) ήταν σε παρήμερη θεραπεία με στεροειδή, το 24/41 (58,5%) είχε κορτικοεξαρτώμενο ΝΣ, και το 22/41 (53,7%) έπαιρναν και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (5 ελάμβαναν κυκλοσπορίνη, 4 κυκλοφωσφαμίδη, 2 MMF, 1 εργαμιζόλη, και 10 συνδυασμένη θεραπεία με περισσότερα του ενός από τα προαναφερθέντα φάρμακα). 14 ασθενείς είχαν ήπια νόσο, 16 μέτρια νόσο και 11 βαριά νόσο.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά της νόσου και της θεραπείας με κορτικοειδή των 41 Ασθενών

		Ασθενείς	
		n (%)	
Βαρύτητα νόσου	Ήπια	14 (34.1)	
	Μέτρια	16 (39.0)	
	Βαριά	11 (26.8)	
		Μέσο	IQR
Ηλικία διάγνωσης (έτη)		3.50	1.90
Διάρκεια νόσησης (έτη)		3.00	4.60
Συνολική διάρκεια θεραπείας με κορτικοστεροειδή (μήνες)		31.00	44.00
Τρέχουσα δόση μεθυλπρεδνιζολόνης (mg/kg/day)*		0.16	0.19
Διάρκεια τρέχουσας δόσης (ημέρες)**		38.00	99.00

IQR = ενδο-τεταρτομοριακό εύρος (75th-25th εκατοστιαία θέση)

*18/41 ήταν σε αγωγή με μεθυλπρεδνιζολόνη και 23/41 σε πρεδνιζολόνη. Οι αναφερόμενες δόσεις ομογενοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την κατάλληλη αντιστοιχία

** Συνιστάτο συχνά από τον θεράποντα ιατρό αλλαγή της δόσεως για καλύτερο αποτέλεσμα

Η κατανομή των κλινικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών κάθε ομάδας παρουσιάζεται στον **Πίνακα 2**. Σχεδόν 1 στους 5 γονείς (19,5%) των παιδιών με ΝΣ είχε χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο, ενώ όλοι οι γονείς των παιδιών στην ομάδα ελέγχου είχαν τουλάχιστον ένα μέσο εκπαιδευτικό επίπεδο ($P < 0.001$). Τα παιδιά με ΝΣ είχαν σημαντικά υψηλότερο BMI ($P < 0.001$), WHR ($P = 0.002$), και συστολική αρτηριακή πίεση SDS ($P < 0.001$) και σημαντικά χαμηλότερο ύψος SDS ($P < 0.001$) σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων, ευρήματα που πιθανώς οφείλονται στη θεραπεία με στεροειδή.

Πίνακας 2. Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και μαρτύρων.

		Ομάδα				P
		Ασθενών	Μαρτύρων			
		n (%)	n (%)			
Φύλο	Αγόρια	23 (56.1)	20 (47.6)			0.440
	Κορίτσια	18 (43.9)	22 (52.4)			
Εθνικότητα	Ελληνική	35 (85.4)	39 (92.9)			0.313
	Άλλη	6 (14.6)	3 (7.1)			
Μορφωτικό Επίπεδο Γονέων	Χαμηλό	8 (19.5)	0 (0.0)			<0.001
	Μέσο	28 (68.3)	21 (52.5)			
	Υψηλό	5 (12.2)	19 (47.5)			
Στάδιο εφηβείας	Προέφηβοι	35 (85.4)	31 (73.8)			0.192
	Έφηβοι	6 (14.6)	11 (26.2)			
		Μέση τιμή	IQR	Μέση τιμή	IQR	P
Ηλικία (έτη)		7.08	4.75	9.04	4.00	0.146
WHR SDS		0.76	0.92	0.04	0.83	0.002
BMI SDS		0.55	1.29	-0.32	1.30	<0.001
Βάρος SDS		-0.05	1.27	-0.26	1.58	0.439
Ύψος SDS		-1.18	1.31	0.17	1.71	<0.001
Συστολική ΑΠ SDS		1.15	1.36	-0.31	1.60	<0.001
Διαστολική ΑΠ SDS		0.64	0.90	0.47	1.40	0.436

IQR = ενδο-τεταρτομοριακό εύρος (75th-25th εκατοστιαία θέση) WHR = Λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια γλουτών, SDS = Score Σταθερή απόκλιση, BMI = Δείκτης μάζας σώματος, ΑΠ: αρτηριακή πίεση.,

Θετική τάση συσχέτισης παρατηρήθηκε μεταξύ διαφόρων παραμέτρων του CBCL (απόσυρση, σωματικά προβλήματα, προβλήματα σκέψης, προβλήματα εσωτερικευσης, και συνολικά προβλήματα) και της παρουσίας νόσου (Πίνακας 3), δεδομένου ότι παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα της διαταραχής (T-score > 69) στην ομάδα των ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στις προαναφερθείσες μεταβλητές (9,8% vs 0%, 12,8%

vs 0%, 23,1% vs 2,4%, 25,0% vs 2,5%, 32,1% vs 7,7%, αντίστοιχα). Το λεκτικό, πρακτικό και συνολικό IQ των ασθενών με ΝΣ ήταν σημαντικά χαμηλότερο συγκρινόμενο με αυτό της ομάδας ελέγχου (114.0±26.0 vs 117.0 ±20.0, 110.0±13,5 vs 114.0±23.0, 110.5± 19.0 vs 120.0±26.0 αντίστοιχα).

Πίνακας 3. Συναισθηματικά/συμπεριφορικά προβλήματα και νοητικό δυναμικό (IQ) ασθενών και μαρτύρων.

	Ομάδα					
		Ασθενών	Μαρτύρων			
	CBCL T-score	n (%)	n (%)			
Άγχος/Κατάθλιψη	<65	29 (78.4)	37 (90.2)	0.330		
	65-69	5 (13.5)	2 (4.9)			
	>69	3 (8.1)	2 (4.9)			
Απόσυρση	<65	31 (75.6)	40 (97.6)	0.012		
	65-69	6 (14.6)	1 (2.4)			
	>69	4 (9.8)	0 (.0)			
Σωματικά ενοχλήματα	<65	31 (79.5)	41 (97.6)	0.011		
	65-69	3 (7.7)	1 (2.4)			
	>69	5 (12.8)	0 (.0)			
Κοινωνικά προβλήματα	<65	30 (81.1)	40 (95.2)	0.094		
	65-69	6 (16.2)	2 (4.8)			
	>69	1 (2.7)	0 (.0)			
Προβλήματα σκέψης	<65	29 (74.4)	38 (92.7)	0.008		
	65-69	1 (2.6)	2 (4.9)			
	>69	9 (23.1)	1 (2.4)			
Προβλήματα προσοχής	<65	36 (97.3)	41 (97.6)	0.999		
	65-69	1 (2.7)	1 (2.4)			
	>69	0 (.0)	0 (.0)			
Παραβατική συμπεριφορά	<65	28 (84.8)	32 (76.2)	0.289		
	65-69	3 (9.1)	9 (21.4)			
	>69	2 (6.1)	1 (2.4)			
Επιθετική συμπεριφορά	<65	30 (78.9)	38 (92.7)	0.243		
	65-69	3 (7.9)	1 (2.4)			
	>69	5 (13.2)	2 (4.9)			
Προβλήματα εσωτερίκευσης	<65	22 (61.1)	32 (80.0)	0.015		
	65-69	5 (13.9)	7 (17.5)			
	>69	9 (25.0)	1 (2.5)			
Προβλήματα εξωτερίκευσης	<65	20 (62.5)	30 (73.2)	0.513		
	65-69	5 (15.6)	6 (14.6)			
	>69	7 (21.9)	5 (12.2)			
Συνολικά προβλήματα	<65	18 (64.3)	31 (79.5)	0.027		
	65-69	1 (3.6)	5 (12.8)			
	>69	9 (32.1)	3 (7.7)			
		Μέσο	IQR	Μέσο	IQR	P
Λεκτικό IQ		114.00	26.00	117.00	20.00	0.025

Εκτελεστικό IQ		110.00	13.50	114.00	23.00	0.015
Συνολικό IQ		110.50	19.00	120.00	26.00	0.005

IQR = ενδο-τεταρταμοριακό εύρος (75th-25th εκατοστιαία θέση) IQ = νοητικό δυναμικό

Σε μία προσπάθεια στάθμισης (κανονικοποίησης) της σημαντικά διαφορετικής κατανομής του εκπαιδευτικού επιπέδου των γονέων ασθενών και μαρτύρων, όλες οι μεταβλητές που βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά (απόσυρση, σωματικά προβλήματα, προβλήματα σκέψης, προβλήματα εσωτερίκευσης, συνολικά προβλήματα, λεκτικό, πρακτικό και συνολικό IQ) επαναξιολογήθηκαν χωριστά για κάθε εκπαιδευτικό επίπεδο (το χαμηλό επίπεδο δεν αξιολογήθηκε δεδομένου ότι κανείς από τους γονείς της ομάδας ελέγχου δεν είχε χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο). Μεταξύ των παιδιών με γονείς μέσου εκπαιδευτικού επιπέδου δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά σε καμία μεταβλητή εκτός από το συνολικό IQ (ασθενείς: 110,5 ± 20,5, μάρτυρες: 118,0 ± 20,0, $P = 0.039$). Στο υψηλό εκπαιδευτικό επίπεδο των γονέων, τα οριακά/ παθολογικά συναισθηματικά/συμπεριφορικά προβλήματα που ήταν σημαντικά συχνότερα μεταξύ των ασθενών έναντι των μαρτύρων ήταν αυτά της απόσυρσης (ασθενείς: 40%/0%, μάρτυρες: 0%/0%, $P = 0.036$), τα σωματικά προβλήματα (ασθενείς: 20%/20%, μάρτυρες: 0%/0%, $P = 0.036$) και τα προβλήματα εσωτερίκευσης (ασθενείς: 0%/60%, μάρτυρες: 11.1%/5.6%, $P = 0.040$).

Όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ βαρύτητας της νόσου και συναισθηματικών/συμπεριφορικών προβλημάτων, σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των σωματικών προβλημάτων και της βαρύτητας της νόσου. Σαράντα τοις εκατό των παιδιών με βαριά νόσο ανέφεραν T-scores σωματικών προβλημάτων > 69, ενώ η αντίστοιχη σχετική συχνότητα στα παιδιά με ήπια νόσο ήταν 7,7% ($P = 0,017$). Επίσης T-scores προβλημάτων εσωτερίκευσης > 69 είχαν 33,3% των παιδιών με βαριά νόσο, 23,1% παιδιών με μέτρια νόσο και 15,4% παιδιών με ήπια νόσο, δείχνοντας πάλι σημαντική συσχέτιση με τη βαρύτητα της νόσου ($P = 0.030$). Οι υπόλοιποι παράμετροι του CBCL (άγχος/στρες, απόσυρση, κοινωνικά προβλήματα, προβλήματα σκέψης, προβλήματα προσοχής, παραβατική συμπεριφορά, επιθετική συμπεριφορά, προβλήματα εσωτερίκευσης, και συνολικά προβλήματα) δεν συσχετίζονται σημαντικά με τη βαρύτητα της νόσου.

Από όλες τις παραμέτρους του CBCL, τα έτη νόσησης διέφεραν σημαντικά μόνο στα παιδιά που παρουσίασαν T-scores άγχους/κατάθλιψης > 69 (7,8 ± 3.3) συγκριτικά με εκείνα που παρουσίασαν T-scores < 65 (3,0 ± 3,9, $P = 0.011$), ενώ δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις με τη λαμβανόμενη δόση των στεροειδών (mg/kg/ημέρα). Η διάρκεια της θεραπείας διέφερε μεταξύ των T- scores άγχους/κατάθλιψης (< 65: 31,0 ± 51,0,

65-69: $12,0 \pm 2,0$, > 69: $94,0 \pm 51,0$, $P = 0.011$) και των προβλημάτων εξωτερίκευσης (< 65: $31,0 \pm 51,0$, 65-69: $12,0 \pm 2,0$, > 69: $94,0 \pm 51,0$, $P = 0.039$). Επίσης δεν βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ IQ και βαρύτητας και διάρκειας της νόσου, χορηγούμενης δόσης κορτικοειδών, και διάρκειας θεραπείας με στεροειδή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιώντας πολλαπλές μεθόδους αξιολόγησης, μελετήσαμε τη συμπεριφορά, το συναίσθημα και τις γνωστικές λειτουργίες 41 ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο υπό χρόνια θεραπεία με κορτικοειδή και 42 υγιών μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας και φύλου.

Τα ευρήματα μας δείχνουν ότι τα παιδιά με ΝΣ παρουσιάζουν περισσότερα συναισθηματικά/συμπεριφορικά προβλήματα, που συσχετίζονται τόσο με τη νόσο όσο και με τη θεραπεία, με κορτικοειδή. Με βάση τις απαντήσεις στο CBCL, οι ασθενείς παρουσίασαν περισσότερα προβλήματα εσωτερίκευσης, όπως απόσυρση και σωματικά προβλήματα, όχι όμως περισσότερα προβλήματα άγχους/κατάθλιψης ή εξωτερίκευσης, αντίθετα με ό,τι αναφέρεται ευρέως στη βιβλιογραφία [296,274,275,278,279,312].

Στα παιδιά με ΝΣ υπό χρόνια θεραπεία με κορτικοειδή είναι πολύ δύσκολο να διευκρινισθεί αν οι διαταραχές συναισθήματος/συμπεριφοράς οφείλονται στη θεραπεία ή στην ίδια τη χρόνια νόσο. Το παιδί με ΝΣ, όταν είναι σε ύφεση, είναι κλινικά υγιές και σε πολύ καλή γενική κατάσταση, αλλά η ανάγκη συνεχούς ελέγχου και εγρήγορσης για πιθανότητα υποτροπής πάντοτε ελλοχεύει και καταδεικνύει το χρόνιο πρόβλημα. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν τεκμηριωμένα αποδείξει ότι τα παιδιά με χρόνιες ασθένειες είναι 2 έως 2,4 φορές πιθανότερο να αναπτύξουν διαγνώσιμες ψυχιατρικές και συμπεριφορικές διαταραχές [309-311].

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι τα παιδιά με χρόνια νόσο έχουν αυξημένα προβλήματα εσωτερίκευσης, όπως άγχος, κατάθλιψη και κοινωνική απόσυρση, αλλά και προβλήματα εξωτερίκευσης, όπως επιθετικότητα και μη συμμόρφωση [312]. Είναι επίσης

γνωστό ότι 29% και 20% των παιδιών με χρόνιες νεφρικές παθήσεις αντιμετωπίζουν αυξημένα προβλήματα εσωτερίκευσης και εξωτερίκευσης, αντίστοιχα (274). Παλαιότερες μελέτες έχουν καταδείξει αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης και άγχους σε παιδιά με καρκίνο, άσθμα και αλλεργίες [247,251,313]. Οι Soliday και συν. [273] ανέφεραν διαταραχές συμπεριφοράς, και ειδικά αύξηση της επιθετικότητας σε παιδιά με ΝΣ κατά τη διάρκεια των περιόδων υποτροπής.

Στη μελέτη μας τα παιδιά με βαριά νόσο φαίνεται να παρουσιάζουν περισσότερα σωματικά προβλήματα και προβλήματα εξωτερίκευσης από εκείνα με ήπια ή μέτριας βαρύτητας νόσο. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν προηγουμένως αναφερθεί, και διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι συχνές υποτροπές συσχετίζονται με τα αυξημένα σωματικά προβλήματα και προβλήματα εξωτερίκευσης/επιθετική συμπεριφορά [270,279,314]. Επιπλέον, η διάρκεια της νόσου συσχετίστηκε με περισσότερα συμπτώματα άγχους/κατάθλιψης. Αυτή η διαπίστωση συμφωνεί με προηγούμενες παρατηρήσεις που προσδιορίζουν τη διάρκεια της πάθησης ως ισχυρή παράμετρο για την εκδήλωση συναισθηματικών προβλημάτων [279]. Η ανάγκη χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής, οι συχνές επισκέψεις στο γιατρό και στο νοσοκομείο, οι διακοπές της σχολικής φοίτησης και των καθημερινών δραστηριοτήτων, και η μεγάλη ανησυχία των γονέων για την πορεία της ασθένειας, μπορεί να αποτελούν το μηχανισμό, μέσω του οποίου η διάρκεια της ασθένειας αυξάνει τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης των παιδιών.

Μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών της θεραπείας, που εξετάστηκαν στην παρούσα ανάλυση, η διάρκεια της στεροειδικής θεραπείας βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με τα προβλήματα άγχους/κατάθλιψης και εξωτερίκευσης στους ασθενείς. Αυτή η συσχέτιση μπορεί πιθανώς να αποδοθεί στην επίδραση της παρατεταμένης έκθεσης στα στεροειδή στη φυσική εμφάνιση των παιδιών, διότι μεταξύ ασθενών και μαρτύρων παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο BMI, το ύψος και το WHR. Οι δυσμενείς αυτές αλλαγές συχνά επηρεάζουν την αυτοεκτίμηση των παιδιών και τις σχέσεις με τους συνομηλίκους (π.χ. αντιμετωπίζοντας τον κοινωνικό αποκλεισμό ή τη κακή συμπεριφορά απέναντί τους) και μπορεί να οδηγήσουν στα προβλήματα άγχους/κατάθλιψης και στα προβλήματα συμπεριφοράς.

Στη μελέτη αυτή δεν βρήκαμε συσχέτιση μεταξύ της χορηγούμενης δόσης των στεροειδών και των συναισθηματικών/συμπεριφορικών προβλημάτων, αντίθετα με ό,τι έχει

αναφερθεί μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία [270,274,279]. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς της μελέτης μας ήταν σε ύφεση και ελάμβαναν μικρή δόση κορτικοειδών στη φάση που μελετήθηκαν. Επίσης δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ μεταβλητών της θεραπείας και νοητικού δυναμικού (IQ). Μόνο οι ασθενείς, των οποίων οι γονείς έχουν μέσο εκπαιδευτικό επίπεδο φάνηκε να έχουν χαμηλότερο συνολικό IQ σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, το εύρημα δεν θεωρείται αξιόπιστο, επειδή στο δείγμα μας δεν υπήρχε αρκετός αριθμός γονέων ασθενών με χαμηλό και υψηλό εκπαιδευτικό επίπεδο. Ακόμη δεν βρέθηκαν διαφορές στις λειτουργίες της μνήμης και της προσοχής μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων.

Πάντως, η παρούσα μελέτη δεν κατέληξε σε οριστικά συμπεράσματα, που αφορούν την επίδραση της θεραπείας με στεροειδή στη συμπεριφορά και στις γνωστικές λειτουργίες στους ασθενείς με ΝΣ. Φαίνεται –όμως- ότι η κάλυψη των ψυχοκοινωνικών αναγκών των ασθενών με ΝΣ πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι κάθε προληπτικής και θεραπευτικής παρέμβασης, και σωστές ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις είναι επιβεβλημένες..

Τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης πρέπει να ερμηνευθούν στο πλαίσιο ορισμένων περιορισμών. Κατ' αρχάς, η μελέτη βασίστηκε μόνο στις αναφορές των γονέων για τα συναισθηματικά/συμπεριφορικά προβλήματα των παιδιών τους και αυτό περιορίζει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Δεύτερον, η μελέτη δεν εξέτασε την επίδραση κοινωνικό-οικονομικών παραγόντων στις παρατηρηθείσες διαφορές. Επιπλέον, ο αριθμός των γονέων με χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο ήταν μικρός σε σύγκριση με το μέσο Ελληνικό εκπαιδευτικό επίπεδο, με αποτέλεσμα να μη μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Επιπλέον, το δείγμα μας ήταν μάλλον μικρό, οδηγώντας σε χαμηλή δυνατότητα στατιστικής σύγκρισης, και μη δυνατότητα στάθμισης για πολλαπλές συγκρίσεις και εξέτασης πολλών μεταβλητών. Επίσης η μελέτη ασθενών και μαρτύρων σε μια καθορισμένη χρονική στιγμή (cross-sectional study) δεν μας επέτρεψε να εξετάσουμε τις μεταβολές κατά τη διάρκεια του χρόνου ή να βρούμε οριστικές αιτιολογικές συσχετίσεις.

Παρόλους αυτούς τους περιορισμούς, θεωρούμε ότι η μελέτη αυτή προσπάθησε πολύ διεξοδικά να βρει συσχετίσεις μεταξύ των συναισθηματικών/συμπεριφορικών αλλαγών και γνωστικών λειτουργιών ασθενών με ΝΣ και παραμέτρων που συσχετίζονται τόσο με την ίδια τη νόσο, όσο και με τη θεραπεία με κορτικοειδή. Μελέτησε πολύ συστηματικά τις γνωστικές

λειτουργίες (μνήμη, προσοχή, IQ) που δεν είχαν αναφερθεί διεξοδικά σε προηγούμενες μελέτες παιδιών με ΝΣ. Το ότι δεν κατόρθωσε να οδηγήσει σε οριστικά συμπεράσματα μάλλον οφείλεται στο ότι οι επιδράσεις της ίδιας της νόσου και της θεραπείας με κορτικοειδή είναι παράλληλες και ταυτόχρονες, και είναι αδύνατο να διαχωριστούν.

Πιστεύουμε ότι η μελέτη αυτή συμβάλλει αρκετά στην επισήμανση και έγκαιρη αναγνώριση των ψυχοκοινωνικών προβλημάτων, που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΝΣ, και μπορεί να ευαισθητοποιήσει για την ανάγκη σωστής και έγκαιρης ψυχολογικής /ψυχιατρικής παρέμβασης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jacobson L. (2005). Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis Regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 34 :271-292.
2. Tsigos C, Chrousos G.P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research* 53 865– 871.
3. Chrousos GP.(1998). Ultradian, circadian, and stress-related hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity-- a dynamic digital-to-analog modulation. *Endocrinology.* Feb;139(2):437-40.
4. Hofman M. A. (1997). Lifespan changes in the human hypothalamus. *Experimental Gerontology, Vol. 32, Nos. 4/5, pp. 559-575.*
5. Hanley SNR, Van de Kar LD. (2003). Serotonin and the Neuroendocrine Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease. *Vitam Horm.*;66:189-255.
- 6 Lightman S.L., Windle R.J, Ma X.M, et.al.(2002). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Function. *Archives of Physiology and Biochemistry* Vol. 110, No. 1–2, pp. 90–93.
- 7 · Whitnall M. H. (1993). Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. *Progress in Neurobiology* Vol. 40, pp. 573 to 629.
8. Lehnert H., Schulz C., Dieterich K. (1998). Physiological and Neurochemical Aspects of Corticotropin-Releasing Factor Actions in the Brain: The Role of the Locus Coeruleus. *Neurochemical Research, Vol. 23, No. 8, pp. 1039-1052.*
9. Majzoub J. A (2006). Corticotropin-releasing hormone physiology. *European Journal of Endocrinology* 155 S71–S76.
- 10· Cheung C.C, Lustig RH. (2007). Pituitary development and physiology. *Pituitary* 10:335–350 .
11. Μπατρίνου Μ.Α. Σύγχρονη ενδοκρινολογία. Νευροπόρωση σελ. 98 Ιατρ. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη 1982.
12. · Halasz Bela. (2004). Pituitary Gland Anatomy and Embryology. *Encyclopedia of Endocrine Diseases, Volume 3, 636-643.*
13. Lechan R. M. (1987). Neuroendocrinology of Pituitary Hormone Regulation. *Endocrinology and Metabolism Clinics* Vol 16, No 3 p. 475- 497.
14. Kempna P., Fluˆck Ch. E.(2008). Adrenal gland development and defects. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 22, No. 1, pp. 77–93.
15. Hoeflich A, Bielohuby M.(2009). Mechanisms of adrenal gland growth: signal integration by ERK1/2 . *J. Mol. Endocrinol.* Mar 42(3) 191-203.
16. Matthews S.G. (2002) Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab.* Nov;13(9):373-80.
17. Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 5, 374–381.

18. Chrousos G P.(1998). Stressors, Stress, and Neuroendocrine Integration of the Adaptive Response The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y Acad Sci.* Jun 30;851:311-35.
19. Hastings MS, O'Neill JS, Maywood ES. (2007). Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *Journal of Endocrinology* 195, 187–198.
20. Herman JP, Cullinan WE. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20, 78–84.
21. Herman JP., Ostrander M.M. Mueller N.K, et.al.(2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 29 1201 – 1213.
22. Keller PA., McCluskey A, Morgan J., et.al. (2006). The Role of the HPA Axis in Psychiatric Disorders and CRF. Antagonists as Potential Treatments *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 339, 346 – 355.
23. Venkataraman S, Munoz R, Candido C., et.al. (2007). The hypothalamic–pituitary–adrenal axis in critical illness. *Rev Endocr Metab Disord* 8:365–373.
24. Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. (2008). The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Sep;4(9):496-505.
25. Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M. (2001). Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus–pituitary– adrenal axis. *Biological Psychology* 57 141–152.
26. Yehuda R. (1997). Sensitization of the Hypothalamic- Pituitary-Adrenal Axis in Posttraumatic Stress Disorder. *Ann N Y Acad Sci.* Jun 21;821:57-75.
27. Lightman S. L.(2008). The Neuroendocrinology of Stress: A Never Ending Story. *Journal of Neuroendocrinology* 20, 880–884.
28. Chrousos GP. (1992). Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Dec;21(4):833-58.
29. Bale TL, Vale WW. (2004). CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 44: 525–557.
30. Reul JM, Holsboer F. (2002). Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression . *Curr Opin Pharmacol.* 2002 Feb;2(1):23-33.
31. Behan DP., De Souza, EB., Lowry PJ, et.al. (1995). Corticotropin Releasing Factor (CRF) Binding Protein : A Novel Regulator of CRF and Related Peptides. *Frontiers in Neuroendocrinology* 16 , 362-382.
32. De Souza EB. (1995). Corticotropin-releasing factor receptors: hysiology, harmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. *Psychoneuroendocrinology* Vol. 20, No. 8, pp. 789—819.
33. Steckler T, Holsboer F. (1999). Corticotropin-Releasing Hormone Receptor Subtypes and Emotion. *Biol. Psychiatry*;46:1480–1508.
34. Itoi K, Jiang YQ, Iwasaki Y, et.al. (2004). Regulator Mechanisms oh Corticotropin Releasing Hormone and Vasopressine gene Expression in the Hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology* Vol 16 348-355.
35. Frank E, Landgraf R. (2008). The vasopressin system — From antidiuresis to psychopathology. *European Journal of Pharmacology* 583 226–242.

36. Veenema AH, Neumann ID. (2008). Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours. *Progress in Brain Research*, Vol. 170;170:261-76.
37. Heinrichs M, Domes G.(2008). Neuropeptides and social behaviour: effects of oxytocin and vasopressin in humans . *Prog Brain Res*. 170:337-50.
38. Uvnäs-Moberg K. (1998) Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 23, No. 8, pp. 819–835.
- 39.. Keverne EB, Curley J P. (2004) .Vasopressin, oxytocin and social behaviour. *Current Opinion in Neurobiology*, 14:777–783.
- 40 .Claes SJ. (2004). Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Ann Med.*;36(1):50-61.
41. Theros K, Reisine T. (1987). Molecular Mechanisms Regulating ACTH Synthesis and Release. *Ann N Y Acad Sci.*;512:187-94.
42. Negro-Vilar A, Johnston C, Spinedi E, et.al.(1987). Corticotropin releasing activity (CRA). Physiological role of peptides and amines on the regulation of ACTH secretion. *Ann N Y Acad Sci.*;512:218-36.
43. Horrocks PM, Jones AF, RatcliffeWA., et.al.(1990). Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clin Endocrinol* 32:127-34.
44. Raffin-Sanson M L, de Keyser Y, Bertagna X. (2003). Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *European Journal of Endocrinology* 149 79–90.
- 45.Simpson ER, Mason JI.(1970). Molecular aspects of the biosynthesis of adrenal steroids. *Pharm.Therap.B*. Vol 2. pp. 33- 369.
46. Gallagher TF, Yoshida K, Roffwarg HD, et.al. (1973). ACTH and cortisol secretory patterns in man. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun;36(6):1058-68.
47. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, et. al. (1971). Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects.*J Clin Endocrinol* Jul;33(1):14-22.
48. Ranjita N, Young EA., Raghunathan TE, et.al. (2005). Modeling cortisol rhythms in a population-based study. *Psychoneuroendocrinology* 30, 615–624.
49. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, et.al. (1990). Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr*. Dec;117(6):892-6.
50. Kiess W, Meidert A, Dressendorfer RA, et.al (1995). Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatr Res*. Apr;37(4 Pt 1):502-6.
51. Reder SCJ, Alaghband- Zadeh J, Daly J.R, et.al. (1982). Negative, Rate – sensitive feedback effects on adrenocorticotrophin secretion by cortisol in normal subjects. *J. Endocr*. 29, 443-448.
- 52..Dallman M F,. Akana SF, Levin N, et.al.(1994). Corticosteroids and the Control of Function in the Hypothalamo-Pituitary -Adrenal(HPA) Axis. *Ann N Y Acad Sci*. Nov 30;746:22-31.
53. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, et.al. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*. Jun;19(3):269-301.
54. Hammond GL., Smith CL, Underhill D A.(1991). Molecular studies of corticosteroid binding globulin structure, biosynthesis and function. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol* Vol. 40, No. 4-6, pp. 755-762.

55. Holmes MC, Seckl JR. (2006). The role of 11 β hydroxysteroid dehydrogenases in the brain. *Molecular and Cellular Endocrinology* 248 9–14.
56. Seckl JR. (2004). 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: changing glucocorticoid action. *Current Opinion in Pharmacology*, 4:597–602.
57. Karssen AM, Meijer OC, van der Sandt IC, et.al. (2001). Multidrug resistance P-glycoprotein hampers the access of cortisol but not of corticosterone to mouse and human brain. *Endocrinology*. Jun;142(6):2686-94.
58. Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, et.al. (2010) The human glucocorticoid receptor: Molecular basis of biologic function. *Steroids*. Jan;75(1):1-12 .
59. Meijer OC, van der Laan S, Lachize S, et.al. (2006). Steroid receptor coregulator diversity: what can it mean for the stressed brain? . *Neuroscience* 138 891–899.
60. DeRijk RH, Schaaf M, DeCloeet E.R.(2002). Glucocorticoid receptor variants : clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Jun;81(2):103-22.
61. Derijk RH, van Leeuwen N, Klok MD, et.al. (2008). Corticosteroid receptor-gene variants: Modulators of the stress-response and implications for mental health. *Eur J Pharmacol*. May 13;585(2-3):492-501.
62. Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R.(2006). Minireview: Rapid Glucocorticoid Signaling via Membrane-Associated Receptors. *Endocrinology* 147: 5549–5556.
63. Brann DW, Hendry LB, Mahesh V B. (1995). Emerging Diversities in the Mechanism of Action of Steroid Hormones. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol*. Vol. 52, No. 2, pp. 113-133.
64. de Kloet ER, Sutanto W, van den Berg DT, et.al. (1993). Brain mineralocorticoid receptor diversity: functional implications. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1993 Dec;47(1-6):183-90.
65. Sousa N, Cerqueira JJ, Almeida OF. (2008). Review Corticosteroid receptors and neuroplasticity. *Brain Research Review* Mar. 57(2) 561 – 570.
66. Zhou J, Cidlowski J A. (2005). The human glucocorticoid receptor: One gene,multiple proteins and diverse responses. *Steroids* 70 407–417.
67. Kellendonk Chr., Gass P., Kretz O., et.al. (2002). Corticosteroid receptors in the brain: Gene targeting studies. *Brain Research Bulletin*, Vol. 57, No. 1, pp. 73–83.
68. de Kloet ER, Van Acker SA, Sibug RM, et.al.(2000). Brain mineralocorticoid receptors and centrally regulated functions. *Kidney International*, Apr;57(4):1329-36.
69. Caamaño CA., Morano M I, Akil H. (2001). Corticosteroid Receptors: A Dynamic Interplay Between Protein Folding. and Homeostatic Control. Possible Implications in Psychiatric Disorders. *Psychopharmacology Bulletin* : Winter VOL 35 NO 1 6-23.
70. Marques AH., Silverman M N., Sternberg E M. (2009). Glucocorticoid Dysregulations and Their Clinical Correlates From Receptors to Therapeutics. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1179: 1–18.
71. Chrousos GP., Kino T. (2009). Glucocorticoid Signalling in the Cell Expanding Clinical Implications to Complex Human. Behavioral and Somatic Disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 1179: 153–166.
72. DeRijk RH, de Kloet E. R. (2008). Review Corticosteroid receptor polymorphisms: Determinants of vulnerability and resilience. *European Journal of Pharmacology* 583 303–311.

- 73 Kumsta R., Entringer S., Koper J W, et.al.(2007). Sex Specific Associations between Common Glucocorticoid Receptor Gene Variants and Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis Responses to Psychosocial Stress. *Biol. Psychiatry*;62:863–869 .
74. Wüst S, Van Rossum EF, Federenko IS, et.al. (2004). Common Polymorphisms in the Glucocorticoid Receptor Gene Are Associated with Adrenocortical Responses to Psychosocial Stress. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 565–573.
- 75 Holsboer F. (2000). The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology* 23:477-501.
- 76 Chrousos G.P., Kino T. (2007). Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. *Stress*, June 10(2): 213–219.
77. Buckingham JC. (2006). Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *British Journal of Pharmacology* Jan, 147Suppl1, S258–S268.
78. Fietta P, Fietta P, Delsante G. (2009). Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*; 63: 613–622.
79. Belanoff J.K, Gross K, Yager A, et.al. (2001). Corticosteroids and cognition. *Journal of Psychiatric Research* 35 127–145.
80. McEwen BS. (1997). The Brain Is an Important Target of Adrenal Steroid Actions A Comparison of Synthetic and Natural Steroids. *Ann N Y Acad Sci*. Aug 14;823:201-13.
- 81.. Datson N A., Morsink MC, Meijer OC., et.al. (2008). Central corticosteroid actions: Search for gene targets. *European Journal of Pharmacology* 583 272–289.
- 82..Lupien S.J., Maheu F, Tu M., et.al. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and Cognition* 65 209–237.
- 83.Erickson K, Drevets W, Schulkin J.(2003). Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* May;27(3):233-46.
84. Jameison K, Dinan TG.(2001). Glucocorticoids and cognitive function: from physiology to pathophysiology. *Hum Psychopharmacol*. Jun;16(4):293-302.
85. Wolf O. T, Convit A., McHugh PF, et.al. (2001). Cortisol Differentially Affects Memory in Young and Elderly Men. *Behavioral Neuroscience*. Vol. 115. No. 5, 1002-1011
86. Di Shi, Maxson MM, Franco A, et.al (2009). Glucocorticoids Regulate Glutamate and GABA Synapse-Specific Retrograde Transmission via Divergent Nongenomic Signaling Pathways. *The Journal of Neuroscience*, January 14, • 29(2):393– 401.
87. Lanfumey L, Mongeau R, Cohen-Salmon Ch, et.al (2008). Corticosteroid–serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32 1174–1184.
88. Jeanneteau F, Garabedian MJ, Chao MV. (2008). Activation of Trk neurotrophin receptors by glucocorticoids provides a neuroprotective effect. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Mar 25;105(12):4862-7.
89. Abraham IM, Harkany T, Horvath K M., et.al (2001). Action of Glucocorticoids on Survival of Nerve Cells: Promoting Neurodegeneration or Neuroprotection? *Journal of Neuroendocrinology*, Vol. 13, 749-760 .
90. McEwen BS, Angulo J, Cameron H, et.al (1992). Paradoxical effects of adrenal steroids on the brain: protection versus degeneration. *Biol Psychiatry*. Jan 15;31(2):177-99

91. McEwen BS. (1987). Glucocorticoid-biogenic amine interactions in relation to mood and behaviour. *Biochem Pharmacol.* 1987 Jun 1;36(11):1755-63.
92. Conrad CD. (2008). Chronic Stress-Induced Hippocampal Vulnerability: The Glucocorticoid Vulnerability Hypothesis. *Rev Neurosci.*; 19(6): 395–411.
93. Brown SE, Rush AJ, McEwen BS. (1999). Hippocampal Remodeling and Damage by Corticosteroids: Implications for Mood Disorders *Neuropsychopharmacology* Oct;21(4):474-84.
- 94.. Martignoni E, Costa AI, Sinforiani E, et.al. (1992). The brain as a target for adrenocortical steroids: cognitive implications. *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 17, No. 4, pp. 343-354.
- 95 .Monteggia LM, Barrot M, Powell CM, et. al.(2004). Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jul 20;101(29):10827-32.
96. Gubba EM., Netherton CM, Herbert J. (2000). Endangerment of the brain by glucocorticoids: Experimental and clinical evidence. *Journal of Neurocytology* 29, 439–449.
97. Elliott EM, Sapolsky RM. (1993). Corticosterone impairs hippocampal neuronal calcium regulation - possible mediating mechanisms. *Brain Research*, 602: 84-90.
98. De Quervain DJF, Henke K, Aerni A, et al (2003). Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Eur J Neurosci* 17:1296–1302.
99. Van Craenenbroeck K, De Bosscher K, Vanden Berghe Wim, et. al. (2005). Role of glucocorticoids in dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Molecular and Cellular Endocrinology* Dec 21;245(1-2):10-22.
100. Herber J, Goodyer IM,. Grossman AB, et.al. (2006). Do Corticosteroids Damage the Brain? *Journal of Neuroendocrinology* Jun;18(6):393-411.
101. Lupien S. J, Lepage, M. (2001). Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it . *Behavioural Brain Research* 127 137–158.
102. McEwen BS., Magarinos AM. (1997). Stress Effects on Morphology and Function of the Hippocampus. *Ann NY Acad Sci* 821:271–284.
103. Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, et.al (2001). Age-related changes of the hypothalamic- pituitary - adrenal axis: pathophysiological correlates *European Journal of Endocrinology* Apr;144(4):319-29.
104. Holsboer F, Grasser A, Friess E, et.al (1994). Steroid Effects on Central Neurons and Implications for Psychiatric and Neurological Disorders. . *Ann N Y Acad Sci.* Nov 30;746:345-59.
105. Carpenter WT Jr, Gruen PH. (1982). Cortisol's effects on human mental functioning. *J Clin Psychopharmacol.* Apr;2(2):91-101.
106. Joëls M. (2006). Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends Pharmacol Sci.* 2006 May;27(5):244-50.
107. De Kloet ER, Oitzl, M S, Joëls M (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci.* Oct;22(10):422-6.
108. Lupien SJ, Fiocco AI, Wan N, et.al. (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan *Psychoneuroendocrinology* Apr;30(3):225-42.
109. Benno R. (2003). Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 27 1213–1223.

110. Lupien SJ, McEwen BS (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews* 24 1-27.
- 111 Ayala A, Chrousos G P. *Hypercortisolism and Cushing's Syndrome*. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, Volume 2.
112. Nieman LK, Ilias I. (2005). Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med. Dec*;118(12):1340-6.
113. Hudson JI, Hudson MS, Griffing GT, et al. (1987). Phenomenology and family history of affective disorder in Cushing's disease. *Am J Psychiatry*. Jul;144(7):951-3.
114. Sonino N, Fava GA. (2001). Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome. *Epidemiology, pathophysiology and treatment. Review CNS Drugs*;15(5):361-73.
115. Dubrovsky, B. (1993). Effects of Adrenal Cortex Hormones on Limbic Structures: Some Experimental and Clinical Correlations Related to Depression. *J Psychiatry Neurosci*. Jan;18(1):4-16.
116. Geffken GR, Ward HE, Staab JP, et al. (1998). Psychiatric morbidity in endocrine disorders. *Psychiatr Clin North Am*. Jun;21(2):473-89.
117. Kiraly SJ, Ancill RJ, Dimitrova G (1997). The relationship of endogenous cortisol to psychiatric disorder: a review. *Can J Psychiatry*. May;42(4):415-20.
118. Sonino N. (1997). From the lesson of Harvey Cushing to current knowledge: psychosocial aspects of endocrine disease. *Psychother Psychosom*;66(3):113-6.
- 119 Whelan TB, Scheingart DE, Starkman MN., et al. (1980). Neuropsychological deficits in Cushing's syndrome. *J Nerv Ment Dis*. Dec;168(12):753-7.
120. Het S., Ramlow G, Wolf OT. (2005) A meta-analytic review of the effects of acute cortisol administration on human memory. *Psychoneuroendocrinology* 30, 771–784.
121. Roozendaal B. (2002). Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol Learn Mem*. Nov;78(3):578-95.
122. Aronson J K. (2006). Corticosteroids—glucocorticoids *Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. *Meyler's Side Effects of Drugs*; Pages 906-958 .
123. Thompson R.F., Kim JJ. (1996). Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* November Vol. 93, pp. 13438–13444.
124. Luine V. N. (2007). Neuroendocrinology of Memory and Cognitive Function. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology* 776-794.
125. Eichenbaum H, Fortin NJ. (2005). Bridging the gap between brain and behavior: cognitive and neural mechanisms of episodic memory. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 84, number 3 619–629.
126. Lynch, MA. (2004). Long-Term Potentiation and Memory. *Physiol Rev* 84: 87–136.
127. Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. (2005). A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Progress in Neurobiology* 75 143–160.
128. Gabrieli JDE. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annu. Rev. Psychol.* 49:87- 115.
129. Rolls ET. (2000). Memory systems in the brain. *Annu. Rev. Psychol.* 51:599–630.

130. Squire LR, Zola S M. (1996). Structure and function of declarative and non declarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* November Vol. 93, pp. 13515–13522.
131. Wais PE, Wixted JT, Hopkins RO, et al. (2006). The Hippocampus Supports both the Recollection and the Familiarity Components of Recognition Memory. *Neuron* February 49, 2, 459–466.
132. Eichbaum H. (2001). The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behavioral Brain Research* 127: 199-207.
133. Squire LR. (1986). Mechanisms of memory. *Science* 232:1612-1619.
134. Baddeley A. (1998). Recent developments in working memory. *Curr Opin Neurobiol.* 1998 Apr;8(2):234-8.
135. Müller NG, Knight RT. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience* 139 51–58
136. Funahashi, S. (2006). Prefrontal cortex and working memory processes. *Neuroscience* 139 251–261.
137. Alvarez P, Squire LR. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: A simple network model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA Neurobiology* July Vol. 91, pp. 7041-7045.
138. Cohen NJ, Ryan J, Hunt C, et al. (1999). Hippocampal System and Declarative (Relational) Memory: Summarizing the Data From Functional Neuroimaging Studies. *Hippocampus* 9:83–98.
139. Desgranges B, Baron JC, Eustache F. (1998). The Functional Neuroanatomy of Episodic Memory: The Role of the Frontal Lobes, the Hippocampal Formation, and Other Areas. *Neuroimage* 8, 198–213 .
140. Gais S, Born J. (2004). Declarative memory consolidation: Mechanisms acting during human sleep. *Learn. Mem.* 11: 679-685.
141. Braak H, Braak E, Yilmazer D, et al. (1996). Functional anatomy of human hippocampal formation and related structures. *J Child Neurol.* Jul;11(4):265-75.
142. Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ (1992). The hippocampus –What does it do ? *Behav Neural. Biol.* 57, 2-36.
143. Sapolsky, RM., Krey, LC, McEwen BS. (1986). The neuroendocrinology of stress and Aging : The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr. Rev* 7 (3) 284-301.
144. Reagan LP, McEwen BS. (1997). Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 13 149–167.
145. Kazushige M, Atsushi I, Shuichi T, et al. (2004). Endogenous Glucocorticoids Are Essential for Maintaining Prefrontal Cortical Cognitive Function. *The Journal of Neuroscience*, June 16, 24(24):5492–5499.
146. Banich MT, Mackiewicz KrL, Depue Br.E, et al. (2009). Cognitive control mechanisms, emotion and memory: A neural perspective with implications for psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33 613–630.
147. Taylor SF, Liberzon I. (2007) . Neural correlates of emotion regulation in psychopathology. *Trends Cogn Sci.* Oct;11(10):413-8.
148. Ferry B, Roozendaal B, McGaugh JL. (1999). Role of Norepinephrine in Mediating Stress Hormone Regulation of Long-Term Memory Storage: A Critical Involvement of the Amygdala . *Biol Psychiatry* 46:1140–1152.

149. Paré. D. (2003). Role of the basolateral amygdala in memory consolidation *Progress in Neurobiology* 70 409–420.
150. McGaugh JL, Roozendaal B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 12:205–210.
151. Phelps EA. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 14:198–202.
152. Talarovicova A, Krskova L, Kiss A. (2007). Some assessments of the amygdala role in suprahypothalamic neuroendocrine regulation: *Endocr Regul.* 2007 Nov;41(4):155-62.
153. Sapolsky RM., Uno H, Rebert CS., et.al. (1990). Hippocampal Damage Associated with Prolonged Glucocorticoid Exposure in Primates. *J Neurosci. Sep*;10(9):2897-902.
154. Woolley CS. Gould E, McEwen B S. (1990). Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult Hippocampal pyramidal neurons *Brain Res.* 1990 Oct 29;531(1-2):225-31.
155. McLay RN, Freeman SM, Zadina JE. (1998). Chronic Corticosterone Impairs Memory Performance in the Barnes Maze. *Physiol Behav.* Mar;63(5):933-7.
156. Tannenbaum B, Tannenbaum GS, Sudom K, et.al. (2002). Neurochemical and behavioral alterations elicited by a chronic intermittent stressor regimen: implications for allostatic load. *Brain Res.* 2002 Oct 25;953(1-2):82-92.
157. Beckwith BE., Petros TV, Scaglioni C., et.al. (1986). Dose- Dependent Effects of Hydrocortisone on Memory in Humans Males. *Physiology and behavior Vol 36*, pp. 238-286.
158. Wolkowitz OM, Reus VI, Weingattner H, et.al. (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *Am J Psychiatry* . 147: 1297-1303
159. Newcomer JW, Selke G, Melson AK, et.al.(1999). Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch Gen Psychiatry.* Jun;56(6):527-33.
160. Kirschbaum C, Wolf OT, May M, et.al. (1996). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, 58(17):1475–83.
161. Schmidt LA, Fox NA, Goldberg MC, et.al. (1999). Effects of acute prednisone administration on memory, attention and emotion in healthy human adults *Psychoneuroendocrinology* 24 461–483.
162. Patten SB. (1999) Research report Exogenous corticosteroid exposures are associated with increased. recollection of traumatic life events. *Journal of Affective Disorders* 53 123–128.
163. Young AH. Sahakian BJ, Robbins TW, et.al. (1999). The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers *Psychopharmacology* 145:260–266.
164. Lupien SJ, Gillin CJ, Hauger RL.(1999) Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids : a dose response study in humans. *Behavioral neuroscience* 113 : 420-430.
165. Lupien SJ, Wilkinson CW, Brière S, et.al. (2002). The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology.* Apr;27(3):401-16.
166. de Quervain, DJF, Roozendaal B, Nitsch R M, et.al. (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nature Neuroscience*, 3, No 4 313–314.

167. Buchanan TW, Lovallo WR. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology* 26 307–317.
168. Wolf OT, Kuhlmann S, Buss C, et.al. (2004). Cortisol and memory retrieval in humans: influence of emotional valence. *Ann N Y Acad Sci*;1032:195-7.
169. Abercrombie HC, Ned H K., Marchell ET, et.al. (2003). Cortisol Variation in Humans Affects Memory for Emotionally Laden and Neutral Information. *Behavioral Neuroscience* Vol. 117, No. 3, 505–516.
170. Tops M, van der Pompe G, Baas D. (2003). Acute cortisol effects on immediate free recall and recognition of nouns depend on stimulus valence. *Psychophysiology*. Mar;40(2):167-73.
171. Buss C, Wolf OT, Witt J, et.al. (2004). Autobiographic memory impairment following acute cortisol administration. *Psychoneuroendocrinology* 29, 1093–1096.
172. Domes Gr, Rothfischer J, Reichwald Ur, et.al. (2005). Inverted-U Function Between Salivary Cortisol and Retrieval of Verbal Memory After Hydrocortisone Treatment. *Behavioral Neuroscience* Vol. 119, No. 2, 512–517.
173. De Quervain DJF, Margraf J. (2008). Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: A novel therapeutic approach. *European Journal of Pharmacology* 583 365–371.
174. De Quervain DJF. (2008). Glucocorticoid-induced reduction of traumatic memories: implications for the treatment of PTSD. *Progress in Brain Research*, Vol.167:239-47.
175. De Quervain DJF. (2006). Glucocorticoid-Induced Inhibition of Memory Retrieval Implications for Posttraumatic Stress Disorder *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1071: 216–220
176. Soravia M.L., Heinrichs M., Aerni A, et al. (2006). Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *PNAS*. Vol. 103 No14p. 5585-90.
177. Bentz D., Michael, T., De Quervain DJF, et.al. (2010). Enhancing exposure therapy for anxiety disorders with glucocorticoids: From basic mechanisms of emotional learning to clinical applications. *Journal of Anxiety Disorders* 24 223–230.
178. Smith. CK, Barish J, Correa J. (1972). Psychiatric Disturbances in Endocrinologic Disease. *Psychosomatic Medicine* Vol 34 No 1:69-86.
179. Regestein QR, Rose LI, Williams GH. (1972). Psychopathology in Cushing's syndrome. *Arch Intern Med*. Jul;130(1):114-7.
180. Jeffcote WJ, Silverstone JT, Edwards CRW, et.al. (1979). Psychiatric Manifestation of Cushing's syndrome: Response to lowering of plasma cortisol. *Quartely J. Medicine* No 191, pp. 465-72.
181. Choen S.I. (1980). Cushing's Syndrome: A Psychiatric Study of 29 Patients. *Brit. J. Psych.* 136: 120-124.
182. Starkman MN, Schteingart DE., Achork M S. (1981). Depressed Mood and Other Psychiatric Manifestation of Cushing's Syndrome: Relation to Hormone Level. *Psychosomatic Medicine* Vol. 43, No 1 pp 3-18.
183. Starkman MN, Schteingart DE. (1981). Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relationship to cortisol and adrenocorticotropic hormone levels. *Arch Intern Med*. Feb;141(2):215-9.

184. Starkman MN, Scheingart DE, Schork MA.(1986). Cushing's Syndrome After Treatment: Changes in Cortisol and ACTH Levels, and Amelioration of the Depressive Syndrome. *Psychiatry Res. Nov*;19(3):177-88.
185. Starkman MN, Gebarski SS., Berent S, et.al. (1992). Hippocampal Formation Volume, Memory Dysfunction, and Cortisol Levels in Patients with Cushing's Syndrome. *Biol. Psychiatry*;32:756-765.
186. Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, et.al. (1999). Decrease in Cortisol Reverses Human Hippocampal Atrophy following Treatment of Cushing's Disease. *Biol Psychiatry*;46:1595–1602.
187. Starkman MN, Giordani B, Berent S, et.al. (2001). Elevated Cortisol Levels in Cushing's Disease Are Associated With Cognitive Decrements. *Psychosomatic Medicine* 63:985–993.
188. Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, et.al. (2003). Improvement in learning associated with increase in hippocampal formation volume. *Biol Psychiatry. Feb 1*;53(3):233-8.
189. Haskett RF. (1985). Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry. Aug*;142(8):911-6.
190. Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B, et.al. (1995). Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: 'atypical' or melancholic features. *Clin Endocrinol (Oxf). Oct*;43(4):433-42.
191. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, et.al. (1997). The Longitudinal Course of Psychopathology in Cushing's Syndrome after Correction of Hypercortisolism. *Clin Endocrinol Metab* 82: 912–919.
192. Dorn, L. D. Cerrone P. (2000). Cognitive Function in Patients with Cushing Syndrome : A Longitudinal Perspective. *Clin Nurs Res. Nov*; 9(4):420-40.
193. Kelly WF. (1996). Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *QJM. Jul*;89(7):543-51.
194. Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B.(1996). A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf). Dec*;45(6):715-20.
195. Sonino N, Zielesny M, Fava GA., et.al. (1996). Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab. Jul*;81(7):2647-52.
196. Sonino N, Fava GA, Raffi AR., et.al. (1998). Clinical correlates of major depression in Cushing's disease. *Psychopathology. Nov-Dec*;31(6):302-6.
197. Pikkarainen L, Sane T, Reunanen A. (1999). The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome. *J. of Internal Medicine* 245: 463-40.
198. Forget H, Lacroix A, Somma M., et.al. (2000). Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome. *J Int Neuropsychol Soc. Jan*;6(1):20-9.
199. Forget H, Lacroix A, Cohen H. (2002). Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology. Apr*;27(3):367-83.
200. Goth P M. (1994). Cushing's syndrome from the Patients perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am. Vol 23, No 3 p.* 607-617.
201. Johnson MD., Woodburn CJ, VanceM L. (2003). Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary* 6: Issue 2, pp 81-87.
202. Sonino N, Ruini C, Navarrini C, et al. (2007). Psychosocial impairment in patients treated for pituitary disease: a controlled study. *Clin Endocrinol*;67:719–26.

203. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. (2007). Cushing's Syndrome: Aftermath of the Cure. *Arq Bras Endocrinol Metab*;51(8):1381-1391.
204. Sonino N, Bonnini S, Fallo F, et al. (2006). Personality characteristics and quality of life in patients treated for Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 64: 314–318.
205. Van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, et al. (2005). Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*;90:3279–86.
206. Lindsay J.R., Nansel T, Baid, S, et al. (2006). Long-Term Impaired Quality of Life in Cushing's Syndrome despite Initial Improvement after Surgical Remission. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 447–453.
207. Carrion JL, Atutxa AM., Mangas M A, et al. (2009). A clinical profile of memory impairment in humans due to endogenous glucocorticoid excess. *Clinical Endocrinology* 70 , 192–200.
208. Michaud K, Forget H, Cohen H. (2009). Chronic glucocorticoid hypersecretion in Cushing's syndrome exacerbates cognitive aging. *Brain and Cognition* Oct;71(1):1-8.
209. Francois S. (2003). Steroid psychosis: a review. *General Hospital Psychiatry* 25 27–33.
210. Wolkowitz OW, Reus VI, Canick J, et al. (1997). Glucocorticoid Medication, Memory and Steroid Psychosis in Medical Illness. *Ann N Y Acad Sci* Aug 14, 823:81-96.
211. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, et al. (2009). Glucocorticoids: Mood, Memory, and Mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*. Oct;1179:19-40.
212. Kershner P, Wang-Cheng R. (1989). Psychiatric Side Effects of Steroid Therapy. *Psychosomatics*. Vol 30 No. 2 Spring 135-139.
213. Lewis DA, Smith RE. (1983). Steroid-induced psychiatric syndromes : A report of 14 cases and a review of the literature. *Journal of Affective Disorders* Nov;5(4):319-32.
214. Brown ES, Suppes T. (1998). Mood Symptoms during Corticosteroid Therapy: A Review. *Harvard Rev Psychiatry* Jan-Feb;5(5):239-46.
215. Brown E S, Khan DA, Nejtck VA. (1999). Psychiatric symptoms during corticosteroid therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 83:495–504.
216. Brown ES, Chandler PA. (2001). Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy Primary Care Companion. *J. Clin. Psychiatry* 3: 1 p17-21.
217. Warrington TP, Bostwick J M. (2006). Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids. *Mayo Clin Proc*. 81(10):1361-1367.
218. Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M, et al. (2004). Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy Asthma Immunol*;92:500–505.
219. Cordess C, Folstein M, Drachman D. (1981). Psychiatric Effects of Alternate Day Steroid Therapy. *Brit. J. Psychiatry* 138, 504-506.
220. The Boston Collaborative Drug Surveillance Program. (1972). Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage . *Clinical Pharmacology and Therapeutics* Vol 13 , No. 5 Part 1 694-698.
221. Hall RC, Popkin MK, Stickney SK, et al. (1979). Presentation of the steroid psychoses. *J Nerv Ment Dis* 167(4):229-36.

222. Wolkowitz OM. (1994). Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology*;19(3):233-55.
223. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG.(2008). The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Current Opinion in Rheumatology* 20:131–137.
224. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. (2006). Population-Based Assessment of Adverse Events Associated With Long-Term Glucocorticoid Use. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 55, No. 3, June 15, , pp 420–426.
225. Zanardi VA, Magna LA, Costallat LT. (2001). Cerebral Atrophy Related to Corticotherapy in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol* 20:245–250.
226. Brown E S, Woolston DJ,. Frol AB. (2008). Amygdala Volume in Patients Receiving Chronic Corticosteroid Therapy. *Biol Psychiatry*;63:705–709.
227. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA.(1994). Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum. Sep*;37(9):1311-20.
228. Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, et al. (1995). Commonly used therapeutic doses of glucocorticoids impair explicit memory. *Ann N Y Acad Sci. Jun* 12;761:400-2..
229. Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, et al. (1996). The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology* 47 1396 1402.
230. Brown ES, J Woolston D, Frol A, et al.(2004). Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biol Psychiatry. Mar* 1;55(5):538-45.
231. Uttner I, Müller S, Zinser C, et.al.(2005). Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. *Neurology*;64:1971–1973.
232. Brown ES, Bear L, Frol,AB, et al. (2006). Effect of two prednisone exposures on mood and declarative memory. *Neurobiology of Learning and Memory* 86 28–34.
233. Brunner R, Schaefer D, Hess K, et al. (2005). Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology* 64:335–337.
234. Brunner R, Schaefer D, Hess K, et al. (2006). Effect of high-dose cortisol on memory functions. *Ann N Y Acad Sci. Jul*;1071:434-7.
235. Brown ES, Vera E, Frol AB, et al. (2007). Effects of chronic prednisone therapy on mood and memory. *Journal of Affective Disorders* 99 279–283.
236. Fricchione G, Murty AH, Valerie F.(1989). 'Steroid Withdrawal Psychiatric Syndromes.' *Annals of Clinical Psychiatry*, 1:2, 99 — 108
237. Patterson CK.(1971). Psychological Dependency on steroids? *Annals of Internal medicine* 75: 111-113.
238. Romanholi DJ, Salgado LR. (2007). Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal .*Arq Bras Endocrinol Metabol. Nov*;51(8):1280-92.
- 239.Hopkins R.L, Leinung MC.(2005). Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid Withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am.*34 371-384.
240. Campbell K, Schubert D SP. (1991). Delirium After Cessation of Glucocorticoid Therapy. *General Hospital Psychiatry* 13, 270-272.

241. Weber A, Trainer PJ, Grassman AB, et al. (1995). Investigation, management and therapeutic outcome in 12 cases of childhood and adolescent Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 43, 19-28.
242. Merke DP, Giedd JN, Keil MF, et al. (2005). Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. *The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*;90:2531–2536.
243. Keil MF., Merke DP, Gandhi R, et al. CA.(2009). Quality of life in children and adolescents one-year after cure of Cushing syndrome: A prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. September ; 71(3): 326–333.
244. Harris JC, Carel CA, Rosenberg LA, et al. (1986). Intermittent high dose corticosteroid treatment in childhood cancer: behavioural and emotional consequences. *J Am Acad Child Psychiatry* 25:120–124
245. Covar RA, Leung DY, McCormick D, et al. (2000). Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 106:651-9.
246. Stuart FA, Segal TY, Keady S. (2005). Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child*; 90:500–506.
247. Hochhauser CJ, Lewis M, Kamen BA, et al. (2005). Steroid-induced alterations of mood and behavior in children during treatment. for acute lymphoblastic leukemia Support Care. *Cancer* 13: 967–974.
248. Bender BG, Lerner JA, Kollasch A. (1988). Mood and memory in asthmatic children receiving corticosteroids. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:720–725.
249. Bender BG, Lerner JA, Poland JE.(1991). Association between corticosteroids and psychologic change in hospitalized asthmatic children. *Ann Allergy*. May;66(5):414-9.
250. Satel L. S.(1990). Mental status changes in Children receiving glucocorticoids .Review of the literature. *Clinical Pediatrics* Vol. 29, No 7 p. 382-388.
251. Spiegel W, McGeady SJ., Mansmann HC.(1992). Cerebral cortical atrophy and central nervous system (CNS) symptoms in a steroid-treated child with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Apr;89(4):918-9.
252. Nall M, Corbeta M, McLoughlin J, et al. (1992). Impact of short-term oral steroid use upon children's school achievement and behavior. *Annals of Allergy* Vol 69 pp.218-220.
253. Findlay CA, Macdonald JF, Wallace AM, et al. (1998). Childhood Cushing's syndrome induced by betamethasone nose drops, and repeat prescriptions. *BMJ*. Sep 12;317(7160):739-40.
254. Klein M.S, Pachman LM. (1998). Intravenous Corticosteroids :Adverse . reactions are more variable than expected in children. *J. of Rheumatology* 25: 1995-2002.
255. Kayani S, Shannon DC.(2002). Adverse Behavioral Effects of Treatment for Acute Exacerbation of Asthma in Children. *Chest* 122;624-628.
256. Wolkowitz OM., Lupie NSJ, Bigle RED. (2007). The “Steroid Dementia Syndrome”: A Possible Model of Human Glucocorticoid Neurotoxicity. *Neurocase* 13, 189–200.
257. Tavassoli N, Montastruc-Fournier J, Montastruc J L. (2008). Psychiatric adverse drug reactions to glucocorticoids in children and adolescents : A much higher risk with elevated doses. *Br J Clin Pharmacol* / 66:4 / 566–567
258. Cadman D, Boyle M, Szatmari P, et al. (1987). Chronic illness, disability , and mental and social well-being: Findings of the Ontario child health study. *Pediatrics* Vol. 79. No 5 p 805 813.

259. Gortmaker A L, Walker DK, Weitzman M, et al. (1990). Chronic conditions , socioeconomic risk, and behavioral problems in children and adolescents . *Pediatrics* Vol. 85 No 3 267-276.
260. LeBlance L A, Goldsmith T, Patel DR. (2003). Behavioral aspects of chronic illness in children and adolescents . *Pediatr Clin North Am.* Aug;50(4):859-78.
- 261 Wallander JL, Varni JW. (1998). Effects of Pediatric Chronic Physical Disorders on Child and Family Adjustment. *J. Child Psychol. Psychiat.* Vol. 39, No. 1, pp. 29-46.
262. Immelt S. (2006). Psychological Adjustment in Young Children with Chronic Medical Conditions. *Journal of Pediatric Nursing*, October Vol 21, No 5 .
263. Λακοπούλου Μ.(1994). Η ψυχοκοινωνική προσαρμογή του παιδιού με χρόνια νόσο και της οικογένειάς του. ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ. 1994, τόμ. 57, τεύχ. 4-5, σελ. 433-437
264. Βουρδαμπά Α. Καρκάνη Α., Κούρος Ι. (1999). Το παιδί με την χρόνια ασθένεια. *Αρχεία ΕΨΨΕΠ* 23, 90-91.
265. Eddy AA, Symons JM. (2003). Nephrotic syndrome in childhood *Lancet.* Aug 23;362(9384):629-39.
266. Rùth EM, Kemper MJ, Leumann EP, et al. (2005). Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr.* Aug;147(2):202-7.
267. Vance JC, Fazan LE, Satterwhite B, et al. (1980). Effects of Nephrotic Syndrome on the Family: A Controlled Study. *Pediatrics*;65:948-955.
268. Vance JC, Pless IB. (1983). The effect of chronic Nephrotic Syndrome on the affected child. *J. Dev. Behav. Pediatrics* Sep;4(3):159-62.
269. Mehta M, Bagga A, Pande P, et al. (1995). Behavior problems in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* Dec;32(12):1281-6 Abstract.
270. Soliday E, Grey S, Lande MB.(1999) Behavioral Effects of Corticosteroids in Steroid-sensitive Nephrotic Syndrome. *Pediatrics.* 1999 Oct;104(4):e51.
271. Soliday E, Kool E, Lande MB.(2000). Psychosocial adjustment in children with kidney disease. *J Pediatr Psychol.* Mar;25(2):93-103.
272. Soliday E, Kool E, Lande M B. (2001). Family Environment, Child Behavior, and Medical Indicators in Children with Kidney Disease. *Child Psychiatry and Human Development*, Summer;31(4):279-95.
273. Soliday E, Lande MB. (2002). Family structure and the course of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 17:41–44.
274. Hall S A, Thorley G, Houtman P N. (2003). The effects of corticosteroids on behavior in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 18:1220–1223.
275. Rùth EM, Landolt MA, Neuhaus TJ, et al. (2004). Health-related quality of life and psychosocial adjustment in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J Pediatr*;145:778-83.
276. Hernandez Rodríguez PJ, Nieto García V, et al. (2007). [Psychopathology associated with idiopathic nephrotic syndrome in the pediatric age group]. *Psicopatología del síndrome nefrótico idiopático en la edad pediátrica An Pediatr (Barc).*; Sep;67(3):231-5. Abstract
277. Slickers J, Duquette P, Hooper S, et al. (2007). Clinical predictors of neurocognitive deficits in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* (2007) Apr;22(4):565-72. 22.

278. Guha P, De A, Ghosal M. (2009). Behavior profile of children with nephrotic syndrome. *Indian J Psychiatry*. Apr 51(2): 122–126.
279. Mishra OP, Basu B, Upadhyay SK, et al. (2010). Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. Aug;25(8):2537-41.
280. Gerson AC, Wentz A, Abraham AG. et.al.(2010). Health-Related Quality of Life of Children With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease. *Pediatrics*; Feb;125(2):e349-57.
281. Marciano R.C. Soares CM., Diniz JS, Lima D, Lima EM, et.al. (2011). Behavioral disorders and low quality of life in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 26:281–290.
282. Drigan R, Spirito A, Gelber RD. (1992). Behavioral effects of corticosteroids in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 20:13-21.
283. Waber DP, Carpentieri SC, Kalr N, et al. (2000). Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukaemia with dexamethasone or prednisone. *Pediatr Hematol Oncol* 22: 206-213.
284. The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone: a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 98: 561-564, 1981.
285. Short versus standard prednisone for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Lancet* 1: 380-383, 1988.
286. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome: a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 101: 514-518, 1982.
287. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course: report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 62: 1102-1106, 1987.
288. Marshall WA, Tanner JM. (1969). Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 44: 291–303, 1969.
289. Fredriks AM, van Buuren S, Fekkes M, et.al.(2005). Are age references for waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio in Dutch children useful in clinical practice? *Eur J Pediatr* 164: 216-222.
290. Achenbach TM. (1991a) Integrative Guide for the 1991 CBCL/4±18, YSR, and TRF Profiles. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
291. Achenbach TM. (1991). Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
292. Roussos A, Karantanos G, Richardson C, et.al. (1999). Achenbach's child behavior checklist and Teacher's report form in a normative sample of Greek children 6-12 years old. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 8:165-172.
293. Motti-Stefanidi F, Tsiantis J, Richardson SC. (1993). Epidemiology of Behavioural and Emotional Problems of Primary Schoolchildren in Greece. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2:111-118.
294. Kovacs M. (1992) Manual for the Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 21: 995–998.
295. Kleftras G., Didaskalou E. (2006). Incidence and Teachers' Perceived Causation of Depression in Primary School Children in Greece. *School Psychology International* 27: 296.

296. Giannakopoulos G, Tzavara C, Dimitrakaki C, et.al. (2010). Adolescent health care use: investigating related determinants in Greece. *J Adolesc* 2010, 33(3):477-485.
297. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, et.al. (1997). The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Scale Construction and Psychometric Characteristics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36: 545-553.
298. Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L et al. (1999). Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 1230–1236.
299. Kolaitis,G. Kotsopoulos J, Tsiantis J, et al. (2003). Posttraumatic stress reactions among children following the Athens earthquake of September 1999. *European Child & Adolescent Psychiatry*, Vol. 12, No. 6: 273–280.
300. Wechsler, D. Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children, Third Edition Psychological Corporation , San Antonio, 1991.
301. Γεώργας Δ., Παρασκευόπουλος Ι.Ν., Μπεζεβέγκης Η. Γ., et al. (1997). Ελληνικό WISC –III Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα.
302. Wechsler D. Manual for the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence. New York: The Psychological Corporation, 1967.
303. Wechsler D. Manual for the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence–Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1989.
304. Roid G.H, Miller LJ. (1997). The Leiter International Performance Scale-Revised. Wood Dale, IL: Stoelting Co.
305. Kosmidis M.H., Vlahou C.H., Panagiotaki P., et al. (2004). The verbal fluency task in the Greek population: Normative data and clustering and switching strategies. *Journal of the International Neuropsychological Society* 10: 164-172.
- 306 McCarthy D. McCarthy Scales of Children’s Abilities. New York: Psychological Corporation, 1970.
307. Chiotis D, Tsiftis G, Hatzisymeon M, et al. (2003). Height and weight in subjects of Hellenic origin aged 0-18 years (2000-2001): comparison to a previous study of 1978-1979. *Ann Cli Pediatr Univ Atheniensis* 50: 136-155.
- 308.Chiotis D, Krikos X, Tsiftis G, et al. (2004). Body mass index and prevalence of obesity in subjects of Hellenic origin aged 0-18 years, living in the Athens area. *Ann Cli Pediatr Univ Atheniensis* 51: 139-154.
309. Cadman D, Boyle M, Szatmari P, et al. (1987). Chronic illness, disability, and mental and social well-being: findings of the Ontario child health study. *Pediatrics* 79:805-813.
310. Pless O, Nolan T. Risks for maladjustment associated with chronic illness in adolescence and childhood. In: Schaffer D, Phillips I, Enzer N, editors. *Prevention of mental disorders, abuse of alcohol, and other drug use in children and adolescents*. Rockville (MD): Office for Substance Abuse Prevention, p. 191-224, 1989.
311. Goldberg S, Janus M, Washington J, et al.(1997). Prediction of preschool behavioral problems in healthy and pediatric samples. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30: 904-912.
312. Boekaerts M, Roder I. (1999). Stress, coping, and adjustment in children with a chronic disease: a review of the literature. *Disabil Rehabil* 21: 311-337.

313. Estrada de la Riva G. (1958). Psychic and somatic changes observed in allergic children after prolonged steroid therapy. *South Med J* 51: 865-868.

314. Niaudet P: (2009). Long-term outcome of children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4(10):1547-1548.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΔΗΜΟΣΙΕΥΘΕΙΣΑ ΜΕΛΕΤΗ