

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ- ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΩΝ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΥΓΡΑ ΠΑΙΔΙΩΝ
ΗΛΙΚΙΑΣ 5-16 ΕΤΩΝ ΜΕ ΟΓΚΟ ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΚΡΑΝΙΑΚΟΥ ΒΟΘΡΟΥ:
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ**

**ΜΑΡΙΑ ΒΑΡΕΛΑ
ΙΑΤΡΟΥ-ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2014

Στους πολυαγαπημένους μου

Σύζυγο Παναγιώτη που με ενθάρρυνε να εκπονήσω την παρούσα
και στον γιό μου Χάρη που με ενέπνευσε

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αλεβιζόπουλος Γεώργιος Καθηγητής (Επιβλέπων)
Χατζηιωάννου Αργυρώ Αναπλ. Καθηγήτρια
Κουτσελίνης Αντώνιος Ομότιμος Καθηγητής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αλεβιζόπουλος Γεώργιος Επιβλέπων Καθηγητής
Χατζηιωάννου Αργυρώ Αναπλ. Καθηγήτρια
Κουτσελίνης Αντώνιος Ομότιμος Καθηγητής
Αναγνωστόπουλος Δημήτριος Αναπλ. Καθηγητής
Καλλέργης Γεώργιος Επίκουρος Καθηγητής
Σταματάκης Αντώνιος Επίκουρος Καθηγητής
Βλαχοδημητρόπουλος Δημήτριος Επικ. Καθηγητής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	3
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	7
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
I. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ	
1.1. Γενικά	12
ΛΙΤΕΟΥΡΓΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΦΛΟΙΟΥ	12
1.2. Μετωπιαίος λοβός	13
1.2.1. Κινητικός φλοιός	14
1.2.2. Πεδίο εξωπυραμιδικού συστήματος	14
1.2.3. Κινητικό κέντρο του λόγου	14
1.2.4. Μετωπιαίο πεδίο ή άλως	14
1.2.5. Προμετωπιαίος φλοιός	14
1.2.6. Φλοιός υπερμεσολόβιας έλικας	14
1.3. Βρεγματικός λοβός	14
1.3.1. Κέντρο κοινής αισθητικότητας	15
1.3.2. Συνειρμικό κέντρο οπτικών, σωματαιοσθητικών και ακουστικών παραστάσεων	15
1.3.3. Το άνω βρεγματικό λόβιο	15
1.3.4. Το κάτω βρεγματικό λόβιο	15
1.4. Κροταφικός λοβός	15
1.4.1. Κέντρο αντίληψης της ακοής	15
1.4.2. Μνημονικό κέντρο ακοής	15
1.4.3. Τμήμα οπτικού συνειρμικού φλοιού	16
1.4.4. Κέντρα οσφρητικών και μνημονικών λειτουργιών	16
1.5. Ινιακός λοβός	16
1.5.1. Πρωτοταγής οπτικός φλοιός	16
1.5.2. Δευτεροταγής οπτικός φλοιός	16
1.5.3. Τριτοταγής οπτικός φλοιός	16
1.6. Κεντρικός λοβός ή νήσος του Reil	17
1.6.1. Ο πρωτοταγής γευστικός φλοιός	17
1.6.2. Φλοιώδη κέντρα της νήσου για την εκδήλωση συναισθημάτων	17
1.6.3. Φλοιώδη κέντρα της νήσου λειτουργίας του εντερικού σωλήνα	17
1.7. Κεντρικές δομές του εγκεφάλου σχετιζόμενες με τις Νοητικές λειτουργίες και την συμπεριφορά	17
1.7.1. Μεταιχμιακό Σύστημα	17
1.7.2. Βασικά Γάγγλια	18
1.7.3. Οπτικοί Θάλαμοι	18
1.7.4. Υποθάλαμος	18
1.7.5. Περιϋδραγωγική φαιά ουσία μέσου εγκεφάλου	19

1.8. Δομές του οπισθίου κρανιακού βόθρου	19
1.8.1. Γενικά	19
1.8.2. Παρεγκεφαλίδα	19
1.8.3. Εγκεφαλικό στέλεχος	20
II. ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟ ΥΓΡΟ (ENY)	23
1.1.Γενικά	23
1.1.2. Παρουσία μεταβολιτών των Νευροδιαβιβαστών στο ENY	24
1.1.3. Ογκοι του οπισθίου κρανιακού βόθρου και κυκλοφορία του ENY	25
III. ΟΓΚΟΙ ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΚΡΑΝΙΑΚΟΥ ΒΟΘΡΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ	26
1.1. Γενικά περι όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία	26
1.1.1. Ταξινόμηση πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου	26
1.1.2. Αιτιολογία νόσησης απο όγκο εγκεφάλου	27
1.1.3. Επίδραση των όγκων του εγκεφάλου στις νοητικές λειτουργίες	27
1.1.4. Θεραπεία όγκων εγκεφάλου	27
1.2. Ογκοι οπισθίου κρανιακού βόθρου στα παιδιά	28
1.2.1. Γενικά	28
1.2.2.Κλινική συμπτωματολογία οφειλόμενη σε όγκο οπισθίου βόθρου	29
1.2.3.Επίδραση των όγκων της παρεγκεφαλίδας στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες	30
1.2.4.Ταξινόμηση των όγκων του οπισθίου βόθρου	30
1.2.4.1.Αστροκυτώματα	30
1.2.4.2.Μυελοβλαστώματα	31
1.2.4.3.Επενδυμώματα	32
1.2.4.4.Ογκοι του εγκεφαλικού στελέχους	33
IV. ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ	34
1. Γενικά	34
1.1. Αντικειμενικές Ψυχομετρικές Δοκιμασίες	34
1.2. Δοκιμασία Νοημοσύνης: Wechsler	35
1.3. Stanford-Binet Intelligence test	36
1.4. Bender –Gestalt test	37
1.5. Benton- Visual Retention test	37
1.6. Hasted-Reitan test	37
1.7. Luria- Nebraska Battery LNNB	38
1.8. Neuropsychological and Neuromotor Examination NPM-X	38
1.9. Αξιολόγηση παιδιών προσχολικής ηλικίας	38
2. Προβολικές Ψυχομετρικές Δοκιμασίες	39
2.1. Rorchach test	39
2.2. Thematic Appreciation test	39
1.3. Έλεγχος ικανοτήτων και συμπεριφοράς των παιδιών	40
V. ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ	41
1. Γενικά	41
2. Αμίνες	44
2.1. Ακετυλοχολίνη	44
2.2. Κατεχολαμίνες- Γενικά	45
2.3. Ντοπαμίνη	46
2.4. Νοραδρεναλίνη	47

2.5. Σεροτονίνη	49
3. Αμινοξέα- Γενικά	52
3.1. Γλουταμινικό Οξύ	53
3.2. γ-Αμινοβουτυρικό οξύ- GABA	54
4. Πεπτίδια-Γενικά	55
4.1. Οπιοειδή Πεπτίδια	55
4.2. Γαστρεντερικά Πεπτίδια	56
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	57
I. ΣΚΟΠΟΣ	58
II. ΜΕΘΟΔΟΣ	58
1.1. Ασθενείς. Γενικά	58
1.2. Πίνακας(1): κατανομής ασθενών κατά ηλικία, φύλο, νόσο και θεραπεία	59
1.3. Συμπτωματολογία ασθενών	59
1.4. Ψυχομετρικές Δοκιμασίες σε ασθενείς	60
1.5. Βιολογικά Υγρά ασθενών για ανίχνευση νευροδιαβιβαστών	61
1.6. Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής απόδοσης (HPLC)	61
1.7. Ασθενείς A- Ομάδας ελέγχου. Γενικά	62
1.8. Ασθενείς B- Ομάδας ελέγχου. Γενικά	63
1.9. Στατιστική Ανάλυση (Χρησιμοποιούμενες μέθοδοι)	63
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	65
1.1. Ασθενείς. Γενικά	65
1.2. Σύγκριση νευροψυχολογικών και νευροσυμπεριφερειολογικών δοκιμασιών μεταξύ ασθενών και A ομάδας ελέγχου (στατιστική)	65
1.3. Πίνακας(2) Σύγκριση αποτελεσμάτων βαθμολογιών δοκιμασίας Νοημοσύνης στο test W.I.S.C. σε 16 ασθενείς με όγκο οπισθίου Βόθρου και σε 16 μάρτυρες ίδιας ηλικίας	66
1.4. Πίνακας (3) Αποτελέσματα βαθμολογιών Δοκιμασίας οπτικο- αντιληπτικής και γραφοκινητικής ικανότητας test Bender ασθενών	67
1.5. Πίνακας (4) Αποτελέσματα βαθμολογιών Δοκιμασίας Bender ομάδας ελέγχου	68
1.6. Πίνακας (5) Αποτελέσματα βαθμολογιών Δοκιμασίας οπτικής μνήμης test Benton ασθενών. Αναμενόμενοι βαθμοί βάσει του Γενικού Δείκτη Νοημοσύνης στο test W.I.S.C	69
1.7. Πίνακας (6) Αποτελέσματα βαθμολογιών Δοκιμασίας οπτικής Μνήμης-test Benton A ομάδας ελέγχου	69
1.8. Πίνακας (7) Αποτελέσματα σύγκρισης βαθμολογιών στην Δοκιμασία CBCL μεταξύ ασθενών με όγκο οπισθίου βόθρου και A ομάδας ελέγχου	70
1.9. Αποτελέσματα σύγκρισης συγκέντρωσης μεταβολιτών των υπο μελέτη νευροδιαβιβαστών στο ENY και στα ούρα ασθενών σε σχέση με την ιστολογική υφή του όγκου των.	71
1.10. Πίνακας (10) Αποτελέσματα τιμών συγκέντρωσης VMA στα ούρα ασθενών. (Αναγράφονται η ηλικία, το φύλο, και η ιστολογική υφή του όγκου των)	71
1.11. Αποτελέσματα σύγκρισης βαθμολογιών της δοκιμασίας νοημοσύνης W.I.S.C. με την ιστολογική υφή του όγκου των υπο μελέτη ασθενών	71

1.12. Αποτελέσματα σύγκρισης των τιμών συγκέντρωσης των μεταβολιτών των μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών στο ΕΝΥ των ασθενών με όγκο στον οπίσθιο βόθρο και των βαθμολογιών τους στις κλίμακες της δοκιμασίας νοημοσύνης W.I.S.C.	72
1.13. Αποτελέσματα συσχέτισης των τιμών συγκέντρωσης μεταβολιτών των υπο μελέτη νευροδιαβιβαστών στο ΕΝΥ, στον ορό του αίματος, και στα ούρα των ασθενών με όγκο οπισθίου βόθρου.	72
1.14. Αποτελέσματα σύγκρισης τιμών συγκέντρωσης μεταβολιτών των υπο μελέτη νευροδιαβιβαστών στο ΕΝΥ των ασθενών με όγκο οπισθίου βόθρου και των ασθενών της Β ομάδας ελέγχου	73
1.15. Πίνακας (8) Αποτελέσματα τιμών συγκέντρωσης μεταβολιτών των υπο μελέτη νευροδιαβιβαστών στο ΕΝΥ και στον ορό των ασθενών	74
1.16. Πίνακας (9) Αποτελέσματα τιμών συγκέντρωσης μεταβολιτών των μελετωμένων νευροδιαβιβαστών στο ΕΝΥ της Β ομάδας ελέγχου	75
1.17. Πίνακας (11) Αποτελέσματα σύγκρισης βαθμολογιών Δοκιμασιών Νοημοσύνης W.I.S.C. και τιμών συγκέντρωσης των υπο μελέτη Νευροδιαβιβαστών στο ΕΝΥ και στον ορό των ασθενών.	76
1.18. Πίνακας (12) Αποτελέσματα αλληλοσυσχέτισης των τιμών συγκέντρωσης των μεταβολιτών των υπο μελέτη νευροδιαβιβαστών στα βιολογικά υγρά των ασθενών της έρευνας	77
Γ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	78
ΠΕΡΙΛΗΨΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	85
ABSTRACT- CONCLUSIONS	89
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	93
ΕΙΚΟΝΕΣ	94
ΕΞΗΓΗΣΗ ΕΙΚΟΝΩΝ	98
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ	99
ΒΙΒΛΙΟΒΡΑΦΙΑ	102

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο ή απλώς οπίσθιο βόθρο εντοπίζονται δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος - ΚΝΣ - που περικλείονται στον υποσκληνίδιο χώρο. Μεταξύ των δομών αυτών περιλαμβάνονται η παρεγκεφαλίδα, η οποία περιβάλλει την 4^η κοιλία (του εγκεφάλου), ο μέσος εγκέφαλος, η γέφυρα του εγκεφάλου και ο προμήκης μυελός.

Οι όγκοι του οπισθίου βόθρου αποτελούν το 50%-60% των όγκων του εγκεφάλου κατά την παιδική ηλικία.

Ωρισμένα παιδιά μετά απο χειρουργική επέμβαση στον οπισθίο βόθρο για όγκο (κυρίως της παρεγκεφαλίδας όπου γίνεται διατομή του κατώτερου τμήματος του σκώληκα) παρουσιάζουν 24 – 48 ώρες μετεγχειρητικά και για διάστημα 1 - 12 εβδομάδων αδυναμία να μιλήσουν οφειλόμενη σε στοματοφαρυγγική απραξία. Επίσης κάποια απο τα χειρουργημένα παιδιά παρουσιάζουν γνωστικές διαταραχές και συναισθηματική αστάθεια. Η παρουσία των συμπτωμάτων αυτών βοήθησε στην κατανόηση ότι η παρεγκεφαλίδα, εκτός από τον ρόλο της στην ρύθμιση της παραγωγής της κίνησης, ίσως εμπλέκεται σε ανώτερες νοητικές λειτουργίες, όπως είναι η μάθηση, η έναρξη και η εξέλιξη της γνώσης.

Το δε ανατομικό υπόστρωμα της συμμετοχής της παρεγκεφαλίδας στις ανώτερες φλοιϊκές λειτουργίες ίσως αποτελούν οι αμοιβαίες συνδέσεις της με κατεχολαμινικούς και σεροτονινεργικούς πυρήνες του στελέχους.

Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικά μόρια που συνθέτουν τα νευρικά κύτταρα απο πιο απλά μόρια, που εισάγονται στον οργανισμό με την διατροφή.

Χρησιμεύουν για την μεταβίβαση μηνυμάτων στα κύτταρα στόχους, στα οποία προκαλούν τροποποίηση της βιοχημικής και ηλεκτρικής τους δραστηριότητας. Μικρή ποσότητα του νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται, αφού ασκήσει την δράση του στο κύτταρο στόχο, μεταβολίζεται απο ειδικά ένζυμα στον τελικό του μεταβολίτη, ο οποίος και μπορεί να ανιχνευθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό -ENY-, στο αίμα και στα ούρα.

Απο τους μονοαμινεργικούς νευροδιαβιβαστές η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και η σεροτονίνη μελετώνται για την εμπλοκή τους σε μεγάλο αριθμό συμπεριφορών, όπως είναι η κινητική δραστηριότητα, οι κινητικές στερεοτυπίες, η σεξουαλική δραστηριότητα, η ικανότητα για μάθηση, η μνήμη, η επαγρύπνηση κλπ. Μετρήσεις των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών των νευροδιαβιβαστών μέσα στο ΕΝΥ, στον ορό και στα ούρα αποτελούν μια σχετικά αξιόπιστη εικόνα του μεταβολισμού των νευροδιαβιβαστών, που λαμβάνει χώρα σαν αποτέλεσμα των νευρικών ώσεων.

Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκε η επίπτωση στην συμπεριφορά και τις νοητικές λειτουργίες παιδιών ηλικίας 5-16 χρονών που νόσησαν από όγκο του οπισθίου βόθρου. Η αξιολόγηση των νοητικών τους ικανοτήτων έγινε με: α) την δοκιμασία νοημοσύνης: Ελληνικό W.I.S.C. –III test για παιδιά, β) την δοκιμασία οπτικοκινητικής λειτουργίας: Bender Gestalt Intelligence test, και γ) την δοκιμασία οπτικής αντίληψης, οπτικής μνήμης και οπτικής ανακατασκευαστικής ικανότητας του εξεταζομένου: Benton Visual Retention test. Για τον έλεγχο της συμπεριφοράς των ασθενών οι κηδεμόνες τους συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο Παιδικής Συμπεριφοράς Achenbach.

Οι μεταβολίτες των μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών (ντοπαμίνης, νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης) μετρήθηκαν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το αίμα και τα ούρα των παιδιών αυτών, με σκοπό την ανίχνευση συσχέτισης των τιμών συγκέντρωσής τους με τα αποτελέσματα των βαθμολογιών των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, που ήδη αναφέρθηκαν.

Τα αποτελέσματα των βαθμολογιών των ψυχομετρικών δοκιμασιών των ασθενών συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα των βαθμολογιών που προήλθαν από τις αντίστοιχες δοκιμασίες, στις οποίες υποβλήθηκαν ασθενείς της ίδιας ηλικίας, με οξέα χειρουργικά προβλήματα, που νοσηλεύθηκαν σε άλλες χειρουργικές κλινικές του Νοσοκομείου Παιδων η « ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», την ίδια χρονική περίοδο και χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα **A** αναφοράς στην παρούσα μελέτη.

Επίσης τα αποτελέσματα των τιμών συγκέντρωσης των μεταβολιτών της ντοπαμίνης, της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης στο ΕΝΥ των ασθενών της παρούσας έρευνας συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα ευρήματα στο ΕΝΥ παιδιών, που την ίδια χρονική περίοδο είχαν νοσηλευθεί σε Παιδιατρικές Κλινικές του Νοσοκομείου με απλές ιογενείς λοιμώξεις, και αποτέλεσαν την **B** ομάδα αναφοράς.

Αφορμή για την πραγματοποίηση της μελέτης αυτής έδωσε η έλλειψη παρόμοιων εργασιών στην Ελληνική και Διεθνή βιβλιογραφία.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διατριβή έγινε στο Εργαστήριο της Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών με την στενή επίβλεψη του καθηγητή κ. Γ. Αλεβιζόπουλου και των λοιπών μελών της Τριμελούς Επιτροπής : του ομότιμου καθηγητή κ. Α. Κουτσελίνη και της Αναπληρώτριας καθηγήτριας κ. Α. Χατζηγιάννου, προς τους οποίους εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθειά τους στην προεργασία της μελέτης. Επίσης θερμές ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής για τις εποικοδομητικές τους παρατηρήσεις.

Θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τα Τμήματα εκείνα του Νοσοκομείου Παιδών « ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ », τα οποία μου συμπαραστάθηκαν στην συλλογή και την επεξεργασία του απαραίτητου υλικού για την πραγματοποίηση της παρούσας έρευνας, και συγκεκριμένα α) την Επιτροπή Δεοντολογίας, β) την Επιστημονική Επιτροπή, γ) το Νευροχειρουργικό Τμήμα, δ) το Παιδοψυχιατρικό Τμήμα με τους: κ. Μ. Λιακοπούλου Παιδοψυχίατρο και την κ. Δ. Πητσούνη Παιδοψυχολόγο, ε) Το Τμήμα Μεταβολικών Νοσημάτων του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού με τον Βιοχημικό κ. Ε. Παπακωνσταντίνου, στ) Το Τμήμα Στατιστικής με την Στατιστικολόγο κ. Α. Καλούδη, και τέλος ζ) τα Τμήματα του Χειρουργικού Τομέα και η) το Μικροβιολογικό Τμήμα, όπου εξετάστησαν παιδιά, τα οποία έλαβαν μέρος στην έρευνα ως ομάδες Α και Β αναφοράς.

Τέλος ολόψυχα ευχαριστώ τους γονείς αλλά και τα ίδια τα παιδιά που συμμετείχαν στην μελέτη αυτή. Ελπίζω τα ευρήματα της μελέτης αυτής να συμβάλλουν ώστε τα παιδιά που πάσχουν από νεοπλασίες οπισθίου βόθρου να αντιμετωπίζονται σαν συναγωνίσμα στο κοινωνικό τους περιβάλλον.

Αθήνα Μάιος 2014

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

1.1. Γενικά

Οργανικές βλάβες του εγκεφάλου, όπως είναι οι όγκοι, οι αιμορραγίες, τα εγκεφαλικά τραύματα, οι συγγενείς διαμαρτίες, οι εκφυλιστικές και αγγειακές παθήσεις προκαλούν διαταραχές των ανώτερων νοητικών λειτουργιών.

Τά συμπτώματα που προκλήθηκαν από εντοπισμένες οργανικές εγκεφαλικές βλάβες βοήθησαν στην κατανόηση της λειτουργικής συμμετοχής διαφόρων ομάδων των επι μέρους εγκεφαλικών δομών, οι οποίες συντονισμένα εργάζονται, προκειμένου με τον δικό τους ιδιαίτερο τρόπο, να συνεισφέρουν στις ανώτερες ψυχικές λειτουργίες.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΦΛΟΙΟΥ

Ο φλοιός του εγκεφάλου στο πρόσθιο τμήμα του (μετωπιαίος λοβός) αποτελείται από δομές που σχετίζονται με την οργάνωση της κίνησης, τις νοητικές λειτουργίες και την διάπλαση της προσωπικότητας (προμετωπιαία περιοχή. Συγκεκριμένα **ο φλοιός του πρόσθιου τμήματος του εγκεφάλου** : α) αποτελεί το υψηλότερο επίπεδο του κινητικού συστήματος από το οποίο αρχίζουν οι κινητικές ενέργειες. β) είναι απαραίτητος για τις νοητικές λειτουργίες (προγραμματίζουν την συμπεριφορά) και περιλαμβάνουν: την αντίληψη, την προσοχή, την μνήμη, τον προσανατολισμό και την σκέψη. Ο φλοιός του **οπίσθιου τμήματος του εγκεφάλου** λαμβάνει αισθητικές πληροφορίες : α) Σωματοαισθητικές πληροφορίες- στον βρεγματικό φλοιό,β) Οπτικές πληροφορίες (όραση – στον ινιακό λοβό, γ) Ακουστικές πληροφορίες (ακοή) στον κροταφικό λοβό) δ) Στις συνειρμικές περιοχές (περιοχές του φλοιού που προέρχονται από την συνένωση των τριών εγκεφαλικών λοβών) γίνεται η αναγνώριση του περιβάλλοντος χώρου και οι αλλαγές των αισθητικών πληροφοριών. (Johnson ,2012)

Η φαιά ουσία του φλοιού του εγκεφάλου συμμετέχει στην εντόπιση των ψυχικών λειτουργιών. Διακρίνουμε στην φαιά ουσία αφ' ενός μεν την διαφοροποίηση της κυτταροαρχιτεκτονικής της, ανάλογα με την λειτουργία που εξυπηρετεί, αφ' ετέρου δε την ύπαρξη των φλοιϊκών ζωνών ή άλω, οι οποίες στον άνθρωπο είναι τρεις και αλληλοκαλύπτονται. Έχουμε δηλαδή:

α) την πρωτοταγή ή προβλητική ζώνη η οποία δέχεται ερεθίσματα από την περιφέρεια ή στέλνει ερεθίσματα προς αυτήν. Κάθε πρωτοταγής ζώνη είναι υψηλά εξειδικευμένη, δηλαδή κατέχει υψηλά διαφοροποιημένες ιδιότητες για την οπτική, την ακουστική και την σωματοαισθητική πληροφορία, **β) την δευτεροταγή ή συνειρμική ζώνη**, η οποία γειτνιάζει με την πρωτοταγή ζώνη και στην οποία η πληροφορία που εισέρχεται, ολοκληρώνεται σημασιολογικά ή ετοιμάζονται τα προγράμματα, και τελικά, **γ) την τριτοταγή ζώνη (η ζώνη αλληλοεπικάλυψης)**, η οποία εξυπηρετεί την απαρτίωση των πληροφοριών μέσω των αισθητικών οντοτήτων. Εντοπίζεται στα όρια της βρεγματικής (σωματοαισθητικής), της κροταφικής (ακουστικής), και της ινιακής (οπτικής) δευτεροταγούς ζώνης. Αποτελείται από τα συστήματα των ημισφαιρίων που αναπτύχθηκαν τελευταία και είναι υπεύθυνα για τους πιο σύνθετους τύπους ψυχικής δραστηριότητας. Η ζώνη αυτή απαιτεί την συντονισμένη συμμετοχή πολλών περιοχών του φλοιού. (Luria, 1973)

Για λόγους περιγραφικούς το κάθε ημισφαίριο του εγκεφάλου χωρίστηκε σε πέντε λοβούς, στον κάθε ένα από οποίους εντοπίζονται διακριτές νοητικές λειτουργίες.

1.2. Μετωπιαίος λοβός.

Ο μετωπιαίος λοβός καταλαμβάνει το πρόσθιο τμήμα κάθε ημισφαιρίου και βρίσκεται μπροστά από την κεντρική αύλακα και πάνω από την πλάγια σχισμή. Σχετίζεται με βασικές νοητικές λειτουργίες. Έχουν αναγνωρισθεί τα ακόλουθα κέντρα:

1.2.1. Ο κινητικός φλοιός (πρωτοταγής κινητικός φλοιός) στην προσθία κεντρική έλικα, ο οποίος ελέγχει την κινητικότητα του αντιθέτου ημιμορίου του σώματος, δέχεται την τονική επίδραση του εξωπυραμιδικού συστήματος και εκτελεί τα προγράμματα που δημιουργούνται στον προμετωπιαίο λοβό.

1.2.2. Το πεδίο του εξωπυραμιδικού συστήματος στις βάσεις της άνω, μέσης, και κάτω μετωπιαίας έλικας, για την ρύθμιση του μυικού τόνου, τις αυτοματοποιημένες κινήσεις και τις αποκτημένες δεξιότητες (**φλοιός προκινητικός**)

1.2.3. Το κινητικό κέντρο του λόγου στην καλυπτρική και τρίγωνη περιοχή της κάτω μετωπιαίας έλικας αριστερά (ή περιοχή Broca). Η περιοχή αυτή σχετίζεται με τον σχηματισμό των λέξεων σε συνεργασία με τον παρακείμενο κινητικό φλοιό, που ελέγχει τις κινήσεις των μυών. (Lubrano et al, 2004; Παναγής, 2002)

1.2.4. Το μετωπιαίο πεδίο ή άλως (από τον προκινητικό φλοιό μέχρι τον πόλο του λοβού), το οποίο εμπλέκεται στην συμπεριφορά του ανθρώπου, στις συναισθηματικές του εκδηλώσεις, στην δύναμη της πνευματικής συγκέντρωσης, την μνήμη και τη βούληση.

1.2.5. Ο προμετωπιαίος φλοιός (από το μετωπιαίο πεδίο προς την βάση του λοβού και την έσω επιφάνεια του) ο οποίος είναι σε στενή επικοινωνία με όλες τις φλοιϊκές δομές και αποτελεί συνειρμικό κέντρο, όπου σχηματίζονται τα προγράμματα της στοχοκατευθυνόμενης συμπεριφοράς. (Βλάχος, 1985)

1.2.6. Ο φλοιός της υπερμεσολόβιας έλικας, στο εσωτερικό του λοβού, όπου λαμβάνει χώρα η ολοκλήρωση των συναισθηματικών λειτουργιών και η ρύθμιση των φυτικών αντιδράσεων.

1.3. Βρεγματικός λοβός

Ο βρεγματικός λοβός βρίσκεται πίσω απο την κεντρική αύλακα, πάνω απο την πλαγία σχισμή και φθάνει μέχρι την βρεγματοϊνιακή αύλακα προς τα πίσω.

Εντοπίζεται δηλαδή πίσω απο τον μετωπιαίο λοβό σε κάθε ημισφαίριο του εγκεφάλου, μπροστά απο τον ινιακό λοβό και πάνω απο τον κροταφικό λοβό.

Περιέχει αισθητικά και συνειρμικά κέντρα τα ακόλουθα :

1.3.1 Το κέντρο της κοινής αισθητικότητας (πρωτοταγής αισθητικός φλοιός) του αντιθέτου ημιμορίου του σώματος στην οπίσθια κεντρική έλικα, για την εξυπηρέτηση της οποίας προσλαμβάνονται ερεθίσματα απο την περιφέρεια.

1.3.2. Το συνειρμικό κέντρο των οπτικών, σωματαιοσθητικών, και ακουστικών παραστάσεων στο βρεγματικό πεδίο πίσω από την οπίσθια κεντρική έλικα και σχετίζεται με μηχανισμούς προσοχής. (Παναγής, 2002)

1.3.3. Το άνω βρεγματικό λόβιο αντιστοιχεί στον συνειρμικό σωματαιοσθητικό φλοιό και σχετίζεται με μηχανισμούς προσοχής.

1.3.4. Το κάτω βρεγματικό λόβιο αντιστοιχεί στην γωνιώδη και υπερχειλία έλικα και εξειδικεύεται στην αναγνώριση του στόχου.

1.4.Κροταφικός λοβός

Ο κροταφικός λοβός καταλαμβάνει μέρος της πλάγιας επιφάνειας σε κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο. Βρίσκεται μπροστά απο τον ινιακό λοβό, κάτω απο την πλαγία σχισμή με την οποία χωρίζεται απο τον μετωπιαίο και τον βρεγματικό.

Στον κροταφικό λοβό εντοπίζονται κέντρα που έχουν σχέση με την ακοή και την μνήμη. (Παναγής, 2002)

1.4.1. Το κέντρο αντίληψης της ακοής στις εγκάρσιες κροταφικές έλικες του Heschl (πρωτοταγής ακουστικός φλοιός).

1.4.2. Το μνημονικό κέντρο της ακοής στην άνω κροταφική έλικα (συνειρμικός ακουστικός φλοιός που περιλαμβάνει και το κροταφικό πεδίο).

Το **κροταφικό πεδίο** αριστερά στους δεξιόχειρες αποτελεί το αισθητικό κέντρο του λόγου ή **περιοχή του Wernicke**, η οποία σχετίζεται με την κατανόηση του λόγου.

1.4.3. Τμήμα του οπτικού συνειρμικού φλοιού στον οπίσθιο φλοιό της μέσης και κάτω κροταφικής έλικας που συνορεύει με τον ινιακό λοβό και συμμετέχει στην επεξεργασία οπτικών πληροφοριών.

1.4.4. Τα κέντρα οσφρητικών και μνημονικών λειτουργιών στην ιπποκάμπεια έλικα.

1.5. Ινιακός λοβός

Ο ινιακός λοβός βρίσκεται στο οπίσθιο τμήμα κάθε ημισφαιρίου του εγκεφάλου και χωρίζεται από τον βρεγματικό λοβό με την βρεγματοϊνιακή αύλακα και το πρόσθιο άκρο της πληκτραίας σχισμής. Ο φλοιός του σχετίζεται με την αίσθηση της όρασης. (Σάββας, 1979)

1.5.1. Ο πρωτοταγής οπτικός φλοιός (ή ταινιωτός φλοιός) καταλαμβάνει τα τοιχώματα του οπίσθιου τμήματος της πληκτραίας σχισμής, για την υποδοχή νευρικών ινών από το κροταφικό ημιμόριο του ομόπλευρου αμφιβληστροειδούς και το ρινικό ημιμόριο του ετερόπλευρου αμφιβληστροειδούς.

1.5.2. Ο δευτεροταγής οπτικός φλοιός. Περιβάλλει τον πρωτοταγή οπτικό φλοιό και συμβάλλει στην στερεοσκοπική όραση, λόγω των διοφθάλμων πληροφοριών που δέχεται.

1.5.3. Ο τριτοταγής οπτικός φλοιός. Τμήμα του βρίσκεται στον βρεγματικό και στον κροταφικό λοβό. Αλληλλοσυσχετίζει και απαρτιώνει τις οπτικές πληροφορίες με άλλες αισθητικές (π.χ. απτικές,

ακουστικές). Συσχέτιση των οπτικών πληροφοριών με άλλες παλαιότερες καθιστά δυνατή την αναγνώριση των αντικειμένων. (Βλάχος, 1985; Παναγής 2002)

1.6. Κεντρικός λοβός ή νήσος του Reil

Ο κεντρικός λοβός ή νήσος του Reil δεν είναι εμφανής στην εξωτερική επιφάνεια του εγκεφαλικού ημισφαιρίου καθώς βρίσκεται στο βάθος της πλαγίας σχισμής του εγκεφάλου (Sylvius) και για να γίνει ορατή χρειάζεται να διαχωρισθούν τα χείλη αυτής. (Johnson, 2012)

Στον φλοιό της απαντούν κέντρα μεταβολικά καθώς και κέντρα που αφορούν διάφορες συμπεριφορές :

1.6.1. Ο πρωτοταγής γευστικός φλοιός εντοπίζεται στον φλοιό του πρόσθιου τμήματος της νήσου.

1.6.2. Φλοιώδη κέντρα της νήσου για την εκδήλωση συναισθημάτων.

Ενεργοποιούνται τα κέντρα αυτά κατά την διάρκεια του φυσιολογικού άγχους αναμονής καθώς και κατά την εκδήλωση κρίσης πανικού.

1.6.3. Φλοιώδη κέντρα της νήσου λειτουργίας του εντερικού σωλήνα

Τα κέντρα αυτά αφορούν την μεταβολική λειτουργία. (Johnson, 2012; Luria, 1973; Kandel et al, 2003; Lubrano, et al, 2004)

1.7. Κεντρικές δομές του εγκεφάλου σχετιζόμενες με τις νοητικές λειτουργίες και την συμπεριφορά

1.7.1. Μεταιχμιακό Σύστημα (Limbic System)

Στο μεταιχμικό σύστημα ανήκουν ο υποκάμπειος σχηματισμός, τα μαστία, η αμυγδαλή, το διαφραγμα, η έλικα του προσαγωγίου, και οι προσθιοι θαλαμικοί πυρήνες. Οι δομές αυτές συνδέονται ανατομικά μεταξύ τους με δεσμίδες λευκής ουσίας όπως είναι η τελική ταινία, η ψαλίδα, η μαστιοθαλαμική δεσμίδα, και η έσω τελεγκεφαλική δεσμίδα.

Επίσης συνδέονται λειτουργικά τόσο μεταξύ τους όσο και με τα άλλα συστήματα του εγκεφάλου. Συμμετέχει σε βασικές συμπεριφορές, όπως η ανταμοιβή, η λήψη τροφής, η σεξουαλική συμπεριφορά, η μάθηση και η μνήμη, το άγχος, η συγκινησιακή συμπεριφορά και το συναίσθημα. (Thompson, 1986; Παναγής, 2002; Mendoza and Foundas, 2008)

1.7.2. Βασικά Γάγγλια

Στα βασικά γάγγλια υπάγονται το κέλυφος και ο κερκοφόρος πυρήνας που συναποτελούν το νεοραβδωτό ή απλώς ραβδωτό, η ωχρά σφαίρα που με το κέλυφος συναποτελούν τον φακοειδή πυρήνα, ο υποθαλάμιος πυρήνας και η μέλαινα ουσία. Παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της στάσης και των εκουσίων κινήσεων. Συνεπεία των πολυπλόκων συνδέσεών τους με τον εγκεφαλικό φλοιό και την παρεγκεφαλίδα πειραματικές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι συμμετέχουν επίσης σε συναισθηματικές καταστάσεις και συμπεριφορές. (Cumplings and Benson, 1984; Middleton and Strick, 1994; Παναγής 2002)

1.7.3. Οπτικοί θάλαμοι

Οι οπτικοί θάλαμοι ανήκουν στον διάμεσο εγκέφαλο (διεγκέφαλο) και περιέχουν πολλούς πυρήνες, οι οποίοι αποτελούν συναπτικούς σταθμούς αναμετάδοσης σχεδόν όλων των ανιουσών αισθητικών οδών απο την περιφέρεια προς τον φλοιό του εγκεφάλου. Απο τους πυρήνες αυτούς οι **πρόσθιοι και οι έσω ραχιαίοι θαλαμικοί πυρήνες** συμμετέχουν στις συγκινησιακές λειτουργίες καθώς και στην μάθηση και την μνήμη. Ενώ βλάβη του **προσθίου κοιλιακού πυρήνα** προκαλεί αφασία. (Damasio et al, 1982; Παναγής 2002)

1.7.4. Υποθάλαμος

Ο υποθάλαμος αποτελεί τμήμα του διαμέσου εγκεφάλου βρίσκεται δε στην βάση του εγκεφάλου και κάτω απο τους οπτικούς θαλάμους. Προσδιορίζει τις αντιδράσεις του οργανισμού σε συγκινησιακές καταστάσεις, επηρεάζει τους ημερήσιους (κιρκαδιανούς) ρυθμούς, και συμμετέχει σε διάφορες λειτουργίες και συμπεριφορές όπως: η θερμοκρασία του σώματος, η λήψη τροφής και νερού, του ύπνου, της σεξουαλικής συμπεριφοράς, της συμπεριφοράς ανταμοιβής, της συμπεριφοράς φυγής, της επιθετικότητας και της μαχητικής συμπεριφοράς. Με την υπόφυση συνδέεται στενά μέσω του μίσχου αυτής για την έκκριση ορμονών της υπόφυσης. (Kandel et al, 2003)

1.7.5. Περιϋδραγωγική φαιά ουσία μέσου εγκεφάλου

Η φαιά ουσία που βρίσκεται γύρω απο τον υδραγωγό του εγκεφάλου έχει ενοχοποιηθεί για την συμμετοχή της σε διάφορου είδους συμπεριφορές όπως η μαχητική συμπεριφορά, η συμπεριφορά αναπαραγωγής, η συμπεριφορά αυτοπεριποίησης καθώς και εμπλοκή στους μηχανισμούς αναλγησίας. (Παναγής, 2002)

1.8. Δομές οπίσθιου κρανιακού βόθρου

1.8.1. Γενικά

Στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο ή απλώς οπίσθιο βόθρο εντοπίζονται δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος - ΚΝΣ - που περικλείονται στον υποσκληνίδιο χώρο. Μεταξύ των δομών αυτών περιλαμβάνονται η παρεγκεφαλίδα (το δεξιό και το αριστερό ημισφαίριο αυτής, στη μέση γραμμή βρίσκεται ο σκώληκας της παρεγκεφαλίδας και οι δομές αυτές περιβάλλουν την 4^η κοιλία του εγκεφάλου), ο μέσος εγκέφαλος με τα εγκεφαλικά σκέλη και το τετράδυμο πέταλο, η γέφυρα του εγκεφάλου και ο προμήκης μυελός. (Ramsey, 2nd Edition)

1.8.2. Παρεγκεφαλίδα

Από κλινικές μελέτες σε ασθενείς πάσχοντες από παρεγκεφαλιδικές βλάβες, αλλά και από ανατομικές μελέτες και εργαστηριακά ευρήματα

σε πειραματόζωα έχει προταθεί ότι η παρεγκεφαλίδα λειτουργικά εμπλέκεται σε τροποποίηση της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος και της συμπεριφοράς. Ο ισχυρισμός αυτός στηρίζεται στην αναγνώριση της ύπαρξης φλοιο-γεφυρο-παρεγκεφαλιδικών αγκυλών, οι οποίες ξεκινούν : α) από την κινητική, την προκινητική, και την προμετωπιαία χώρα και εμπλέκονται στο σχεδιασμό και την εκτέλεση των κινήσεων και των γνωστικών λειτουργιών, β) από τις οπίσθιες (συνειρμικές) ζώνες του βρεγματικού λοβού επηρεάζοντας την συγκινησιακή συμπεριφορά, σε συνδυασμό με ενδοσυνδέσεις των ζωνών αυτών με τις συνειρμικές περιοχές του μετωπιαίου και του κροταφικού λοβού, καθώς και τμήματος του ρινικού εγκεφάλου. (Schmahmann, 1991)

Αλλά και απο την παρεγκεφαλίδα ξεκινούν νευρικές διασυνδέσεις (νευρωνικά κυκλώματα), που καταλήγουν στα βασικά γάγγλια και σε περιοχές του φλοιού του εγκεφάλου (μετωπιαία, υπομετωπιαία, προμετωπιαία, βρεγματικά και κροταφικά). Τα νευρωνικά αυτά κυκλώματα είναι σημαντικά για την ανάπτυξη γνωστικών και συμπεριφεριολογικών (συναισθηματικών) λειτουργιών. (Botez et al, 1989; Appollonio et al, 1992; Middleton, and Stric 1994 ; Pollac et al, 1996; Middleton et al, 2000)

1.8.3. Εγκεφαλικό στέλεχος.

Στον υποσκηνίδιο χώρο περιέχεται τμήμα του εγκεφαλικού στελέχους, δηλαδή περιέχεται ο μεσεγκέφαλος, η γέφυρα του εγκεφάλου και ο προμήκης μυελός.

Μεταξύ άλλων στο εγκεφαλικό στέλεχος περιέχονται:

- 1) Νευρικές ίνες που προέρχονται απο τον φλοιό του εγκεφάλου και κατευθύνονται στον νωτιαίο μυελό (φλοιονωτιαίες), απο τον νωτιαίο μυελό προς τον οπτικό θάλαμο (νωτιοθαλαμικές), και προς την παρεγκεφαλίδα (νωτιοπαρεγκεφαλιδικές).
- 2) Πυρήνες που δέχονται, απαρτιώνουν και αναμεταδίδουν πληροφορίες απο τον φλοιό, την παρεγκεφαλίδα, τον νωτιαίο μυελό και άλλους πυρήνες του στελέχους, και τις σχετικές τους νευρικές οδούς ή συνδέσεις.
- 3) Δέκα απο τα δώδεκα εγκεφαλικά νεύρα με τους πυρήνες τους και τις διάμεσες συνδέσεις με τον φλοιό, την παρεγκεφαλίδα και τον νωτιαίο μυελό.

4) Τον διεγερτικό δικτυωτό σχηματισμό για την διατήρηση της εγρήγορσης του φλοιού του εγκεφάλου.

5) Πυρήνες που αντιπροσωπεύουν σημαντικές πηγές νευροδιαβιβαστών. (Mendoza and Foundas, 2008)

Απο την καλύπτρα της γέφυρας αρχίζει ο καλούμενος **δικτυωτός σχηματισμός**, ο οποίος αποτελείται απο νευρικά κύτταρα και ίνες και συνεχίζεται μέσα στον μεσεγκέφαλο προς τα άνω και στον προμήκη μυελό προς τα κάτω. Συμμετέχει σε αρκετές λειτουργίες συμπεριφοράς όπως αυτές που αφορούν την κατάσταση εγρήγορσης, προσοχής και ετοιμότητας του οργανισμού, τις συγκινησιακές καταστάσεις, την σωματοκινητική και σωματοαισθητική λειτουργία και τους βιολογικούς ρυθμούς. (Walsh, 1994)

Προκειμένου να ακολουθήσουν οι ψυχικές διαδικασίες την σωστή τους πορεία, είναι απαραίτητη η διατήρηση της κατάστασης εγρήγορσης και του τόνου του φλοιού, τον οποίο εξυπηρετούν ο δικτυωτός σχηματισμός του στελέχους και ειδικές περιοχές του φλοιού. (Luria, 1973)

Ο ανθρώπινος εγκεφαλικός φλοιός με την πλαστικότητα που τον διακρίνει, δηλαδή την ικανότητά του να τροποποιεί την λειτουργία του με βάση τα εξωτερικά ερεθίσματα, ακόμα και στην ενήλικη ζωή, επιτρέπει στον άνθρωπο να προσαρμόζεται σε ένα εξωτερικό περιβάλλον που συνεχώς αλλάζει κάτω απο την επίδραση των επιτευγμάτων του ιδίου του ανθρώπου. (Φραγκούλη Α., 2001)

Η λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος-ΚΝΣ- αφορά αφ' ενός μεν τον συντονισμό των λειτουργιών όλων των άλλων συστημάτων και οργάνων, αφ'ετέρου δε στην προσαρμογή του στις εκάστοτε ανάγκες και στην συμβολή του ώστε όλα τα τμήματα του σώματος να συνεργάζονται αρμονικά μεταξύ τους και να συναποτελούν ένα ενιαίο σύνολο. (Σκαρπαλέζος, Μαλιάρα, 1974)

Κατά την επιτέλεση μιας ανώτερης ψυχικής διαδικασίας δεν βρίσκεται σε λειτουργία ένα μεμονωμένο πεδίο του φλοιού, αλλά ολόκληρες περιοχές του εγκεφάλου. Αυτό επιτυγχάνεται με τις πολύπλοκες συνδέσεις των διαφόρων φλοιϊκών πεδίων αφ'ενός μεν μεταξύ τους αφ'ετέρου δε με τα φλοιϊκά πεδία του αντιθέτου ημισφαιρίου με την βοήθεια της λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Αλλά και οι πολλαπλές συνδέσεις των φλοιϊκών ζωνών με κεντρικές δομές των ημισφαιρίων, όπως είναι τα βασικά γάγγλια, οι οπτικοί θάλαμοι, ο υποθάλαμος κ.λ.π. οδηγούν στην δημιουργία κλειστών κυκλωμάτων αναμετάδοσης των ερεθισμάτων στον φλοιό, με

αποτέλεσμα την ολοκλήρωση της λειτουργίας του νευρικού συστήματος.(Σάββας, 1967)

Στην διαφοροποίηση της λειτουργίας του ανθρωπίνου εγκεφάλου από αυτήν των ζώων βασικής σημασίας υπήρξε η πλαγιοποίηση των λειτουργιών του δηλαδή η εξειδίκευση των λειτουργιών για καθένα εγκεφαλικό ημισφαίριο, αλλά με επαρκή διημισφαιρική επικοινωνία. Αυτό εξηγεί την επικράτηση του αριστερού ημισφαιρίου, που είχε σαν αποτέλεσμα την δεξιοχειρία και την ανάπτυξη του λόγου.

Επίσης σημαντικό ρόλο έπαιξε και η ανάπτυξη του προμετωπιαίου φλοιού, ως υπερδομής πάνω από όλα τα τμήματα του φλοιού, στον οποίο σχηματίζονται οι προθέσεις, τα προγράμματα, ρυθμίζονται και επαληθεύονται οι πιο σύνθετες μορφές της ανθρώπινης συμπεριφοράς. (Luria, 1973)

II. ΕΓΚΕΦΑΛΟΝΩΤΙΑΙΟ ΥΓΡΟ (ΕΝΥ)

1.1. Γενικά

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό γεμίζει τις κοιλίες του εγκεφάλου, τις δεξαμενές της βάσης του κρανίου, τους υπαραχνοειδείς χώρους του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού καθώς και τους χώρους μεταξύ των περιβλημάτων των αγγείων και των νεύρων του ενδοκράνιου και ενδοσπονδυλικού χώρου.

Σηματίζεται από τα χοριοειδή πλέγματα των κοιλιών του εγκεφάλου (70 % αυτού), το επένδυμα των κοιλιών και του υδραγωγού του Sylvius, τους υπαραχνοειδείς χώρους και το εγκεφαλικό παρέγχυμα. (Keating, 2001)

Παράγεται σαν υπερδιήθημα από το πλάσμα του αίματος με ενεργό μεταβολική διαδικασία και με την επίδραση υδροστατικής πίεσης από τα τριχοειδικά αγγεία των λαχνών των χοριοειδικών πλεγμάτων.

Η σταθερότητα της σύστασης και της συνοχής του είναι απαραίτητες για την φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου. Οι ιδιότητες αυτές εξασφαλίζονται από τους φραγμούς που σχηματίζονται με τις **στεγανές συνδέσεις (tight junctions)** που υπάρχουν: α) μεταξύ των κυττάρων των χοριοειδών πλεγμάτων, β) μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδικών αγγείων του εγκεφαλικού παρεγχύματος και γ) μεταξύ των κυττάρων της αραχνοειδούς μήνιγγος. Οι συνδέσεις αυτές εμποδίζουν την ελεύθερη διέλευση διαφόρων μορίων. (Renganchary and Ellenbongen, 2005)

Καθημερινά παράγονται 450-500 κυβ. εκατ. ΕΝΥ (στους ενήλικες) από τα οποία τα 62-267 κυβ. εκατ. βρίσκονται εντός των κοιλιών και στον υπαραχνοειδή χώρο. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό ανανεώνεται τρεις φορές το εικοσιτετράωρο.

Κυκλοφορεί με κατεύθυνση από τις πλάγιες προς την τρίτη κοιλία

μέσω των τρημάτων του Monro και από την τρίτη προς την τετάρτη κοιλία μέσω του υδραγωγού του Sylvius. Ακολουθώντας από την τετάρτη κοιλία μέσα από τα τρήματα των Magendie και Lusk διοχετεύεται στις δεξαμενές του εγκεφάλου, από τις οποίες μέσω του υπαραχνοειδούς χώρου περιβρέχει ολόκληρο τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Τελικά έρχεται σε επαφή με τα πακχιώνια σωμάτια στους φλεβώδεις κόλπους της σκληράς μήνιγγας, όπου γίνεται η απορρόφηση του με την βοήθεια της διαφοράς της υδροστατικής πίεσης, που υπάρχει στον υπαραχνοειδή χώρο και της πίεσης εντός των φλεβωδών κόλπων. (Cheek ,1994)

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι άχρωμο και διαυγές και περιέχει πολλά από τα συστατικά του πλάσματος σε μία σαφή αντιστοιχία προς αυτά. Τα κυριώτερα είναι: **κύτταρα** (κυρίως λεμφοκύτταρα) 1,8 (+- 1,2)/κκχ, **ολική πρωτεΐνη** 38,2 (+-10 mg)/100ml με **IgG** 9,9 (+- 2,5) % ,**γλυκόζη** 60mg /100ml, **Na:**147 mEq/Kg, **K:** 2,86 mEq/Kg, **Cl** :113 mEq /Kg και **ολικά λιπίδια** 1,25 (+- 0,43) mg/ml, **pH:** 7,30 (Winn in Youmans, 2004)

Στα αρχικά εμβρυϊκά στάδια το ENY έχει ένα διατροφικό ρόλο για το κεντρικό νευρικό σύστημα. Κατά την ωριμότητα ο διατροφικός ρόλος αφορά την αραχνοειδή, την χοριοειδή μήνιγγα και το επένδυμα.

Προστατεύει σαν λιπαντικό και προφυλακτικό μέσο τον ευπίεστο εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό από τον οστεοϊνώδη άκαμπτο σκελετό της σκληράς μήνιγγας, του κρανίου και του σπονδυλικού σωλήνα.

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό διασπείρει λευκοκύτταρα και IgG σφαιρίνες στον νευρικό ιστό ασκώντας ανοσολογική δράση. Επηρεάζει την υποφυσιακή λειτουργία μεταβάλλοντας τις συγκεντρώσεις των ορμονών της πυλαίας νευροϋποφυσιακής κυκλοφορίας.

Η συγκέντρωση ηλεκτρολυτών και η πίεση του (φυσιολογικές τιμές στον ενήλικα: 155 +- 33 χλσ στήλης ύδατος, στην κατακεκλειμένη πλάγια θέση) επηρεάζουν στον προμήκη το αγγειοκινητικό και τα αναπνευστικό κέντρο (Youmans,1982)

1.1.2. Παρουσία μεταβολιτών των Νευροδιαβιβαστών στο ENY

Στο ENY μπορεί να ανιχνευθούν και νευροδιαβιβαστικές ουσίες καθώς και μεταβολίτες αυτών. Η συγκέντρωση μεταβολιτών των νευροδιαβιβαστών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν έμμεσος δείκτης της δραστηριότητας των

νευρώνων, που παράγουν τις ουσίες αυτές στο κεντρικό νευρικό σύστημα. (Hyland, 1999)

Η λήψη ENY απο τις κοιλίες του εγκεφάλου προς εξέταση της συγκέντρωσης των μεταβολιτών των νευροδιαβιβαστών (όπως είναι οι μονοαμινικοί νευροδιαβιβαστές) είναι εφικτή μόνο κατά την διάρκεια ορισμένων νευροχειρουργικών επεμβάσεων ή κατά την νεκροτομή. Για τον λόγο αυτό η οσφυονωτιαία παρακέντηση -ΟΝΠ- θεωρείται ως η πλέον σημαντική διαγνωστική μέθοδος για την μελέτη της συγκέντρωσης των νευροδιαβιβαστών αυτών και των μεταβολιτών τους στο ENY. Τα δε ευρήματα απο τις μετρήσεις αυτές θεωρούνται όμοια με εκείνα που προκύπτουν απο τις μετρήσεις στο ENY που περιέχεται στις κοιλίες του εγκεφάλου. (Malm et al, 1993)

Επι πλέον η επίδραση της ηλικίας στα παιδιά βρέθηκε να είναι ανεξάρτητη απο το μήκος τους και ως εκ τούτου είναι απίθανο να αντανακλά ελάττωση της συγκέντρωσης των μεταβολιτών των νευροδιαβιβαστών κατά μήκος του νωτιαίου σωλήνα με την αύξηση του ύψους. (Hyland et al, 1993)

Σε μερικές κατηγορίες ασθενειών όπως η κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια, η νόσος του Πάρκινσον, η νόσος του Αλτσαϊμερ, η καταναγκαστική – παρορμητική διαταραχή (obsessive – compulsive disorder), έχει αναφερθεί αλλαγή στην συγκέντρωση των μεταβολιτών των νευρομεταβιβαστών στο ENY, συγκρινόμενη με την αντίστοιχη των φυσιολογικών μαρτύρων και χρησιμοποιείται διαγνωστικά και θεραπευτικά (Guthrie et al, 1986; Baig et al, 1991; Sheline et al, 1998)

1.1.3. Όγκοι οπισθίου κρανιακού βόθρου και κυκλοφορία του ENY

Οι όγκοι στην περιοχή του οπίσθιου κρανιακού βόθρου μπορούν εύκολα να παρακωλύσουν την κυκλοφορία του ENY και να προκαλέσουν οξύ υδροκέφαλο και αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Ο περιορισμένος χώρος με τα ανένδοτα οστικά και μηνιγγικά τοιχώματα του οπισθίου βόθρου, δεν επιτρέπουν την ανάπτυξη μεγάλων χωροκατακτητικών εξεργασιών, οι οποίες είτε γεμίζουν την τετάρτη κοιλία, είτε πιέζουν ή αποφράσσουν τον υδραγωγό του Sylvius, ή τις δεξαμενές της βάσης του κρανίου, ή τα τρήματα των Magenti και Luska, μέσω των οποίων και κυκλοφορεί το ENY. (Keating, 2001)

III. ΟΓΚΟΙ ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΚΡΑΝΙΑΚΟΥ ΒΟΘΡΟΥ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ

1.1. Γενικά περί όγκων εγκεφάλου στην παιδική ηλικία

Οι πρωτοπαθείς (primary) όγκοι του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος αποτελούν την μεγαλύτερη ομάδα συμπαγών (solid) νεοπλασμάτων της παιδικής ηλικίας και έρχονται δεύτεροι σε συχνότητα μετά την λευχαιμία. (Pollac et al, 1994)

Οι κακοήθεις όγκοι του εγκεφάλου αποτελούν την συνηθέστερη αιτία καρκινικού θανάτου στα παιδιά. (Desmeules et al, 1992; Gurney et al, 1996)

1.1.1.Ταξινόμηση πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου

Σύμφωνα με την τροποποιημένη ταξινόμηση των όγκων του εγκεφάλου η ονομασία τους προέρχεται : α) ή από τον επικρατούντα στον όγκο τύπο του κυττάρου, ή από τον συνδυασμό της ονοματολογίας των κυττάρων, εφ' όσον αυτά περιέχονται σε ίση αναλογία στους μικτούς όγκους, β) από τις ανοσοϊστοχημικές τεχνικές, γ) από την ηλεκτρονική μικροσκοπία, δ) από την διάκριση του βαθμού κακοηθείας, ιστολογικής ή βιολογικής (η τελευταία μπορεί να έχει καλύτερη ανταπόκριση στην θεραπεία), ε) από την εντόπιση του όγκου (αστροκυτώματα της παρεγκεφαλίδας σε παιδιά έχουν καλύτερη πρόγνωση από αυτά του ίδιου βαθμού κακοηθείας των εγκεφαλικών ημισφαιρίων), στ) από τον βαθμό διαφοροποίησης των κυττάρων προέλευσης του όγκου: Οι αδιαφοροποίητοι ή αρχέγονοι νευροεκτοδερμικοί όγκοι συχνότερα εντοπίζονται στην παρεγκεφαλίδα των παιδιών. Οι όγκοι αυτοί συνίστανται από αρχέγονα ή αδιαφοροποίητα νευροεπιθηλιακά κύτταρα καθώς και κύτταρα τα οποία ιστολογικά αναγνωρίζονται σαν: αστροκύτταρα,

ολιγοδενδροκύτταρα, επενδυματικά κύτταρα, νευρόνες, μελανοκύτταρα ή ακόμα και μεσεγχυματικά κύτταρα. (Rorke et al, 1985; Surawicz et al, 1999)

1.1.2. Αιτιολογία νόσησης απο όγκο εγκεφάλου

Διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθή για την νόσηση απο όγκο στον εγκέφαλο. Αναφέρονται κάποιοι απο αυτούς όπως: η ιονίζουσα ακτινοβολία, κληρονομικότητα, μεταλλάξεις στα γονίδια (ογκογονίδια και / ή στα ογκοστατικά γονίδια), ανοσοκαταστολή του παιδιού, και παράγοντες περιβαλλοντικοί όπως: η έκθεση σε ισχυρά ηλεκτρομαγνητικά πεδία στην κατοικία και η έκθεση σε διάφορους τοξικούς παράγοντες των γονέων (πριν /ή κατά την τεκνοποίηση), καθώς και πολυπαραγοντικός συνδυασμός των προηγούμενων αιτιών πιθανόν να εμπλέκεται. (Peters et al, 1981; Keating, 2001; Pizzo and Poplac , 2002; Bondy et al, 2008)

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί μια σταθερή αύξηση στην επίπτωση πρωτοπαθών εγκεφαλικών όγκων σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 14 ετών που θα μπορούσε να αποδοθεί σε περιβαλλοντικές μεταβολές.

Επίσης έχει παρατηρηθεί μιά αυξημένη επίπτωση του μυελοβλαστώματος στις μικρότερες παιδικές ηλικίες σε μελέτες που έχουν γίνει τα τελευταία τριάντα χρόνια στην Αμερική, την Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο.

Η επιβίωση των παιδιών με όγκο εγκεφάλου έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια και πενταετής επιβίωση μπορεί να ξεπεράσει το 59% (McKinney,2004)

1.1.3. Επίδραση των όγκων του εγκεφάλου στις νοητικές λειτουργίες

Οι όγκοι του εγκεφάλου μπορεί να συνοδεύονται απο συμπτώματα συμπεριφερειολογικών και νευροψυχολογικών μεταβολών, ανάλογα με το μέγεθος του όγκου, την εντόπισή του και την βιολογική

επιθετικότητά του, δηλαδή τον βαθμό κακοήθειας αυτού. (Grill et al, 2004; Laryng et al, 2000; Di Rocco et al, 2010)

1.1.4. Θεραπεία όγκων εγκεφάλου

Η θεραπεία των όγκων του εγκεφάλου εξαρτάται απο την εντόπιση, τον βαθμό κακοήθειας, την παρουσία ή μη άλλων όγκων, την ηλικία και την κλινική κατάσταση του αρρώστου κλπ. Μπορεί να είναι μόνο χειρουργική ή μόνο ακτινοθεραπευτική ή χημειοθεραπευτική ή να αποτελείται απο συνδυασμό των θεραπειών αυτών.

Η θεραπευτική χρήση της ακτινοβολίας στους όγκους του εγκεφάλου στις μικρές ηλικίες αποτελεί παράγοντα αυξημένου κινδύνου για την πρόκληση γνωστικών διαταραχών, καθυστέρησης της ανάπτυξης, παραμόρφωσης της σπονδυλικής στήλης και ενδοκρινικής δυσλειτουργίας, περισσότερο απο ότι η χρήση της χημειοθεραπείας. (Baram et al, 1987; LEBARON et al, 1988; Moore et al, 1992; Seaver et al, 1994; Smibert et al, 1996)

Η θεραπεία των χαμηλής κακοήθειας όγκων ίσως επιτρέψει την αναδιοργάνωση των δομών του εγκεφάλου, προκαλώντας την εκδήλωση μικρών νευροσυμπεριφερειολογικών διαταραχών. Εν τούτοις οι εγκεφαλικοί όγκοι προκαλούν άλλοτε άλλου βαθμού διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών. (Steilin et al, 1996; Copeland et al, 1999)

1.2. Όγκοι οπισθίου κρανιακού βόθρου στα παιδιά

1.2.1. Γενικά

Οι όγκοι του οπισθίου κρανιακού βόθρου καταλαμβάνουν το 40% - 50% των όγκων του εγκεφάλου. Η αναλογία όμως αυτή διαφοροποιείται με την ηλικία, ώστε σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 12 χρονών οι όγκοι αυτοί να αποτελούν το 85% των όγκων του εγκεφάλου. (Keating, 2001)

Λόγω του περιορισμένου χώρου στον οποίο φιλοξενείται το εγκεφαλικό περιεχόμενο του οπισθίου βόθρου (τμήμα του μεσεγκεφάλου, γέφυρα, τετάρτη κοιλία του εγκεφάλου, προμήκης και παρεγκεφαλίδα) κάθε όγκος που αναπτύσσεται στην περιοχή αυτή έχει απειλητικές για την ζωή συνέπειες, ώστε συχνά να ισχύει ο κανόνας: « χαμηλής κακοήθειας όγκος ιστολογικά – αλλά υψηλής κακοήθειας λόγω εντόπισης ».

Απο την άλλη πλευρά όγκοι της παρεγκεφαλίδας κυστικοί, επιφανειακοί και χαμηλής κακοήθειας εάν αφαιρεθούν ριζικά, προσφέρουν θεραπεία εφ' όρου ζωής. Επίσης όγκοι της μέσης γραμμής μεγάλου βαθμού κακοήθειας, αλλά ακτινευαίσθητοι, εξασφαλίζουν μετά την κατάλληλη θεραπεία, ταχεία ανάρρωση και ένα μεγάλο μεσοδιάστημα ελεύθερο νόσησης.(Youmans,1982)

Στην βελτίωση της διάγνωσης, της θεραπευτικής αντιμετώπισης και της καλύτερης πρόγνωσης έχουν συνεισφέρει πολύ:

α) οι μοντέρνες νευροδιαγνωστικές μέθοδοι, όπως η αξονική τομογραφία εγκεφάλου και οι διάφοροι τύποι της μαγνητικής τομογραφίας. Πρόσφατες εξελίξεις στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αφορούν 1) την μαγνητική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων ή **PET (Positron emission tomography)**, με την οποία είναι δυνατή η μέτρηση του τοπικού ρυθμού του χημικού μεταβολισμού στον μελετούμενο ιστό. Σε ό,τι αφορά τους όγκους εγκεφάλου η χρήση PET-μεθιονίνης είναι πιο ακριβής για τον προσδιορισμό της έκτασης του όγκου σε σύγκριση με την χρήση της αξονικής τομογραφίας. Η δε πρόσληψη μεθιονίνης είναι υψηλότερη στα υψηλής κακοηθείας γλοιώματα σε σύγκριση με τα χαμηλής κακοηθείας. 2) Η **Μαγνητική φασματοσκοπική τομογραφία MRS** χρησιμοποιεί τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) για να εκτιμήσει τον ιστικό μεταβολισμό. Συγκεκριμένα η MRS εξετάζει μεταβολίτες όπως το Ν-ακετυλ-ασπαρτικό (NAA), η χολίνη, η κρεατίνη, και το γαλακτικό (lactate).

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του εγκεφάλου συνοδεύονται απο ανεβασμένα επίπεδα χολίνης και κρεατίνης και χαμηλά επίπεδα NAA. Υψηλής κακοηθείας γλοιώματα ίσως δόσουν υψηλότερα επίπεδα χολίνης και χαμηλότερα επίπεδα NAA, απο ότι τα χαμηλής κακοηθείας γλοιώματα. (Hutchinson et al, 2002),

(Παράρτημα: Εικόνες 1-11, σελ. 94-97, Επεξήγηση εικόνων σελ 98)

β) οι εξελίξεις στην νευροαναισθησιολογία. και

γ) η βελτίωση της χειρουργικής τεχνολογίας με την χρήση του χειρουργικού μικροσκοπίου, του υπερηχητικού χειρουργικού αναρροφητή, και των χειρουργικών ακτίνων Laser. (Cochrane et al, 1994)

1.2.2.Κλινική συμπτωματολογία οφειλόμενη σε όγκο οπισθίου βόθρου

Κλινικά οι όγκοι του οπισθίου βόθρου παρουσιάζονται με ποικιλία συμπτωμάτων, τα οποία μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες: 1) συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης ή συμπτώματα μέσης γραμμής που οφείλονται συνήθως σε δευτεροπαθή αποφρακτικό υδροκέφαλο (κεφαλαλγία, έμετοι, οφθαλμολογικά σημεία, αλλαγή επιπέδου συνείδησης, αύξηση περιμέτρου κεφαλής (σε παιδιά μέ ανοικτή την μεγάλη πηγή), 2) συμπτώματα δυσλειτουργίας της παρεγκεφαλίδας, (αταξία, δυσμετρία, δυσδιαδοχοκινησία, νυσταγμός και ίλιγγος), ή προσβολής των πυρήνων του στελέχους (δυσκαταποσία, ρινική ανάρροια, δυσαρθρία, εξασθένηση των αντανακλαστικών της υπερώας ή του φάρυγγα κλπ), καθώς και χαρακτηριστικές διαταραχές των πυραμιδικών και των ανιόντων αισθητικών δεματίων, 3) επιληψία επι μηνιγγικής διασποράς (σπάνια), 4) μηνιγγισμός – εκδηλούμενος σαν δυσκαμψία αυχένα, λόγω τάσης και ερεθισμού της σκληράς μήνιγγας απο τον όγκο. (Youmans,1982)

1.2.3.Επίδραση των όγκων της παρεγκεφαλίδας στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες

Οι όγκοι του οπισθίου βόθρου έχει αναφερθεί ότι επηρεάζουν την ανάπτυξη των ανώτερων νοητικών λειτουργιών, ιδιαίτερα την ανάπτυξη συμπεριφορών που αφορούν την ομιλία και το συναίσθημα.

Η δε παρεγκεφαλίδα θεωρείται ότι επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες, ακόμα δε και το συναίσθημα. (Hu et al, 2008)

1.2.4. Ταξινόμηση όγκων οπισθίου βόθρου

Στον οπίσθιο βόθρο αναπτύσσονται διάφοροι τύποι όγκων. Οι πιο συχνά αναπτυσσόμενοι όγκοι στα παιδιά είναι: τα μυελοβλαστώματα, PNET (Primitive Neuroectodermal Tumors), τα χαμηλής κακοηθείας αστροκυτώματα της παρεγκεφαλίδας και του εγκεφαλικού στελέχους, τα επενδυτώματα, τα κακοήθη γλοιώματα του στελέχους και άλλα. (Rorke, 1985; Pollack, 1994)

1.2.4.1. Αστροκυτώματα

Τα υποσκληνίδια αστροκυτώματα εντοπίζονται συνήθως στην παρεγκεφαλίδα και αποτελούν το ένα τρίτο των όγκων της παιδικής ηλικίας. (Brien et al, 1994)

Στην αξονική και την μαγνητική τομογραφία απεικονίζονται σαν μεγάλοι όγκοι του σκώληκα ή του ημισφαιρίου της παρεγκεφαλίδας.

Συνήθως είναι κυστικοί με ένα τοιχωματικό όζο, ο οποίος είναι ίσης ή μεγαλύτερης πυκνότητας από την εγκεφαλική ουσία και προσλαμβάνει στην έγχυση ακτινοσκοιερής ουσίας.(Barkovich, 1996)

Τα περισσότερα αστροκυτώματα της παρεγκεφαλίδας ιστολογικά ανήκουν στον τύπο **του πιλοκυτταρικού** αστροκυττώματος και έχουν την καλοήθεστη πρόγνωση μεταξύ των όγκων του νευρικού συστήματος εξασφαλίζοντας επιβίωση ελεύθερη συμπτωμάτων σε μερικές περιπτώσεις ίση ή μεγαλύτερη από 20-25 χρόνια. (Dorhmann et al, 1985; Driven et al,1997)

Η θεραπεία είναι χειρουργική και η πλήρης αφαίρεση του όγκου εξασφαλίζει την άριστη πρόγνωση. Η μικρή ηλικία κατα την στιγμή εφαρμογής της θεραπείας αποτελεί θετικό προγνωστικό παράγοντα όσον αφορά τις γνωστικές λειτουργίες. Σαν εξήγηση μπορεί να δοθεί η καλύτερη πλαστικότητα του ανώριμου εγκέφαλου, του οποίου η αντίδραση είναι μέγιστη αμέσως μετά το χειρουργείο, σαν συνέπεια του μηχανικού τραύματος του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά βελτιώνεται αργά με την πάροδο των χρόνων. (Ronning et al, 2005)

Η νευρωνική πλαστικότητα (plasticity) βασίζεται σε τουλάχιστον δύο διαδικασίες, δηλαδή στην παραγωγή νέων συναπτικών συνδέσεων και τις αλλαγές στις νευρωνικές επαφές. Υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ εκπαίδευσης και νευρωνικής πλαστικότητας, υπο την έννοια ότι η μάθηση μπορεί επιγενώς να οδηγήσει στον εκ νέου σχηματισμό νευρωνικών κυκλωμάτων σε απάντηση ερεθισμάτων απο το περιβάλλον. (Koizumi, 2004)

Σε περίπτωση όμως διάχυτου και διηθητικού αστροκυττώματος προχωρημένου βαθμού κακοηθείας (III ή IV κατά Kernohan) η επιβίωση είναι μικρής διάρκειας και χρειάζεται συμπληρωματική θεραπεία με ακτινοβολία και χημειοθεραπεία. (Hayostec et al, 1993)

1.2.4.2. Μυελοβλαστώματα

Τα μυελοβλαστώματα θεωρούνται σαν οι συνηθέστεροι κακοήθεις όγκοι της παιδικής ηλικίας. Αποτελούν το 1/3 των όγκων του οπισθίου βόθρου.

Συχνότερα αναπτύσσονται σε παιδιά 3-8 ετών. Ανήκουν στην κατηγορία των νεοπλασιών, στις οποίες συχνά ανευρίσκονται ανωμαλίες στα χρωματοσώματα 5, 6, 11, 16 και ιδιαίτερα στο ισοχρωματόσωμα 17q.

Τυπικά τα μυελοβλαστώματα εντοπίζονται στην μέση γραμμή των δομών του οπισθίου βόθρου.(Cheek et al,1994)

Η θεραπεία περιλαμβάνει την χειρουργική αφαίρεση του όγκου.

Επι συνυπάρξεως υδροκεφάλου (80% των περιπτώσεων) προηγείται χειρουργική τοποθέτηση εγκεφαλοπεριτοναϊκής παροχέτευσης.

Είναι δε απαραίτητη η συμπληρωματική κρानιοσπονδυλική ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία.

Επι ριζικής αφαίρεσης του όγκου, μη ύπαρξης διασποράς και μη διήθησης του στελέχους πενταετής επιβίωση, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, παρατηρείται στο 50% - 70% των περιπτώσεων. Εάν η επιβίωση παραταθεί πέραν της πενταετίας (μετά την αποπεράτωση της θεραπείας θεωρείται ο ασθενής θεραπευμένος. (Packer, 1999)

1.2.4.3. Επενδυμώματα

Τα επενδυμώματα της τετάρτης κοιλίας έρχονται τρίτα σε σειρά συχνότητας νεοπλασμάτων του οπισθίου βόθρου, μετά τα αστροκυτώματα και τα μυελοβλαστώματα. Παρουσιάζονται σε διάφορους βαθμούς κακοηθείας: από τὰ υποεπενδυμώματα (βαθμού κακοηθείας I) μέχρι τα αναπλαστικά επενδυμώματα (βαθμού κακοηθείας III). (Ernestus et al, 1996)

Ιστολογικά προέρχονται από τα επενδυματικά κύτταρα. Προκαλούν συμπτώματα ανάλογα με την εντόπιση τους, ήτοι: συμπτώματα μέσης γραμμής, παρεγκεφαλιδικά και συμπτώματα νευροπάθειας των κρानιακών νεύρων.

Στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου παρουσιάζονται σαν ομοιογενείς όγκοι (75%) ισο – ή υπέρπυκνοι με την φαιά ουσία, οι οποίοι προσλαμβάνουν έντονα σκιαγραφικό και σε ποσοστό 50% φέρουν αποτιτανώσεις.

Η κύρια θεραπεία είναι η χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Λόγω της άμεσης επαφής του όγκου με το έδαφος της τετάρτης κοιλίας, πλήρης αφαίρεση αυτού επιτυγχάνεται στο 50% των περιπτώσεων. Απαραίτητη είναι η συμπληρωματική θεραπεία αποτελούμενη από χημειοθεραπεία και κρανιοσπονδυλική ακτινοθεραπεία. (Pollack et al, 1995; Keating, et al, 2001)

1.2.4.4. Όγκοι του εγκεφαλικού στελέχους

Οι όγκοι του εγκεφαλικού στελέχους αποτελούν το 10%-20% των όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος της παιδικής ηλικίας.

Οι διάχυτοι όγκοι είναι οι πλέον συνήθεις και αποτελούν το 58%-75% και δεν είναι χειρουργήσιμοι, ενώ οι εντοπισμένοι (focal) αποτελούν το 10% των όγκων του στελέχους, μπορεί να αφαιρεθούν χειρουργικά και έχουν καλύτερη πρόγνωση. (Kyoshima et al, 1993; Recinos et al, 2007)

Χαρακτηρίζονται, ανάλογα με την εντόπισή τους, σε όγκους του μεσεγκεφάλου, της γέφυρας (άνω του 80% των περιπτώσεων), του προμήκους και της αυχENOπρομηκικής συμβολής. Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν οι εξωφυτικοί όγκοι του στελέχους προς την τέταρτη κοιλία, οι οποίοι είναι ελάχιστα διηθητικοί και έχουν την καλύτερη πρόγνωση, εάν η θεραπεία τους είναι μόνο χειρουργική, υπάρχει η πιθανότητα για μία φυσιολογική ποιότητα ζωής. (Mulhern et al, 1994; Pollack et al, 1993; Khatid et al, 1994)

Κλινικά παρουσιάζονται με παράλυση πολλαπλών κρανιακών νεύρων, προσβολή των φλοιονωτιαίων οδών και αλλαγές στη συμπεριφορά.

Στην αξονική και στην μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου απεικονίζονται σαν υπόπυκνες βλάβες του στελέχους οι οποίες, είτε προκαλούν διόγκωση της γέφυρας, είτε επί εξωφυτικών όγκων του στελέχους γεμίζει απο τον όγκο η τετάρτη κοιλία και προκαλείται αποφρακτικός υδροκέφαλος.(Albright et al, 1993; Cohen et al, 1986)

Η θεραπεία των εξωφυτικών όγκων του στελέχους είναι χειρουργική και συμπληρώνεται με ακτινοθεραπεία του εγκεφάλου. Οι διάχυτοι διηθητικοί όγκοι του στελέχους υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Η επιβίωση εξαρτάται απο την ιστολογική υφή του όγκου, κειμενόμενη από 47,2 μήνες μέχρι και πάνω από 20 χρόνια ελεύθερη συμπτωμάτων (Panitch and Berg, 1970)

IV. ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

1. Γενικά

Οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες των φυσιολογικών ατόμων, αλλά και των πασχόντων από νόσο του νευρικού συστήματος, καθώς και των ψυχικά νοσούντων μπορούν να αξιολογηθούν αντικειμενικά με την χρήση ειδικών ψυχομετρικών δοκιμασιών. Οι δοκιμασίες αυτές αποτελούν αντικείμενο της Νευροψυχολογίας, η οποία ερευνά τις σχέσεις εγκεφάλου- συμπεριφοράς.

Είναι πολύ μεγάλη η προσφορά της νευροψυχολογίας στην εξέταση των γνωστικών λειτουργιών (cognition), η οποία πρέπει να διακριθεί από την εξέταση της νοημοσύνης (intelligence).

Οι γνωστικές λειτουργίες αναφέρονται στις διαδικασίες εκείνες με τις οποίες τα άτομα αποκτούν γνώση από το περιβάλλον. Αναφέρονται δηλαδή στα ύψιστα επίπεδα των ποικίλων νοητικών διαδικασιών όπως είναι η αντίληψη, η μνήμη, η αφηρημένη σκέψη, ο συλλογισμός, και η λύση προβλημάτων αλλά και πλέον ολοκληρωμένες διαδικασίες καθώς και διεργασίες ελέγχου, οι οποίες σχετίζονται με εκτελεστικές λειτουργίες, όπως είναι ο σχεδιασμός, η επιλογή της στρατηγικής, αλλά και η θέσπιση αυτών των στρατηγικών. (Sparrow and Davis, 2000)

Τα αποτελέσματα από τις ειδικές ψυχομετρικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν συνεκτιμώνται με το ιστορικό του πάσχοντος και τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης .

1.1. Αντικειμενικές ψυχομετρικές δοκιμασίες

Οι αντικειμενικές ψυχομετρικές δοκιμασίες περιλαμβάνουν τις καθιερωμένες δοκιμασίες της νοημοσύνης και της προσωπικότητας.

Οι δοκιμασίες αυτές τυποποιούνται από αντιπροσωπευτικές μερίδες του πληθυσμού και χρησιμοποιούνται για «ποσοτική» εκτίμηση της προσωπικότητας σε σχέση με καθιερωμένα πρότυπα.

1.2. Δοκιμασία (τέστ) νοημοσύνης του Wechsler .

Η δοκιμασία νοημοσύνης του Wechsler θεωρείται σαν μια από τις πλέον αντιπροσωπευτικές αντικειμενικές δοκιμασίες Νοημοσύνης.

Ο Wechsler ώρισε την νοημοσύνη σαν : « το σύνολο ή το άθροισμα των ικανοτήτων του ατόμου να ενεργή σκόπιμα, να σκέπτεται λογικά και να συναλλάσσεται αποτελεσματικά με το περιβάλλον ». Ο ορισμός αυτός αφορά την συνολική ή αθροιστική νοημοσύνη, διότι αποτελείται από στοιχεία ή ικανότητες οι οποίες, αν και όχι ολοκληρωτικά ανεξάρτητες, είναι ποιοτικά διαφοροποιημένες.

Σύμφωνα με αυτόν τον ορισμό ο Wechsler σχεδίασε ένα τέστ με το οποίο αποδίδονται μετρήσεις ιδιαίτερων ικανοτήτων και βαθμολογήσεις συνδυαστικών ικανοτήτων, που επιτυγχάνεται με τον χωρισμό του τέστ σε κλίμακες και υποκλίμακες μέτρησης διαφορετικών ικανοτήτων.

Τα **τέστ νοημοσύνης του Wechsler** διακρίνονται σε: 1) Κλίμακες Wechsler για ενήλικες (Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised ή **WAIS –R**) οι οποίες απευθύνονται σε άτομα 17-74 χρονών και περιλαμβάνουν 11 υποκλίμακες (6 λεκτικές και 5 πρακτικές), 2) Κλίμακες Wechsler για παιδιά (Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd Revision – ή **WISC- III**), η οποία απευθύνεται σε άτομα 6,5 –17 χρονών, και 3) Κλίμακες Wechsler για παιδιά Προσχολικής Ηλικίας (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised ή **WPPSI –R**). (Wechsler, 1949; Sloan & Schneider, 1951; Wechsler, 1950)

Και οι τρεις τύποι τέστ του Wechsler προσφέρουν τρεις δείκτες νοημοσύνης ο κάθε ένας, δηλαδή ένα συνολικό **Πηλίο** ή **δείκτη Γενικής Νοημοσύνης**, ένα **Πηλίο Λεκτικής Νοημοσύνης** και ένα **Πηλίο Πρακτικής Νοημοσύνης** (Γεωργιάς και άλλοι: Ελληνικό WISC-III).

Το WISC – III (του οποίου υπάρχει έκδοση και στα ελληνικά) είναι από τις πιο έγκυρες και αξιόπιστες ανά τον κόσμο ψυχομετρικές δοκιμασίες και αξιολογεί την νοημοσύνη μέσω δύο διόδων επικοινωνίας

ήτοι την: α) ακουστική -γλωσσική , από την οποία εξάγεται το Πηλίκον Λεκτικής Νοημοσύνης, και την β) οπτική – κινητική από την οποία εξάγεται το Πηλίκο της Πρακτικής Νοημοσύνης. Μία αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ Λεκτικού και Πρακτικού Νοητικού Πηλίκου είναι σημαντική σαν παράγοντας αξιολόγησης εγκεφαλικής βλάβης. Οι ενιαίοι βαθμοί από τα δύο αυτά είδη δοκιμασιών Νοημοσύνης εκφράζονται στην ίδια κλίμακα (έχουν τον ίδιο μέσο όρο 100 και τυπική απόκλιση 15), ώστε να επιτρέπουν την μεταξύ τους σύγκριση, προκειμένου να εντοπιστούν τυχόν διαφορές ενδοατομικές μεταξύ των δύο αυτών διόδων επικοινωνίας.

Η ενδοατομική αυτή αξιολόγηση έχει κλινική διαγνωστική αξία.

Συχνά βρίσκουμε χαμηλή επίδοση στις λεγόμενες πρακτικές κλίμακες που συνδυάζεται με νευρολογικές δυσλειτουργίες. Αντίθετα χαμηλότερη επίδοση στις λεκτικές κλίμακες (σε σύγκριση με τις πρακτικές) συνδέεται συχνά με πολιτισμική υστέρηση . Ως εκ τούτου η χρήση μιάς Δοκιμασίας Νοημοσύνης είναι απαραίτητη για να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα των άλλων Δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται.

Το ελληνικό WISC – III αποτελείται από 13 υποκλίμακες, 6 Λεκτικές (πληροφορίες, ομοιότητες, αριθμητική, λεξιλόγιο, κατανόηση, και μνήμη αριθμών) και 7 πρακτικές (συμπλήρωση εικόνων, κωδικοποίηση, σειριοθέτηση εικόνων, σχέδια με κύβους, συναρμολόγηση αντικειμένων, σύμβολα, και λαβύρινθοι). Σε όλες τις υποκλίμακες ο μέσος όρος βαθμολόγησης είναι 10 και η τυπική απόκλιση είναι 3. Έτσι είναι δυνατή η σύγκριση διαφορών βαθμολογίας στο ίδιο το παιδί , πράγμα το οποίο έχει τεράστια διαγνωστική αξία στην κλινική πράξη, γιατί έτσι είναι δυνατόν να εντοπισθούν τομείς ανάπτυξης του παιδιού οι οποίοι χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής. (Γεωργιάς και άλλοι, Ελληνικό WISC-III)

1.2. Stanford – Binet Intelligence test

Η δοκιμασία νοημοσύνης Stanford - Binet συνιστά επίσης ένα ευρύτατα διαδεδομένο τέστ, το οποίο αποτελείται και αυτό από Λεκτικές και Πρακτικές κλίμακες και υποκλίμακες είναι κατάλληλο για παιδιά ηλικίας 2-14 χρονών, μπορεί δε με αυτό να αξιολογηθούν παιδιά με ακραίες τιμές Νοημοσύνης (πολύ χαμηλές ή πολύ υψηλές) με μεγαλύτερη ακρίβεια.(Chusid, 1982)

1.4. Bender-Gestalt test

Το Bender-Gestalt test αποτελεί τέστ οπτικοκινητικής λειτουργίας. Έχει εφαρμογή σε παιδιά ηλικίας 6-14 ετών.

Κατα την βαθμολόγηση της δοκιμασίας λαμβάνονται υπ' όψιν τρεις παράγοντες ανάλογα με την ηλικία:

α) κατασκευή γωνιών : σε σχέση με την γενική ανάπτυξη. Αποτελεί τον παράγοντα μέσω του οποίου τα πάσχοντα άτομα λιγώτερο διαφοροποιούνται από τα φυσιολογικά.

β) Ο προσανατολισμός των εικόνων : άτομα με προβλήματα στην οργάνωση του χώρου δίδουν μειωμένη βαθμολογία.

γ) Σχετιζόμενη τοποθέτηση των εικόνων: αποτελεί περαιτέρω λεπτή διάκριση για άτομα με οργανική βλάβη ή νόσο.

Οι τρεις αυτές παράμετροι καθορίζονται γενετικά και σχετίζονται με την ηλικία. (Bender L.A., 1938; Bender M.B., 1952)

1.5. Benton Visual Retention test.

Η δοκιμασία Benton Visual Retention απευθύνεται στην οπτική αντίληψη, την οπτική μνήμη και την οπτική ανακατασκευαστική ικανότητα του εξεταζόμενου. Κατα την διάρκεια του τέστ μία σειρά απλών και σύνθετων σχεδίων παρουσιάζονται για 5-10 δευτερόλεπτα. Ο εξεταζόμενος πρέπει στην συνέχεια να αναπαραγάγει το σχέδιο μετά από διαφορετικούς χρόνους (άμεση αναπαραγωγή, έμμεση και αναπαραγωγή μετά 15 δευτερόλεπτα καθυστέρηση). (Benton & Fogel, 1961; Benton, 1974)

Στην κλινική πράξη έχει σημασία ο τύπος της λανθασμένης εκτέλεσης της δοκιμασίας, κατά την οποία η πλέον αδρή λανθασμένη εκτέλεση παρατηρείται σε βλάβες βρεγματο-ινιακές.

Το εγκεφαλικό τραύμα ή νόσημα αποτελούν τον πλέον καθοριστικό παράγοντα για την ελαττωματική εκτέλεση των δοκιμασιών οπτικής μνήμης και οπτικής ανακατασκευής, λόγω της ευαισθησίας των.

Η επίδοση φυσιολογικών εξεταζομένων στην δοκιμασία V.R.T. Benton έχει μεγάλη συσχέτιση με το επίπεδο νοημοσύνης (με βάση το 70). Μία διαφορά μεγαλύτερη των 3 βαθμών ή περισσότερο από την αναμενομένη (βάση το επίπεδο στο IQ) και την αποκομιζόμενη βαθμολογία, σχετίζεται θετικά με εγκεφαλικό τραύμα ή νόσημα. (Benton & Spreen, 1964)

1.6. Halstead -Reitan test

Η δοκιμασία Halstead – Reitan ανήκει στα πιο δημοφιλή tests. Εξασφαλίζει μία ευρεία σειρά δοκιμασιών γνωστικής και προσαρμοστικής ικανότητας.

Περιλαμβάνει δοκιμασίες: λεκτικής και μη λεκτικής νοημοσύνης, σχηματισμό εννοιών, ομιλία εκφραστική και προσληπτική, μνήμη, ακουστική του χρόνου, οπτική απόδοση, ταχύτητα κινητικής αντιληπτικότητας, χωρικές σχέσεις, γνώση δακτύλων και διπλός ταυτόχρονος ερεθισμός .

1.7. Luria – Nebraska νευροψυχολογική Battery LNNB

Σε ασθενείς με οργανική εγκεφαλική βλάβη έχει χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για παιδιά ηλικίας 8-12 χρονών η νευροψυχολογική δοκιμασία Luria-Nebraska Neuropsychological Battery (LNNB). Στην δοκιμασία αυτή δίνεται ισχυρή έμφαση στα κατασκευαστικά tests και τα κανονιστικά δεδομένα. Η συνεισφορά του Luria μπορεί να χαρακτηριστεί σαν μία μορφή συνεισφοράς στην συμπεριφεριακή νευρολογία.

1.8. Neuropsychological and Neuromotor examination NPM-X

Η δοκιμασία NPM-X αποτελείται από 30 κλίμακες, οι οποίες υποδιαιρούνται σε περαιτέρω υποκλίμακες με σκοπό την λεπτομερή νευροψυχολογική ανάλυση και την αποκάλυψη αμφοτέρων: αφ' ενός μεν την βέλτιστη λειτουργική ικανότητα του παιδιού, αφ' ετέρου δε διαταραχές στην συμπεριφορά του.

Χρησιμοποιείται σε παιδιά χρονολογικής ηλικίας μικρότερης των 5-7 ετών με ειδικές αναπτυξιακές δυσλειτουργίες και για παιδιά με σοβαρή νοητική καθυστέρηση. (Gjaerum, 1997)

1.9. Αξιολόγηση παιδιών προσχολικής ηλικίας

Τα παιδιά βρίσκονται σε μια συνεχή διαδικασία νευροβιολογικής ωρίμανσης και ψυχοκοινωνικής ανάπτυξης. Στην προσχολική ηλικία το παιχνίδι και η ικανότητα για κοινωνική αλληλεπίδραση θεωρούνται σαν δείκτες της ολικής λειτουργικότητας του παιδιού, υπολογίζονται δε σαν αναγκαία συμπληρώματα στην ανάπτυξη νευροψυχολογικών δοκιμασιών.

Η αξιολόγηση χειρονομιών και νευμάτων και η μίμησή τους χρησιμοποιείται σαν βασική πληροφορία μιας εναλλακτικής μορφής επικοινωνίας.

2. Προβολικές ψυχομετρικές δοκιμασίες

Οι προβολικές ψυχομετρικές δοκιμασίες σχεδιάστηκαν για να εκτιμήσουν τις απαντήσεις του εξεταζομένου σε «άμορφα», «αμφίβολα» ή «μη κατασκευασμένα» ερεθίσματα ή καθήκοντα. Οι απαντήσεις θεωρούνται ότι επηρεάζονται σημαντικά από την προσωπικότητα του ατόμου. (Μέλλον, 1998)

Στις συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες προβολικές ψυχομετρικές δοκιμασίες ανήκουν το Rorchach test και το Thematic Appreciation test.

2.1. Rorcach test

Κατά την δοκιμασία Rorchach δίνονται στον εξεταζόμενο δέκα κάρτες, κάθε μία από τις οποίες περιέχει μία κηλίδα από μελάνι. Οι απαντήσεις του εξεταζομένου θεωρείται ότι αναπαριστούν συστατικά της προσωπικότητας του όπως επι παραδείγματι το περιεχόμενο των ελευθέρων συνειρμών του, αισθήματα και κίνητρα τα οποία βρίσκονται βαθειά ή είναι ασυνείδητα ίσως διεγείρουν παραπονημένες απαντήσεις προς την δοκιμασία.

2.2. Thematic Appreciation test

Η προβολική δοκιμασία Thematic Appreciation στηρίζεται πάνω στην ιστορία που διηγήθηκε ο εξεταζόμενος βλέποντας το υλικό της δοκιμασίας, το οποίο αποτελείται από 20 κάρτες με εικόνες κατάλληλα επιλεγμένες για την ηλικία και το φύλλο του εκάστοτε εξεταζόμενου. Οι εικόνες διαφέρουν μεταξύ τους και σκόπιμα είναι μη καθαρές και ασαφείς. Ο εξεταζόμενος για κάθε μία κατασκευάζει μια φανταστική ιστορία ή πλοκή. Το περιεχόμενο των ιστοριών εξασφαλίζει ενδείξεις για τον τρόπο με τον οποίο το υποκείμενο αντιλαμβάνεται και σκέπτεται, καθώς και τους φόβους τις ανάγκες και τις ελπίδες του. (Chusid,1982)

1.3.Ελεγχος ικανοτήτων και συμπεριφοράς των παιδιών

Διάφορες ψυχοπαθολογικές καταστάσεις μπορεί να παρέμβουν στην συμπεριφορά, τις σκέψεις και τα συναισθήματα των παιδιών και των εφήβων με αποτέλεσμα την πιθανή παρεμπόδιση της συμπλήρωσης εκείνων των αναπτυξιακών διαδικασιών που είναι απαραίτητες για την προσαρμογή. (Roussos et al, 2001)

Για τον έλεγχο των ικανοτήτων και της συμπεριφοράς των παιδιών χρησιμοποιείται το Child Behavior Checklist (CBVL), το οποίο συμπληρώνεται από τους γονείς. (Achenbach,1991)

Το Ερωτηματολόγιο Παιδικής Συμπεριφοράς των Achenbach και Edelbroch (Child Behaviour Checklist / CBLC- Parent version), που συμπληρώνεται από τους κηδεμόνες για τα παιδιά τους χρησιμοποιείται ευρύτατα σαν ανιχνευτικό εργαλείο για τον εντοπισμό παιδιών και εφήβων με προβλήματα συμπεριφοράς και συναισθήματος. (Roussos et al,1999)

Παρέχει την δυνατότητα διάγνωσης κλινικών συνδρόμων όπως : απόσυρση, σωματικά συμπτώματα, άγχος/ κατάθλιψη που θεωρούνται προβλήματα εσωτερίκευσης και έχουν χαρακτηριστεί ως συναισθηματικές διαταραχές ή ως ελείμματα συμπεριφοράς, καθώς και παραπρωματική και επιθετική συμπεριφορά, που συνιστούν προβλήματα εξωτερίκευσης.

Ο Achenbach πρότεινε δύο επιπλέον σύνδρομα που σχετίζονται: α) με προβλήματα κοινωνικής σκέψης και β) με προβλήματα προσοχής. Το ερωτηματολόγιο CBCL εξετάζει την σχολική και την κοινωνική

προσαρμογή του παιδιού καθώς και τον βαθμό συμμετοχής του σε διάφορες δραστηριότητες (π.χ. αθλήματα, νεανικές οργανώσεις). Χορηγείται στους γονείς παιδιών και εφήβων ηλικίας 2-18 ετών. (Κολαίτης και Λιακοπούλου 2005)

V. ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

1. Γενικά

Τα κύτταρα των πολυκυττάρων οργανισμών χρησιμοποιούν ειδικά σηματοφόρα μόρια που ονομάζονται «πρώτοι αγγελιαφόροι» ή «first messengers» για την μεταξύ τους επικοινωνία, προκειμένου να εξασφαλισθεί η φυσιολογική λειτουργία ολοκλήρου του οργανισμού. Οι πρώτοι αυτοί αγγελιαφόροι ταξινομούνται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: Τις ορμόνες, τους νευροδιαβιβαστές και τους τοπικούς μεσολαβητές (local mediators).

Τα νευρικά κύτταρα, όταν διεγερθούν από κάποιο ερέθισμα απελευθερώνουν νευροδιαβιβαστές από εξειδικευμένες περιοχές των αποφυάδων τους – τις καλούμενες νευρικές απολήξεις. Στην συνέχεια οι νευροδιαβιβαστές διαχέονται μέσα σε μία πολύ μικρή χασματική περιοχή, την συναπτική σχισμή, η οποία παρεμβάλλεται μεταξύ της νευρικής απόληξης και του κυττάρου στόχου.

Τελικά ο ειδικός για κάθε υποδοχέα νευροδιαβιβαστής δεσμεύεται σε μία εξειδικευμένη πρωτεϊνική περιοχή της μεμβράνης του κυττάρου στόχου, η οποία και αποτελεί τον υποδοχέα του.

Η επαφή νευροδιαβιβαστή - υποδοχέα έχει σαν αποτέλεσμα την μεταβολή της χωροδιάταξης του μορίου του υποδοχέα και την έναρξη μετάδοσης της πληροφορίας από το κύτταρο -στόχο. (Hardie, 1991)

Οι υποδοχείς συνήθως όταν διεγερθούν θέτουν σε λειτουργία μία δευτερεύουσα σηματοφόρο διαβιβαστική οδό (second messengers signaling pathway), η οποία ρυθμίζει την δραστηριότητα των ιοντικών διαύλων της κυτταρικής μεμβράνης του κυττάρου στόχου. (Julius et al, 1989)

Μία ουσία χαρακτηρίζεται σαν νευροδιαβιβαστής, αν εκπληρεί τις περισσότερες από τις ακόλουθες προϋποθέσεις :

- α) Η ουσία συντίθεται μέσα στους νευρώνες από τους οποίους και απελευθερώνεται.
- β) Ενζυμα ικανά να καταλύουν την σύνθεση της ουσίας αυτής είναι παρόντα στους ίδιους νευρώνες.
- γ) Πρόδρομες ουσίες και κάποια συστατικά αποτελούντα τμήματα της βιοσυνθετικής οδού είναι παρόντα.

δ) Ασβεστιοεξαρτώμενη απελευθέρωση της ουσίας στα εξωκυττάρια υγρά φαίνεται να λαμβάνει χώρα με την άφιξη δυναμικού ενεργείας στον νευρώνα ή κατά την διάρκεια τοπικής αποπόλωσης των νευραξόνων του.

ε) Ο ιστός γειτονικά προς τον υπο εξέταση νευρώνα κατέχει μηχανισμούς για την απενεργοποίηση του προτεινόμενου νευροδιαβιβαστή μετά την απελευθέρωσή του.

στ) Εάν μια ουσία χορηγηθεί εξωγενώς (δεν συντεθεί εντός του νευρικού κυττάρου) για να θεωρηθεί σαν διαβιβαστής πρέπει να μιμείται ακριβώς την δράση του συναπτικά απελευθερουμένου νευροδιαβιβαστή, όταν προστεθεί στην περιοχή της σύναψης. Αυτό σημαίνει ότι η ουσία αυτή αναπαράγει την διεγερτική ή ανασταλτική δράση της υπό εξέταση νευρικής οδού.

ζ) Φαρμακολογικοί παράγοντες, όπως π.χ. ανταγωνιστικές ουσίες, οι οποίες αλληλεπιδρούν με τους απελευθερουμένους από την σύναψη νευροδιαβιβαστές επίσης αλληλεπιδρούν, με τον ίδιο ακριβώς τρόπο, με την προστιθέμενη ουσία .

η) Ειδικοί υποδοχείς για την ουσία περιγράφονται στην περιοχή του ιστού, η οποία περιέχει την σύναψη .(Bradford, 1986)

Οι νευροδιαβιβαστές δύνανται: είτε να διεγείρουν ή να αναστέλουν την δραστηριότητα των κυττάρων, με τα οποία έρχονται σε επαφή. Η δράση τους αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί με την απ' ευθείας σύνδεσή τους με ιοντικούς διαύλους νατρίου, όπως π.χ. συμβαίνει με την διεγερτική δράση της ακετυλοχολίνης επί των νικοτινικών υποδοχέων ή του διεγερτικού αμινοξέος γλουταμινικού επί των γλουταμινικών υποδοχέων ή με ιοντικούς διαύλους χλωρίου, όπως π.χ. συμβαίνει με το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, το οποίο δρά ανασταλτικά.

Είναι δυνατόν όμως ο υποδοχέας του νευροδιαβιβαστή να συνδέεται με ένα δευτερεύον αγγελιαφόρο σύστημα, το οποίο μεσολαβεί σε επιβραδυμένες μετασυναπτικές μεταβολές, όπως συμβαίνει π.χ. στην περίπτωση της ντοπαμίνης, των νευροπεπτιδίων κ.ά . (Leonard, 1992) .

Οι νευροδιαβιβαστές προέρχονται από απλές σχετικά χημικές ουσίες, οι οποίες είναι είτε προϊόντα του φυσιολογικού μεταβολισμού ή προέρχονται από την διατροφή μας. Οι μικρομοριακοί συντίθενται κυρίως στις απολήξεις του νευράξονα, στην κατηγορία αυτή ανήκει η ακετυλοχολίνη. Οι μεγαλομοριακοί, όπως είναι τα νευροπεπτίδια, συντίθενται στο κυτταρόσωμα, καθώς είναι απαραίτητη η δημιουργία πεπτιδικών δεσμών και όχι απλή ενζυματική αντίδραση, (για την σύνθεσή τους).

Μετά την σύνθεσή τους οι νευροδιαβιβαστές αποθηκεύονται μέσα σε ειδικά μικροκυστίδια, που ονομάζονται συναπτικά κυστίδια, βρίσκονται στις απολήξεις των νευραξόνων, και παραμένουν εκεί μέχρι την δημιουργία ενός δυναμικού ενεργείας που θα προκαλέσει την απελευθέρωσή τους.

Η απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή στην συναπτική σχισμή είναι ασβεστιοεξαρτώμενη και λαμβάνει χώρα με μηχανισμούς εξωκύττωσης.

Μετά την σύνδεση του νευροδιαβιβαστή με τον υποδοχέα του στην μετασυναπτική μεμβράνη και την ολοκλήρωση της δράσης του είναι απαραίτητη η απομάκρυνση ή η απενεργοποίηση του. Αποφεύγεται έτσι η παρατεταμένη διέγερση των μετασυναπτικών υποδοχέων από την υπέρμετρη πυροδότηση του μετασυναπτικού κυττάρου.

Η απομάκρυνση του νευροδιαβιβαστή από το συναπτικό χάσμα γίνεται ή με μηχανισμούς επαναπρόσληψης του από την προσυναπτική μεμβράνη ή με ενζυματική απενεργοποίησή του.

Ο καθοριστικός ρόλος που παίζουν οι νευροδιαβιβαστές στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου αποδεικνύεται από το γεγονός ότι δυσλειτουργία σε οποιαδήποτε από αυτές τις νευροχημικές ουσίες μπορεί να έχει σοβαρές κλινικές συνέπειες για το άτομο. Έτσι ανεξάρτητα από την αιτία (π.χ. γενετικοί παράγοντες, χρήση φαρμάκων, γήρας, έκθεση σε τοξικές ουσίες, εγκεφαλικές κακώσεις) δυσλειτουργία σε ωρισμένα νευροδιαβιβαστικά συστήματα συνδέονται με διαταραχές, όπως η σχιζοφρένεια, η νόσος του Πάρκινσον, η άνοια του Alzheimer κ.α. (Gummings and Benson, 1984; Παναγής, 2002)

Οι περισσότεροι από τους νευροδιαβιβαστές έχει προσδιορισθεί ότι ανήκουν σε τρεις χημικές κατηγορίες: **α) τις αμίνες**, οι οποίες υποδιαιρούνται στις τεταρτοταγείς αμίνες (ακετυλοχολίνη), στις κατεχολαμίνες (νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη, ντοπαμίνη) και στις ινδολαμίνες (σεροτονίνη, μελατονίνη), **β) τα αμινοξέα** (γ-αμινοβουτυρικό οξύ ή GABA, γλουταμινικό οξύ, ασπαραγινικό οξύ,

γλυκίνη), και γ) τα πεπτίδια (οπιοειδή πεπτίδια, πεπτίδια υπόφυσης, υποθαλαμικές εκλυτικές ορμόνες και άλλα πεπτίδια).

2. Αμίνες

2.1. Ακετυλοχολίνη

Η ακετυλοχολίνη δεσμεύεται από δύο ειδών υποδοχείς τους νικοτινικούς ή N και τους μουσκαρινικούς ή M. Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς διαθέτουν πέντε υποτύπους M1- M5.

Στις νευρομυϊκές συνάψεις ανευρίσκονται νικοτινικοί υποδοχείς (ή υποδοχείς τύπου Nm) των οποίων η διέγερση προκαλεί μυϊκή συστολή.

Νικοτινικοί υποδοχείς απαντούν και στα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Στον μυελό των επινεφριδίων υπάρχουν επίσης νικοτινικοί υποδοχείς και η ενεργοποίησή τους προκαλεί την έκκριση των κατεχολαμινών.

Στους εξωκρινείς αδένες έχουν αναγνωρισθεί μουσκαρινικοί υποδοχείς που ανήκουν στον υπότυπο M3. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων M3 από την ακετυλοχολίνη προκαλεί συστολή των λείων μυϊκών ινών και διευκόλυνση της εκκριτικής λειτουργίας των εξωκρινών αδένων.

Μουσκαρινικοί υποδοχείς τύπου M2 απαντούν στο μυοκάρδιο, στο οποίο όταν διεγερθούν προκαλούν την συσταλτικότητα του. (Leonard, 1992)

Στον εγκέφαλο αρκετές χολινεργικές συνάψεις έχουν παρατηρηθεί στα βαθύτερα στρώματα του φλοιού (στιβάδες IV ,V και VI κατά Brodman).

Στον φλοιό του εγκεφάλου υπάρχουν λίγοι εξωτερικοί διπολικοί χολινεργικοί ενδονευρώνες. Το μεγαλύτερο ποσοστό χολινεργικών νευρώνων είναι εσωτερικό και ξεκινά από τους υποφλοιώδεις χολινεργικούς νευρώνες του βασικού προσθίου εγκεφάλου (ανώνυμος ουσία, βασικός πυρήνας) και από τον δικτυωτό σχηματισμό. (Bradford,1986)

Λόγω των πολυπλόκων χολινεργικών συνδέσεων του βασικού προσθίου εγκεφάλου με τους οσφρητικούς βολβούς, τον υπόκαμπο,

την αμυγδαλή την ηνία, τον φλοιό του προσαγωγίου και τον νεοφλοιό, το χολινεργικό αυτό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην μνήμη και σε άλλες γνωστικές λειτουργίες και ο εκφυλισμός του έχει σχετισθεί με την νόσο του Alzheimer. (Bartus et al, 1982; Coyle et al, 1983)

Άλλες συμπεριφορές και λειτουργίες οι οποίες επηρεάζονται από την χολινεργική δράση, αφορούν τον πόνο, την επιθετικότητα, την εγρήγορση, τον ύπνο. Στον μηχανισμό του ύπνου εμπλέκονται επίσης η νοραδρεναλίνη και η σεροτονίνη. (Παναγής, 2002)

Από την γέφυρα χολινεργικές οδοί καταλήγουν στον θάλαμο και το ραβδωτό σώμα, ενώ από τον νωτιαίο μυελό προερχόμενες νευρικές οδοί καταλήγουν στο στέλεχος και τον μεσεγκέφαλο. Επίσης στον νωτιαίο μυελό χολινεργικές οδοί ξεκινούν από τα πρόσθια κέρατα και αφορούν την βουλητική κίνηση. (Goodman & Gilman's 9th Edition)

Πολλά φάρμακα, όπως τα παράγωγα του κουραρίου, ανταγωνίζονται τους Νικοτινικούς υποδοχείς αποκλείοντας την νευρομυική σύναψη, προκαλούν μυοχάλαση και χρησιμοποιούνται στις χειρουργικές επεμβάσεις.

Στην μείζονα μυασθένια παρατηρείται προοδευτική καταστροφή των χολινεργικών υποδοχέων στην νευρομυική σύναψη. (Παναγής, 2002)

2.2. Κατεχολαμίνες. Γενικά

Στις κατεχολαμίνες υπάγονται: η **ντοπαμίνη**, η **νοραδρεναλίνη (νορεπινεφρίνη)** και η **αδρεναλίνη (επινεφρίνη)**. Οι δύο πρώτες αποτελούν διαβιβαστές αφ' ενός μόν του περιφερικού νευρικού συστήματος, αφ' ετέρου δε τους σημαντικότερους κατεχολαμινικούς νευροδιαβιβαστές του εγκεφάλου.

Η αδρεναλίνη είναι νευροδιαβιβαστής κυρίως του περιφερικού νευρικού συστήματος παίζοντας καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση της πίεσης του αίματος και του καρδιακού ρυθμού.(Παναγής , 2002))

Στα εγκεφαλικά μικροαγγεία του ανθρώπου και των ζώων έχουν ανιχνευθεί β-αδρενεργικοί υποδοχείς, των οποίων η λειτουργία πιθανόν σχετίζεται με τον έλεγχο της ροής του αίματος του εγκεφάλου και της αγωγιμότητας του αιμοτοεγκεφαλικού φραγμού σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις. (Magnoni, 1988)

Όλες οι κατεχολαμίνες προέρχονται από την τυροσίνη, η οποία προσλαμβάνεται με την τροφή. Με διαδοχικές αντιδράσεις και την κατάλυτική δράση των καταλλήλων κάθε φορά ενζύμων παράγεται

η αντίστοιχη κατεχολαμίνη. Δηλαδή: η L-Dopa παράγεται από την τυροσίνη παρουσία υδροξυλάσης της τυροσίνης. Από την L-Dopa παράγεται η διυδροξυφαινυλαλανίνη ή DOPA με την δράση της αποκαρβοξυλάσης της L-Dopa στους ντοπαμινικούς νευρώνες, στους οποίους και αποτελεί τελικό προϊόν.

Η νοραδρεναλίνη παράγεται στους νοραδρενεργικούς νευρώνες από την ντοπαμίνη παρουσία της β-υδροξυλάσης της ντοπαμίνης.

Τελικά από την νοραδρεναλίνη παράγεται η αδρεναλίνη παρουσία της φαινυλ-αιθανολ -αμίνιο -N- μεθυλοτρανσφεράσης στους αντίστοιχους νευρώνες.

Οι κατεχολαμίνες μετά την απελευθέρωση, σύνδεση και ολοκλήρωση της επίδρασης τους στους υποδοχείς τους, απομακρύνονται από το συναπτικό χάσμα ή απενεργοποιούνται. Η απενεργοποίηση τους γίνεται:

1) Με επαναπρόσληψή τους από τις προσυναπτικές απολήξεις με την δράση ειδικών μεταφορέων που είναι ενσωματωμένοι στην κυτταρική μεμβράνη. Εν συνεχεία η ποσότητα που επαναπροσλήφθηκε μπορεί να αποθηκευθεί ξανά στα συναπτικά κυστίδια ώστε να χρησιμοποιηθεί εκ νέου ή να καταβληθεί από ειδικό ένζυμο που υπάρχει στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων την μονοαμινοξειδάση (MAO).

Διακρίνονται δύο είδη μονοαμινοξειδάσης. Η MAO –A η οποία σχετίζεται περισσότερο με τον καταβολισμό της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης, και η MAO-B που σχετίζεται με την αποδόμιση της ντοπαμίνης. και

2) Οι κατεχολαμίνες μπορεί να απενεργοποιηθούν με καταβολισμό τους στην περιοχή της σύναψης (εκτός του νευρώνα) παρουσία του ενζύμου κατεχολο -O- τρανσφεράση (COMPT). Ο κύριος μεταβολίτης της νορεπινεφρίνης στον εγκέφαλο είναι η 3-μεθόξυ-4-υδροξυ-φαινυλ-αιθυλενογλυκόλη (MHPG), ενώ βασικοί μεταβολίτες της ντοπαμίνης είναι το διυδροξυφαινυλοξικό οξύ (DOPAG) και το ομοβαλινικό οξύ (HVA). (Παναγής, 2002)

2.3. Ντοπαμίνη

Η ντοπαμίνη δρά σαν νευρορυθμιστής (neuromodulator), ο οποίος ρυθμίζει την απαντητικότητα στα ερεθίσματα άλλων νευροδιαβιβαστών στα κύτταρα στόχους.

Οι υποδοχείς της **ντοπαμίνης** διακρίνονται σε πέντε τύπους (D1 έως D5) κατανέμονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και η ενεργοποίησή τους σχετίζεται με μεγάλο αριθμό συμπεριφορών.

Η ντοπαμινεργική νεύρωση που ξεκινά από την μέλαινα ουσία και προβάλλει στο ραβδωτό σώμα ευοδώνει την έναρξη των εκουσίων κινήσεων σε απάντηση στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Εκφυλισμός της μελαινοραβδωτής οδού σχετίζεται με την νόσο του Πάρκινσον, στην οποία παρατηρείται επίσης μειωμένη ντοπαμινική λειτουργία στην περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού. (Παναγής Γ., 2002)

Στην μεταιχμιακή (Λιβιδική) περιοχή εντοπίζονται υποδοχείς D3, οι οποίοι σχετίζονται με την συναισθηματική συμπεριφορά (Seabrook R. Guy, 1994).

Επίσης οι υποδοχείς D3 έχει αναγνωρισθεί ότι εμπλέκονται στίς συμπεριφορές ενίσχυσης και ανταμοιβής συμπεριλαμβανομένων και αυτών που αφορούν την χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών. (Pilla et al, 1999)

Σε άτομα που κάνουν κατάχρηση ουσιών βρίσκονται μειωμένα επίπεδα ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα.(Παναγής Γ., 2002)

Ντοπαμινεργικές οδοί διέρχονται από τον υπερπλάγιο υποθάλαμο προς τα έσω δεμάτια του προσθίου εγκεφάλου. Βλάβη των περιοχών αυτών του υποθαλάμου ενοχοποιείται για διαταραχές κινητικές, αισθητικές, του προσανατολισμού και διαταραχές της πρόσληψης τροφής και υγρών τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. (Goodman & Gilman's ,1996)

Ντοπαμινεργικές απολήξεις και υποδοχείς απαντούν εκτεταμένα στο περιφερικό νευρικό σύστημα, όπου έχουν δράση στα συμπαθητικά γάγγλια, στους εξωκρινείς αδένες, στην γαστρεντερική οδό και στις μεσεντερικές και νεφρικές αρτηρίες. (Bradford F. H.,1986)

Σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις οι ποσοτικές διαταραχές της πυκνότητας της ντοπαμίνης στους αντίστοιχους νευρώνες θεωρούνται υπεύθυνες.

Χαρακτηριστικά αναφέρονται: η νόσος του Πάρκινσον, ο εθισμός στα ναρκωτικά, η καταναγκαστική (compulsive) συμπεριφορά, οι διαταραχές της προσοχής / η υπερκινητικότητα και η σχιζοφρένεια. (Fienberg et al, 1998; Girault JA, Greengard P, 2004)

Στην σχιζοφρένεια ειδικότερα παρατηρείται υπερδραστηριότητα του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινικού συστήματος και υπολειτουργία του μεσοφλοιϊκού. (Παναγής Γ., 2002)

2.4. Νοραδρεναλίνη

Η νοραδρεναλίνη (norepinephrine) αποτελεί την κύρια κατεχολαμίνη των μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νεύρων. Απελευθερώνεται από τα επινεφρίδια μαζί με την αδρεναλίνη. (Brian ,1992; Demitrac et al, 1992)

Στον εγκέφαλο απαντά σε σχετικά μεγάλες συγκεντρώσεις στον υποθάλαμο και σε μερικές ζώνες του μεταιχμιακού συστήματος, όπως είναι ο κεντρικός πυρήνας της αμυγδαλής και η οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου.

Οι περισσότεροι από τους νοραδρενεργικούς νευρώνες ξεκινούν είτε από τον υπομέλανα τόπο της γέφυρας, είτε από την πλάγια καλυπτρική θέση του δικτυωτού σχηματισμού. Οι νευράξονες των νευρώνων αυτών έχουν πολλές διακλαδώσεις, οι οποίες καταλήγουν στα ειδικά κύτταρα στόχους σε ένα μεγάλο αριθμό πεδίων: φλοιωδών, υποφλοιωδών, προμηκικών και νωτιαίων. (Goodman & Gilman's, 1996)

Διακρίνονται δύο ομάδες νοραδρενεργικών υποδοχέων τούς α και τους β , οι οποίοι με μεθόδους κλωνοποίησης διαιρούνται σε περισσότερους υπότυπους για κάθε ομάδα, όπως: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\beta 1$, $\beta 2$ και $\beta 3$. Στον εγκέφαλο απαντώνται κυρίως οι υποδοχείς $\alpha 2$ και οι $\beta 1$.

Οι νοραδρενεργικοί νευρώνες του υπομέλανος τόπου αναφέρεται ότι εμπλέκονται σε λειτουργίες όπως είναι η προσοχή και ο προσανατολισμός του οργανισμού στο περιβάλλον. Οι νευρώνες αυτοί προβάλλουν προς τον φλοιό του εγκεφάλου και απώλειά τους μπορεί να σχετισθεί με την γεροντική άνοια. (Bondareff et al, 1982)

Επίσης οι νοραδρενεργικοί αυτοί νευρώνες (του υπομέλανος τόπου) πυροδοτούνται περισσότερο σε καταστάσεις εγρήγορσης και λιγώτερο κατά την διάρκεια του ύπνου βραδέων κυμάτων, ενώ σιγούν κατά την διάρκεια του ύπνου REM. Οι νευρώνες αυτοί επίσης σιγούν και σε καταστάσεις εγρήγορσης, που δεν σχετίζονται με επαγρύπνιση (δηλαδή μία κατάσταση αυξημένης προσήλωσης και αντίδρασης σε περιβάλλοντα ερεθίσματα, καθόσον ο υπομέλας τόπος ρυθμίζει την επαγρύπνιση).

Το νοραδρενεργικό σύστημα του υπομέλανος τόπου παρουσιάζει αλλαγές νευροπροστατευτικές έναντι στον εθισμό. Η νοραδρεναλίνη έχει ενοχοποιηθεί για τα προκαλούμενα σωματικά συμπτώματα από την στέρηση οπιούχων ουσιών. Επίσης συνδέεται με την άμβλυση των φοβικών αντιδράσεων στα φοβογόνα ερεθίσματα δρώντας στους $\alpha 2$ αυτοϋποδοχείς των νοραδρενεργικών νευρώνων (του υπομέλανος τόπου).

Η νοραδρεναλίνη εμπλέκεται στην ανάπτυξη της παρορμητικότητας (impulsivity) και της επιθετικότητας (aggression), που σχετίζονται με πολύ γρήγορη αντίδραση στις μεταβολές του περιβάλλοντος. Επίσης έχει εμπλακεί στην εγρήγορση και την προσοχή, την μάθηση και την μνήμη σε κοινωνικά σχετιζόμενα ερεθίσματα καθώς επίσης και στην αντίληψη του πόνου. (Haller J., 1998)

2.5. Σεροτονίνη

Η σεροτονίνη δρά σαν νευροδιαβιβαστής- νευρορυθμιστής και στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα λειτουργεί σε αρμονία (in concert) με άλλους νευροδιαβιβαστές. Εμπλέκεται στην ρύθμιση της μορφής του ύπνου (sleep pattern), στον έλεγχο της όρεξης, στην λειτουργία της γενετήσιας συμπεριφοράς (sexual activity), στην διάθεση (mood), στην συνειδητή αντίληψη του πόνου, στην επιθετικότητα (aggression) και στα κίνητρα (drive)- τα οποία αφορούν μια καθοδηγούμενη τάση ή ένστικτο, ιδιαίτερα της γενετήσιας επιθετικότητας. (Brian, 1992; Koslow, et al. 1983; Kema, 2000)

Η σεροτονίνη ή 5-υδροξύτρυπταμίνη (5-HT) είναι ινδολοαμίνη (μονοαμίνη).

Προέρχεται από το αμινοξύ τρυπτοφάνη, που εισάγεται στον οργανισμό με την τροφή. Η L-τρυπτοφάνη με την παρουσία του ενζύμου υδροξυλάση της τρυπτοφάνης μετατρέπεται σε 5- υδροξυ-τρυπτοφάνη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε 5-υδροξύτρυπταμίνη (σεροτονίνη) παρουσία του ενζύμου αποκαρβοξυλάση της 5-υδροξυ-τρυπτοφάνης.

Βρίσκεται παντού στο φυτικό και στο ζωικό βασίλειο σε διάφορες μορφές, οι οποίες έχουν κεντρική και περιφερική δράση.

Στον άνθρωπο απαντά σε πολλούς τύπους κυττάρων: Στις λείες μυϊκές ίνες σαν ενεργοποιητής, στα αιμοπετάλια σαν παράγοντας συνάθροισης τους για τον σχηματισμό θρόμβου, στα εντεροχρωμιόφιλα κύτταρα ολοκλήρου του γαστρεντερικού σωλήνα και στο κεντρικό νευρικό σύστημα σαν νευροδιαβιβαστής. (Goodman & Gilman, 1996)

Στο νευρικό ιστό η σεροτονίνη μεταβολίζεται παρουσία του ενζύμου μονοαμινοξειδάση-A (MAO-A), η οποία επίσης αποτελεί και το κύριο ένζυμο καταβολισμού της νορεπινεφρίνης. Ο κύριος μεταβολίτης της σεροτονίνης είναι το 5-υδροξύ-ινδολοξικό οξύ (5-HIAA).

Στο μετασυναπτικό κύτταρο η δράση της σεροτονίνης τερματίζεται, με την επαναπρόσληψή της από την προσυναπτική μεμβράνη μέσω

των ειδικών μεμβρανικών μεταφορέων της, με αποτέλεσμα την ανακύκλωση και την εκ νέου χρησιμοποίησή της σαν νευροδιαβιβαστή.

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα η σεροτονίνη αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους νευροδιαβιβαστές. Ερχεται σε επαφή με μεγάλο αριθμό υποδοχέων, άνω των δέκα, οι οποίοι διακρίνονται σε πέντε οικογένειες αριθμητικά από την 5HT-1 έως την 5HT-5 οικογένεια υποδοχέων.

Κάθε οικογένεια υποδοχέων διαιρείται σε υποομάδες. Στην οικογένεια των 5HT-1 υποδοχέων ανήκουν οι : 5HT-1A , 5HT-1B, 5HT-1C, 5HT-1D, 5HT-1E και 5HT-1F υποδοχείς.

Στην 5HT-2 οικογένεια ανήκουν οι: 5HT-2A, 5HT-2B και 5HT-2C υποδοχείς.

Στην 5HT-5 ανήκουν οι : 5HT-5A και 5HT-5B υποδοχείς.

Οι υποδοχείς 5HT είναι κατανεμημένοι σε διάφορες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και όταν διεγερθούν από την σεροτονίνη προκαλούν ποικιλία συμπεριφορών.

Οι **5HT-1A** υποδοχείς, για παράδειγμα, έχουν εντοπισθή στους πυρήνες της ραφής του στελέχους, στον ιππόκαμπο, στο διάφραγμα, στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής, στον μετωπιαίο και στον ενδορινικό φλοιό και η διέγερσή τους στον άνθρωπο έχει σχετισθή με την αγχώση και την αντικαταθλιπτική αντίδραση (Παναγής, 2002), ενώ στα ζώα προκαλεί αύξηση πρόσληψης τροφής (Coudrou,et al, 1995).

Με την χρήση της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET: Pozitron Emission Tomography) σε υγιείς αποκαλύφθηκε σημαντική πλαγίωση στην κατανομή των υποδοχέων 5HT -1A στις περιοχές: άνω και μέση μετωπιαία έλικα, τριγωνική περιοχή της κάτω μετωπιαίας έλικας, άνω κροταφική έλικα, και την Ρολάνδια καλύπτρα. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ μιάς συσχέτισης της σεροτονινεργικής οργάνωσης και της αντιπροσώπευσης του λόγου στις πλαγιωμένες εγκεφαλικές λειτουργίες.

Οι υπόλοιπες θέσεις των υποδοχέων **5HT-1 A** κατανέμονται στο δεξιό ημισφαίριο και σχετίζονται μέ την καλούμενη « υπόθεση του δεξιού ημισφαιρίου » , σύμφωνα με την οποία, η δεξιά πλευρά του εγκεφάλου είναι εξειδικευμένη με την έκφραση της αντίληψης, και της απόκτησης εμπειρίας των συναισθημάτων. (Fink, et al, 1966)

Υποδοχείς **5HT-1A** καθώς και υποδοχείς **5HT-2** έχουν βρεθή σε ανθρώπινα φυσιολογικά εμβρυϊκά αστροκύτταρα και ίσως παίζουν κάποιο ρόλο κατά την διάρκεια της ανάπτυξης.(Merzak, et al, 1996)

Υψηλές συγκεντρώσεις υποδοχέων **5HT-1B** έχουν βρεθεί στα βασικά γάγγλια και στην μέλαινα ουσία και σχετίζονται με κινητική δραστηριότητα, υποφαγία και επιθετική συμπεριφορά (Saudou, et al, 1994).

Οι υποδοχείς **5HT-1D** βρίσκονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα βασικά γάγγλια, στην μέλαινα ουσία, στον φλοιό και στα αγγεία του εγκεφάλου.

Η διέγερσή τους προκαλεί αγγειοσυστολή και ανακούφιση από την ημικρανία. Φάρμακα που διεγείρουν τους 5HT-1D υποδοχείς, όπως η σουματρυπτάνη, αλλά και φάρμακα που δρουν σαν αγωνιστές των **5HT-1F** υποδοχέων, χρησιμοποιούνται κατά της ημικρανίας.

Οι υποδοχείς **5HT-2A** βρίσκονται σε αυξημένη περιεκτικότητα στο προτεΐχισμα, στον κερκοφόρο πυρήνα, στον επικλινή πυρήνα, στα οσφρητικά φύματα, στον ιππόκαμπο, στον απιοειδή και στον ενδορινικό φλοιό και σε τμήματα του νεοφλοιού και σχετίζονται με την εγρήγορση, τις γνωστικές λειτουργίες, την αντικαταθλιπτική δράση ωρισμένων φαρμάκων, τις ψευδαισθησιογόνες δράσεις του LSD και της μεσκαλίνης. Ωρισμένα αντιψυχωτικά αναστέλλουν τους υποδοχείς αυτούς.

Οι υποδοχείς **5HT-2B** έχουν ανιχνευθεί στην παρεγκεφαλίδα, στο έξω διάφραγμα, στον ραχιαίο υποθάλαμο, και στην αμυγδαλή και θεωρείται ότι σχετίζονται με το άγχος.

Υψηλές συγκεντρώσεις των υποδοχέων **5HT-2C** ανιχνεύονται στα χοριοειδή πλέγματα των κοιλιών και σε περιοχές των βασικών γαγγλίων και του μεταιχμιακού συστήματος. Η διέγερσή τους σχετίζεται με υποκινητικότητα, υποφαγία και πρόκληση άγχους.

Οι υποδοχείς **5HT-3** κατανέμονται ευρύτατα στο περιφερικό αλλά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα ιδίως στο κέντρο του εμέτου, στον ενδορινικό φλοιό, στον ιππόκαμπο και στους πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους. Συμμετέχουν στην έκλυση του άγχους, στις γνωστικές λειτουργίες, στο σύνδρομο στέρησης από εξαρτησιογόνες ουσίες, στην ναυτία και στον έμετο.

Οι **5HT-4** υποδοχείς βρίσκονται στο περιφερικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα με μεγαλύτερη συγκέντρωση στον κερκοφόρο πυρήνα, στην ωχρά σφαίρα, στα οσφρητικά φύματα, στον ιππόκαμπο και στην μέλαινα ουσία. Ίσως να συμμετέχουν και αυτοί στην διαμεσολάβηση των επιδράσεων της σεροτονίνης στο άγχος και στις γνωστικές λειτουργίες. (Παναγής, 2002)

Ελλειμμα κεντρικής σεροτονίνης συνδυάζεται με επιθετική, παρορμητική συμπεριφορά, αλκοολισμό, κατάθλιψη και τάση προς

αυτοκτονία. (Brunner et al, 1993; Asberg ,et al, 1976; Johnston and Singer ,1982; Bruner et al, 1993).

Συνολικά αναφέρεται ότι: Απο τις βιογενείς αμίνες η ντοπαμίνη, η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη και η σεροτονίνη παράγονται εντός του οργανισμού με βιολογικές διαδικασίες και εμπλέκονται στην ρύθμιση πολλαπλών νευρωνικών λειτουργιών όπως η ρύθμιση της κινητικής συνέργειας (συντονισμός), η μάθηση σαν αποτέλεσμα της αίσθησης αμοιβής, η διαδικασία αισθητικής πρόσληψης, η όρεξη, η μνήμη, η συναισθηματική σταθερότητα, η εγρήγορση, ο ύπνος, η διάθεση, η τάση για έμετο, η κοινωνική συμπεριφορά και η έκκριση ορμονών απο τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, καθώς και άλλων ορμονών. (Hyland ,2008)

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα τα τελικά προϊόντα μεταβολισμού των κατεχολαμινών και της σεροτονίνης μπορούν να μετρηθούν στο ENY. Οι τιμές συγκέντρωσης των τελικών αυτών προϊόντων αντιπροσωπεύουν την ολική λειτουργία της κατεχολαμινικής και σεροτονινεργικής οδού. (Hyland, 2003)

Στις συναισθηματικές διαταραχές έχει παρατηρηθεί μια αστάθεια στην μονοαμινική νευροδιαβίβαση, η οποία εκδηλώνεται σαν μια υπερέκκριση μάλλον παρά ένα έλλειμμα στις κατεχολαμίνες.

Στην δε περίπτωση της κατάθλιψης το συμπαθητικό σύστημα και ο μυελός των επινεφριδίων (που επίσης παράγουν κατεχολαμίνες) επίσης υπερλειτουργούν, όπως αναφέρουν κάποιοι ερευνητές. (Koslow et al, 1983)

Εχει παρατηρηθεί μια κερκαδιανή επιρροή στην συγκέντρωση των μονοαμινικών μεταβολιτών στο ENY βρεφών και μια τάση προς μειωμένη κοινωνικοποίηση μεταξύ παιδιών ηλικίας 9 μηνών στα οποία είχαν βρεθεί χαμηλά επίπεδα 5-HIAA κατά την γέννησή τους. (Constantino and Murfy,1996)

Επίσης έχουν παρατηρηθεί υψηλές τιμές συγκέντρωσης στο ENY του 5-HIAA και του HVA σε βρέφη με υδροκέφαλο. Τα παιδιά αυτά παρουσίαζαν σημαντικές λειτουργικές και συμπεριφериολογικές διαταραχές σε συνδυασμό με τον υδροκέφαλο, που ίσως να οφείλονταν σε αλλαγή της λειτουργίας των νευροδιαβιβαστών, σαν συνέπεια δυσλειτουργίας των εγκεφαλικών κυττάρων (οφειλομένης στον υδροκέφαλο). Τα επίπεδα συγκέντρωσης στο ENY των 5-HIAA και HVA μειώθηκαν μετά την παροχέτευση του υδροκεφάλου. (Gopal et al, 2007)

3. Αμινοξέα . Γενικά

Τα αμινοξέα αποτελούν δομικούς λίθους των πρωτεϊνών.

Περιέχονται στις τροφές και λαμβάνουν μέρος στον μεταβολισμό. Ωρισμένα λειτουργούν σαν νευροδιαβιβαστές. Διακρίνονται σε διεγερτικά όπως είναι: το γλουταμινικό και το ασπαραγινικό οξέα, και σε κατασταλτικά όπως είναι: το γ-αμινοβουτυρικό οξύ-GABA- και η γλυκίνη.(Greengard 2001)

3.1. Γλουταμινικό οξύ

Το γλουταμινικό οξύ δεσμεύεται από τουλάχιστον τέσσερα διαφορετικά είδη υποδοχέων. Εχουν αναγνωρισθεί οι ακόλουθοι: α) Ο υποδοχέας NMDA που διεγείρεται από το N- μεθυλο -D- ασπαραγινικό οξύ, β) ο υποδοχέας AMPA που διεγείρεται από το α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολο-προπριονικό οξύ, γ) ο υποδοχέας του καϊνικού οξέος και δ) οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς. Οι τελευταίοι διαιρούνται σε τουλάχιστον επτά υπότυπους (από mGluR1 έως mGluR7).

Οι NMDA υποδοχείς είναι ιδιαίτερα σημαντικοί για την λειτουργία του νευρικού συστήματος. Εντοπίζονται στα βασικά γάγγλια, στον ιππόκαμπο, στο έξω διάφραγμα και στον φλοιό. Εχουν θέση δέσμευσης για την γλυκίνη, ο ρόλος της οποίας είναι πολύ σημαντικός για την ανάπτυξη των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, τα οποία λειτουργούν ως ανταγωνιστές του NMDA, καθώς και φαρμάκων που προλαμβάνουν τις ισχαιμικές βλάβες στον εγκέφαλο. (Geddes et al, 1990; Παναγής Γ., 2002)

3.2. γ-Αμινοβουτυρικό οξύ ή GABA

Το γ – αμινοβουτυρικό οξύ αποτελεί τον κυριώτερο ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή των θηλαστικών. Υπολογίζεται ότι 40% των νευρικών απολήξεων στον εγκεφαλικό φλοιό, τον ιππόκαμπο, και την μέλαινα ουσία χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστή GABA. Επίσης γ – αμινοβουτυρικούς νευρώνες δέχονται: ο φλοιός της παρεγκεφαλίδας, η ωχρά σφαίρα, η μέλαινα ουσία και ο δικτυωτός πυρήνας του θαλάμου οι

οποίοι λειτουργούν σαν κέντρα συντονισμού διαφόρων μηνυμάτων που αναστέλλουν εξερχόμενα διεγερτικά σήματα.

Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες συμπεριφορές, όπως είναι η κινητική συμπεριφορά, η λήψη τροφής, το άγχος και έχει αντιεπιληπτικές ιδιότητες. (Wolf et al, 1995)

Μειωμένα επίπεδα γ-αμινοβουτυρικού οξέος στα βασικά γάγγλια, στον φλοιό του μετωπιαίου λοβού και στην μέλαινα ουσία, παρατηρούνται στην χορεία του Huntington. (Van Ness, 1982)

Διακρίνονται τουλάχιστον δύο είδη υποδοχέων για το γ-αμινοβουτυρικό οξύ: οι GABA-A και οι GABA-B υποδοχείς.

Οι **GABA-A υποδοχείς** διαθέτουν πέντε θέσεις δέσμησης στο μοριό τους, οι οποίες εκτός από το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, αφορούν τα βαρβιτουρικά, τις βενζοδιαζεπίνες, την πικροτοξίνη και ωρισμένα στεροειδή. Πιθανόν το οινόπνευμα να δεσμεύεται στην θέση των βενζοδιαζεπινών. Τα βαρβιτουρικά, οι βενζοδιαζεπίνες και ωρισμένα στεροειδή όπως η αλλοπρεγνανολόνη ευοδώνουν την δράση του γ-αμινο-βουτυρικού οξέος και έχουν κατασταλτική, υπνωτική δράση, ενώ η πικροτοξίνη και ωρισμένα στεροειδή όπως η δεϋδροεπιανδροστερόνη έχουν ανασταλτική δράση επί των GABA υποδοχέων δημιουργώντας διεγερτικό αποτέλεσμα. Πιθανόν σε κατάσταση κινδύνου του οργανισμού παράγονται στον εγκέφαλο ενδογενείς ουσίες καλούμενες β-καρβολίνες, που δεσμεύονται στην θέση δέσμησης των βενζοδιαζεπινών.

Οι β-καρβολίνες πιθανόν λειτουργούν ως αντίστροφοι αγωνιστές των βενζοδιαζεπινών στους GABA-A υποδοχείς προκαλώντας συμπεριφορές αντίθετες από αυτές που προκαλούν οι βενζοδιαπίνες δηλαδή φόβο και άγχος, κινητοποιώντας έτσι τον οργανισμό να δραπετεύσει για να σωθεί. (Παναγής, 2002)

Μεταβολές στην συγκέντρωση των GABA-A υποδοχέων στον εγκεφαλικό ιστό έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες παθήσεις όπως είναι η χορεία του Huntington, η νόσος του Parkinson, οι επιληψίες, η παρεγκεφαλιδική αταξία και η σχιζοφρένεια. (Frattola et al, 1985)

Πρόσφατα οι ερευνητές αναφέρουν την εμπλοκή των νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων τους στην βιολογία των μυελοβλαστωμάτων. Αγωνιστές και ανταγωνιστές στην μεταφορά σημάτων από τους νευροδιαβιβαστές έχει βρεθεί να σταματούν τον πολλαπλασιασμό των νευροσφαιρών και των σφαιροειδών του μυελοβλαστώματος. Έτσι, η εμπλοκή της μεταφοράς σημάτων από τους νευροδιαβιβαστές αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης νευροδραστικών φαρμάκων στην θεραπεία του καρκίνου. (Mercola, 2007)

Κάποιοι ερευνητές βρήκαν υψηλή συγκέντρωση του α-5 υποτύπου των υποδοχέων A του γ-αμινοβουτυρικού οξέως (GABRA5) σε ένα ιδιαίτερα επιθετικό μοριακό υπότυπο του μυελοβλαστώματος. Χρησιμοποιώντας ένα πολύ εξειδικευμένο αγωνιστή του υποδοχέα A5/γ-αμινοβουτυρικού οξέως-A (A5/GABA-A) οι ερευνητές κατάφεραν να μειώσουν σημαντικά την επιβίωση των κυτάρων του μυελοβλαστώματος με τον μηχανισμό εισαγωγής της απόπτωσης. (Sengupta et al, 2012)

4. Πεπτίδια

Τα πεπτίδια αποτελούν ενδογενείς ουσίες, οι οποίες μπορεί να λειτουργούν σαν νευροδιαβιβαστές ή νευρορυθμιστές στο νευρικό σύστημα .

Η απελευθέρωσή τους είναι ασβεστιοεξαρτώμενη, δεσμεύονται σε ειδικούς υποδοχείς και μεταβάλλουν ή ρυθμίζουν την δραστηριότητα νευρώνων.

Συμμετέχουν στον έλεγχο διαφόρων συμπεριφορών, ενώ δυσλειτουργία ωρισμένων νευροπεπτιδίων έχει ενοχοποιηθεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις και συμπεριφορές .

Εχουν αναφερθεί πάνω από 50 νευροδραστικά πεπτίδια. Σήμερα γνωρίζουμε ότι ωρισμένα νευροπεπτίδια συνυπάρχουν με κλασσικούς νευροδιαβιβαστές στους ίδιους νευρώνες και απελευθερώνονται μαζί τους.

Η συνδιαβίβαση περισσότερων του ενός νευροδιαβιβαστή από ένα νευρώνα θεωρείται ότι σχετίζεται με την ρύθμιση της ευαισθησίας των υποδοχέων του μετασυναπτικού κυττάρου και την μεταβολή του ρυθμού και του τύπου πυροδότησης του.

Η συνύπαρξη πλέον του ενός νευροδιαβιβαστών σε ένα νευρώνα (έχει διαπιστωθεί συνύπαρξη έξι νευροδιαβιβαστών) ίσως καθιστά πλέον σύνθετο το μήνυμα, που μεταφέρει ο προσυναπτικός προς τους μετασυναπτικούς νευρώνες. (Παναγής, 2002)

Μεταξύ των πεπτιδίων που λειτουργούν σαν νευροδιαβιβαστές διακρίνονται:

4.1. Οπιοειδή πεπτίδια

Στα οπιοειδή νευροπεπτίδια ανήκουν οι MET και LEU εγκεφαλίνες, η β-ενδορφίνη και η δυνορφίνη. Οι υποδοχείς τους εντοπίζονται σε υψηλές συγκεντρώσεις: α) σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος και σχετίζονται με την ρύθμιση του συναισθήματος, β) σε περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους και σχετίζονται με την αναπνοή και τον έμετο, γ) στον νωτιαίο μυελό παρακείμενοι με τις οδούς του πόνου, και δ) στην περιϋδραγωγική φαιά ουσία σχετιζόμενα με την αναλγησία (κυρίως η β-ενδορφίνη).

4.2. Γαστρεντερικά πεπτίδια

Στα γαστρεντερικά πεπτίδια ανήκουν η χολοκυστοκίνη, το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο, η ουσία P και άλλα).

Η ουσία P συγκεντρώνεται στα γαγγλιακά κύτταρα των οπισθίων νωτιαίων ριζών, σε περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους και του νωτιαίου μυελού.

Θεωρείται ως ο νευροδιαβιβαστής των μικρών ινών του πόνου και η απελευθέρωσή της αναστέλεται από τα οπιοειδή. (Hokfelt et al, 1980)

Η χολοκυστοκίνη προκαλεί συστολή της χοληδόχου κύστης και παγκρεατικές εκκρίσεις. Έχει βρεθεί στον εγκέφαλο όπου φαίνεται να συμμετέχει στις λειτουργίες ολοκλήρωσης του πόνου.

Η νευροπρεσίνη εντοπίζεται στον νευρικό ιστό όπου προκαλεί μείωση της πίεσης του αίματος και ισχυρή αναλγησία μη σχετιζόμενη με τα οπιοειδή.

Η αγγειοπρεσίνη έχει σχέση με την τροποποίηση της πίεσης του αίματος και της ισορροπίας του ύδατος. Έχει βρεθεί με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους σε νευρώνες σε ένα τύπο όμοιο με τις εγκεφαλίνες, την ουσία P και την νευροπρεσίνη (Johnston and Singer, 1982)

Τα νευροπεπτίδια έχουν μελετηθεί για τις νευροενδοκρινικές και συμπεριφερειολογικές δράσεις τους και με αυξανόμενες μαρτυρίες καταδεικνύεται η δράση τους και στο ανοσοποιητικό σύστημα. Έτσι τα νευροπεπτίδια και οι υποδοχείς τους φαίνεται να προσδιορίζουν ομάδες κυττάρων των οποίων η λειτουργία ίσως είναι η ολοκλήρωση πληροφοριών από το κεντρικό νευρικό σύστημα, το ανοσοποιητικό και το ενδοκρινικό συστήματα μέσω ενός ψυχοανοσοενδοκρινικού δικτύου, με αποτέλεσμα την μεταβολή της συμπεριφοράς ολοκλήρου του οργανισμού. (Ruff, 1985)

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΚΟΠΟΣ

Η μελέτη αυτή σαν σκοπό έχει :

A) Την διερεύνηση πιθανής ύπαρξης διαταραχών των νοητικών λειτουργιών και της συμπεριφοράς σε παιδιά που νοσούν από νεοπλάσματα του οπισθίου κρανιακού βόθρου .

Ο έλεγχος της νοημοσύνης και της συμπεριφοράς των νοσούντων παιδιών έγινε πριν απο την χειρουργική θεραπεία του όγκου.

B) Την πιθανή συσχέτιση των ευρημάτων εκτίμησης των ψυχονοητικών λειτουργιών με τα ευρήματα μέτρησης μεταβολιτών των μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό -ENY- , το αίμα και τα ούρα των νοσούντων παιδιών. Το αίμα και το ENY πάρθηκαν κατά την διάρκεια της χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου, και τα ούρα 24ωρου ελήφθησαν προεγχειρητικά.

II. ΜΕΘΟΔΟΣ

1.1. Ασθενείς Γενικά

Στην παρούσα έρευνα περιλαμβάνονται εικοσιτέσσερις ασθενείς που νόσησαν απο όγκο του οπισθίου κρανιακού βόθρου με ηλικία από 4,8/12 μέχρι 15,3 / 12 χρονών (με μέση ηλικία 9,4/12 χρονών) και νοσηλεύθηκαν στην Νευροχειρουργική κλινική του Νοσοκομείου Παιδων « ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ » κατά το χρονικό διάστημα: Σεπτέμβριος 1999 – Αύγουστος 2003, 14 απο τους ασθενείς ήσαν αγόρια και 10 κορίτσια.

Μελετήθηκε ο Ιατρικός Φάκελος των ασθενών και κάθε ένας απο τους ασθενείς εξετάσθηκε νευρολογικά λεπτομερώς. Ασθενείς με σοβαρά νευρολογικά ελλείμματα ή με μεταστατική νόσο δεν έλαβαν μέρος στην έρευνα. Στις δοκιμασίες νοημοσύνης και συμπεριφοράς εξετάσθηκαν μόνο 16 από τους ασθενείς (οι γονείς των οποίων αποδέχθηκαν την συμμετοχή των παιδιών τους στις ψυχολογικές δοκιμασίες).

Η ιστολογική εξέταση των νεοπλασμάτων έδειξε: 12 περιπτώσεις (50%) αστροκυτώματος διαφόρων βαθμών κακοήθειας, 11 περιστατικά

(45,83%) μυελοβλαστώματος και 1 περίπτωση (4,18 %) επενδυώματος.
(Πίνακας 1)

1.2. Πίνακας 1. Κατανομή ασθενών κατά ηλικία, φύλο, νόσο και θεραπεία

Αρ. ΗΛ/ χρ. ΦΥΛΟ ΙΣΤ.ΥΦΗ / ΕΝΤΟΠ. ΟΓΚΟΥ ΒΑΘΜΟΣ/ΘΕΡ. Υ/Κ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αρ.	ΗΛ/χρ.	ΦΥΛΟ	ΙΣΤ.ΥΦΗ/ΕΝΤΟΠ.ΟΓΚΟΥ	ΒΑΘΜΟΣ/ΘΕΡ. Υ/Κ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ
1	11,4	Θ	ΜΒ Μέσης γραμ.παρεγκ.	Μεγάλβαθμ./Παροχ.	Πλ.Χειρ.Αφ.,Ακτ.,Χημ.
2	7	Α	Ασ ΙΙ Αρ.	ημ.παρεγκ.	Αρχόμ μετεγγ/Παροχ Πλ.Χειρ.Αφ., Ακτ.
3	6	Α	ΜΒ ΙV Δεξ.ημπαρεγκ.	Αρχόμενος/Παροχ.	Πλ.Χειρ.Αφ.Ακτ.Χημ.
4	15,3	Θ	ΑΙΙΙ Στελ.,Αρ.ημ.παρεγκ. Χωρίς	Υ/Κ	Μερ.Χειρ.Αφ.Ακτ.Χημ.
5	5,3	Α	Επεν.Αναπλ. Δεξ.ημ.παρεγκ. Μέτρ	βαθμ/Παροχ.	Μερ. Χειρ. Αφ.Ακτ.Χημ.
6	13,6	Α	Ασ Ι Στελέχους	ΧωρίςΥ/Κ	Χειρ.Βιοψία όγκου
7	6,6	Θ	Ασ Ι-ΙΙ Δεξ.	ημπαρεγκ.	Μικρ βαθμ/Παροχ. Πλ.Χειρ.Αφ.Ακτ.
8	14	Α	Ασ ΙΙ Δεξ.	ημ.παρεγκ.	Μεγάλ βαθμ/Παροχ. Πλ.Χειρ.Αφ.,Ακτ.
9	7,3	Α	ΜΒ Μέσης γραμπαρεγκ.	Μεγάλ	βαθμ/ Παροχ.Πλ.Χειρ.Αφ.,Ακτ.Χημ.
10	4,5	Α	Ασ ΙΙ Αρ.ημ.παρεγκ.	Μεγάλ	βαθμ/Παροχ.Πλ.Χειρ.Αφ.,Ακτ.
11	14,5	Θ	Ασ Ι- ΙΙ Μέσης	γραμ.παρεγκ.	Μεγάλ βαθμ/Παροχ. Πλ.Χειρ.Αφ.,Ακτ.
12	10	Α	Ασ ΙΙ Δεξ.ημ.παρεγκ.	Μεγαλ	βαθμ/ Παροχ.Πλ.Χειρ. Αφ.,Ακτ.
13	7,11	Α	Ασ Ι- ΙΙ	Δεξ.ημπαρεγκ.	Αρχόμ μετεγγ/Παροχ. Πλ.Χειρ. Αφ.,Ακτ.
14	12,1	Α	ΜΒ ΙV Μέσηςγραμπαρεγκ.	Μεγάλ	βαθμ/ Παροχ. Χειρ.Αφ.,Ακτ., Χημ.
15	6,8	Θ	Ασ Ι Μέσηςγραμπαρεγκ.	Μέτρ	βαθμ/ Παροχ. Πλ.Χειρ.Αφ.,Ακτ.
16	13,11	Α	Ασ ΙΙ Δεξ.μ.παρεγκ.	Μεγάλ	βαθμ/ Παροχ. Πλ.Χειρ.Αφ., Ακ
17	10,6	Α	ΜΒ ΙV Μέσης	γραμπαρεγκ.	Μεγάλ βαθμ /Παροχ. Πλ.Χειρ. Αφ.,Ακτ.,Χημ.
18	10	Θ	ΜΒ ΙV Μέσης	γραμ	παρεγκ. Μέτρ βαθμ/ Παροχ. Πλ. Χειρ. Αφ., Ακτ., Χημ.
19	6,9	Θ	ΜΒ Μέσης γραμ	παρεγκ.	Μεγάλ βαθμ/Παροχ. Πλ. Χειρ. Αφ., Ακτ.Χημ.
20	5,4	Θ	ΜΒ Μέσης γραμ	παρεγκ.	Μέτρ βαθμ /Παροχ. Πλ. Χειρ. Αφ. Ακτ.,Χημ.
21	5,9	Θ	Ασ Ι-ΙΙ Μέσης	γραμ	παρεγκ. Αρχόμ μετεγγ/Παροχ. Πλ. Χειρ. Αφ., Ακτ.
22	9,8	Α	ΜΒ Μέσης γραμ	παρεγκ.	Μέτρ βαθμού/ Παροχ. Πλ. Χειρ.Αφ.,Ακτ.,Χημ.
23	11,5	Α	ΜΒ ΙV Μέσης	γραμ	παρεγκ. Μεγάλ βαθμ/Παροχ. Πλ.Χειρ. Αφ.,Ακτ.,Χημ.
24	8	Θ	ΜΒ Μέσης γραμ	παρεγκ.	Μεγάλ βαθμ/ Παροχ. Πλ.Χειρ. Αφ.Ακτ. Χημ.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: ΗΛ:Ηλικία,χρ:χρόνια, ΜΒ.:Μυελοβλάστωμα, παρεγκ.:παρεγκεφαλίδα, Ασ.:αστροκύττωμα, Επεν.: επενδύωμα, Ι,ΙΙ,ΙΙΙ,ΙV:1^{ου},2^{ου},3^{ου},4^{ου} βαθμού (κακοηθείας),Αν.: Αναπλαστικό, Παροχ.: Παροχέτευση ,Πλ.:πλήρης, Χειρ.: Χειρουργική, Αφ.: Αφαίρεση, Ακτ.: Ακτινοβολία, Χημ.: Χημειοθεραπεία, μετεγγ.:μετεγχειρητικός, Μεγαλ.:Μεγάλου, Μέτρ.: Μέτριου, γραμ.: γραμμής, Αρχομ.: Αρχόμενος, βαθμ.: βαθμού, Ιστ.: Ιστολογική,Εντοπ.: Εντόπιση, Θερ.: Θεραπεία,Υ/Κ: Υδροκέφαλος

1.3. Συμπτωματολογία ασθενών

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα παρουσίαζαν τα εξής συμπτώματα: αυξημένη ενδοκράνια πίεση (που εκδηλώθηκε με κεφαλαλγία, εμέτους, διπλωπία και οίδημα οπτικών θηλών) και οφειλόταν σε υδροκεφαλία σε 15 περιπτώσεις, 2) συμπτώματα λόγω παρεγκεφαλιδικής δυσλειτουργίας, όπως: δυσμετρία, αταξία και αστάθεια σε 13 περιπτώσεις, 3) νυσταγμοειδείς κινήσεις οφθαλμών σε 3 περιπτώσεις, 4) διαταραχές συμπεριφοράς, όπως ευερεθιστότητα, απομόνωση, ανορεξία και κατάθλιψη, σε 4 περιπτώσεις, 5) ραιβόκρονο σε 3 περιπτώσεις, 6) αδυναμία των κάτω άκρων και εύκολη κόπωση

σε 4 περιπτώσεις, και 7) άλγος θωρακικό σχετιζόμενο με σκωλίωση σε 1 περίπτωση.

β) Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαγνωστική μελέτη με αξονική και μαγνητική τομογραφίες εγκεφάλου.

Οι ασθενείς οι οποίοι υπέφεραν απο υδροκέφαλο υποβλήθηκαν αρχικά σε παροχέτευση του υδροκεφάλου με χειρουργική τοποθέτηση βαλβίδας μέσω εγκεφαλοπεριτοναϊκής παροχέτευσης και ακολούθως σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου μετά μία εβδομάδα.

1.3. Ψυχομετρικές Δοκιμασίες στους ασθενείς

Κατά την χρονική περίοδο πριν απο τη αφαίρεση του όγκου καθένας απο τους 16 ασθενείς, με την σύμφωνη γνώμη των κηδεμόνων του, υποβλήθηκε σε ψυχομετρικές δοκιμασίες (τέστ νοημοσύνης) απο εξειδικευμένο Παιδοψυχολόγο του Νοσοκομείου Παιδων <ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ>.

Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες ψυχομετρικές δοκιμασίες :

- 1) Η δοκιμασία νοημοσύνης W.I.S.C. (Σύντομη μορφή: πληροφορίες, κατανόηση (απο το λεκτικό νοητικό ηλιόκο) και κύβοι (απο το πρακτικό νοητικό ηλιόκο).
- 2) Η δοκιμασία οπτικοαντιληπτικής και γραφοκινητικής οργάνωσης BENDER .
- 3) Η δοκιμασία V. R. T. BENTON: Δοκιμασία οπτικής μνήμης μορφή C , D χορήγηση A σε 14 ασθενείς .

Η χρησιμοποίηση των δοκιμασιών W.I.S.C., V.R.T. Benton και Bender παρέχει μια αρκετά καλή αξιολόγηση της νοητικής κατάστασης των εξεταζομένων αλλά και των ενδεχομένων ανικανοτήτων αυτών.

Στους γονείς δόθηκε και συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο δοκιμασίας Achenbach, το οποίο αφορά την γνώμη τους για την συμπεριφορά του παιδιού τους, τους τελευταίους 6 μήνες. Η αξιολόγηση των ευρημάτων έγινε απο Παιδοψυχίατρο του Νοσοκομείου.

Στην παρούσα εργασία χορηγήθηκε στους κηδεμόνες ερωτηματολόγιο που περιείχε 113 ερωτήσεις. Οι ερωτήσεις αφορούν την συμπεριφορά των παιδιών τους κατά τους τελευταίους έξι μήνες. Δόθηκε οδηγία να βάζουν σε κύκλο ένα απο τους τρεις αριθμούς : 1, 2, 3, για την καταλληλότερη κατά την γνώμη τους απάντηση. Ο αριθμός **3** αφορά την συμπεριφορά που ταιριάζει απόλυτα ή πολύ συχνά, ο αριθμός **2** περιγράφει την συμπεριφορά που ταιριάζει στο παιδί λίγο ή την παρουσιάζει καμιά φορά και τέλος ο αριθμός **1** αποδίδεται σε απάντηση που δεν του ταιριάζει καθόλου .

Οι απαντήσεις του ερωτηματολογίου αξιολογήθηκαν με την βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή και με στατιστική μελέτη .

1.5.Βιολογικά υγρά για την ανίχνευση μεταβολιτών μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών

Ο προσδιορισμός των μεταβολιτών των βιογενών αμινών : ντοπαμίνης, νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης έγινε με την μέθοδο της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού του Νοσοκομείου Παιδων « ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».

Ενα εικοσιτετράωρο προ του χειρουργείου έγινε συλλογή ούρων 24ωρου σε 12 από τους ασθενείς για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης του VMA εντός αυτών απο το Βιοχημικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου.(Πίνακας 11)

Την ημέρα της χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου του οπισθίου βόθρου ελήφθησαν φλεβικό αίμα και εγκεφαλονωτιαίο υγρό διεγχειρητικά, τα οποία υποβλήθηκαν σε ανάλυση για τον προσδιορισμό των μεταβολιτών των νευροδιαβιβαστών στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού του Νοσοκομείου (Πίνακας 9) .

1.6. Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC)

Με την υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) παρέχεται η δυνατότητα να προσδιορισθούν ταυτόχρονα ποιοτικά και ποσοτικά περισσότερες από μία ενώσεις στο υπό ανάλυση υλικό.

Η χρωματογραφία στοχεύει στον διαχωρισμό μιγμάτων, γεγονός το οποίο βασίζεται στην ύπαρξη δύο φάσεων: μιας ακίνητης (stationary phase) και μιας κινητής (mobile phase) και στην διαφορετική κατανομή των συστατικών του μίγματος ανάμεσα στις δύο φάσεις. (Candito et al,1994)

Η ακίνητη φάση αποτελείται απο κάποιο υλικό που έχει την ικανότητα να προσροφά ή να επιβραδύνει εκλεκτικά τα συστατικά ενός μίγματος, ενώ **η κινητή φάση** προκαλεί μετατόπιση των συστατικών αυτών σε διαφορετικές θέσεις με τελικό αποτέλεσμα τον διαχωρισμό τους.

Η συσκευή του HPLC σε γενικές γραμμές αποτελείται από : α) αντλία, β) σύστημα έγχυσης του δείγματος, γ) στήλη και δ) ανιχνευτή. (Παναγής, 2002)

Στην **υγρή χρωματογραφία** ο διαχωρισμός γίνεται εντός μιας στήλης που περιέχει σαν υλικό πλήρωσης μικρά σωματίδια που αναφέρονται ως στατική φάση, ενώ η κινητή φάση είναι κάποιος διαλύτης που προωθείται με την βοήθεια μιάς αντλίας .

Όλα τα μόρια ενός δείγματος ξεκινούν ταυτόχρονα στην είσοδο της στήλης, κινούνται όμως μέσα σε αυτήν με διαφορετική ταχύτητα λόγω της ύπαρξης διαφοράς του καλουμένου **συντελεστή κατανομής K** σε κάθε ένα από αυτά (συντελεστής κατανομής $K = C_{στ.}/C_{κιν.}$). Το τελικό αποτέλεσμα είναι ο διαχωρισμός τους κατά μήκος της στήλης σε διαφορετικούς χρόνους, όπου και ανιχνεύονται με την βοήθεια κάποιου ανιχνευτή.

Στην **υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης** οι χρωματογραφικές στήλες πληρούνται με μικροσκοπικά σωματίδια διαμέτρου έως 10 μm.

Για να επιτευχθή μια λογική ταχύτητα ροής ασκούνται μεγάλες πιέσεις στην είσοδο της στήλης .

Θεωρείται η καλύτερη επιλογή για ενώσεις που δεν είναι πτητικές ή δεν αντέχουν σε υψηλές θερμοκρασίες. Επιτυγχάνεται η ανίχνευση ποσοτήτων πρωτεϊνών, πεπτιδίων ή φαρμάκων της τάξης των ng(10^{-9} gr), ενώ με την βοήθεια ηλεκτροχημικού ανιχνευτού μπορεί να ανιχνευθούν ακόμα μικρότερες ποσότητες (βιογενείς αμίνες, αμινοξέα, ακετυλοχολίνη) δηλαδή της τάξης των pg (10^{-12} gr) διαχωρίζοντας καλύτερα τις παρόμοιες δομικά ενώσεις και έχουν μεγάλο χρόνο ζωής. (Scheinin et al, 1984)

Για την λήψη των βιολογικών υλικών από τους ασθενείς εξασφαλίστηκε η άδεια της Επιστημονικής Επιτροπής του Νοσοκομείου Παιδών «ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», καθώς και η άδεια της Επιτροπής Δεοντολογίας .

1.7. Ασθενείς Α ομάδας ελέγχου. Γενικά

Την Α ομάδα ελέγχου αποτελούσαν 16 παιδιά, 10 αγόρια και 6 κορίτσια ηλικίας μεταξύ 6, 6/12 και 15,4/12 χρονών. Τα παιδιά αυτά νοσηλεύθηκαν με οξέα χειρουργικά προβλήματα σε κάποια από τις χειρουργικές κλινικές του Νοσοκομείου Παιδών «ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ», δηλαδή στην Παιδοχειρουργική, στην Ουρολογική, ή στην Πλαστική Χειρουργική κλινική, την ίδια χρονική περίοδο.

Επίσης τά παιδιά αυτά δεν έπασχαν απο κάποιο χρόνια νόσημα, δεν είχαν νοσηλευθεί μακροχρόνια σε κάποιο Νοσοκομείο και δεν παρουσίαζαν ψυχοκινητικά προβλήματα. Υποβλήθηκαν στις ίδιες ψυχομετρικές δοκιμασίες, με τούς ασθενείς με όγκο του οπίσθιου βόθρου, με την σύμφωνη γνώμη των κηδεμόνων τους. Οι δε κηδεμόνες ήσαν πρόθυμοι και συνεπείς στην συμπλήρωση του ερωτηματολογίου συμπεριφοράς.

1.8. Ασθενείς Β-ομάδας ελέγχου. Γενικά

Στην Β- ομάδα ελέγχου περιελήφθησαν 22 παιδιά ηλικίας μεταξύ 12 ημερών και 12 ετών, τά οποία νοσηλεύθηκαν την ίδια περίοδο στις Παιδιατρικές κλινικές του Νοσοκομείου μας πάσχοντα απο ελαφρές ιογενείς λοιμώξεις.

Απο τους ασθενείς αυτούς έγινε λήψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού με οσφυονωτιαία παρακέντηση, στα πλαίσια διερεύνησης της ιογενούς τους λοίμωξης. Ποσότητα απο το ΕΝΥ αυτό χρησιμοποιήθηκε προς ανίχνευση των υπο μελέτη μεταβολιτών των βιογενών αμινών.(Πίνακας 9)

1.9. Στατιστική ανάλυση (Μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν)

Για την στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το Mann- Whitney U-test προκειμένου να συγκριθούν οι βαθμολογίες κάθε κλίμακας και κάθε υποκλίμακας των δοκιμασιών νοημοσύνης μεταξύ των ασθενών και της Α ομάδας ελέγχου.

Γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να αναγνωρισθούν παράμετροι που σχετίζονται με τις βαθμολογίες των νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Οι ακόλουθοι παράγοντες ελήφθησαν υπ' όψιν: τό φύλο του ασθενούς, η ηλικία του κατά την διάγνωση, η ιστολογική διάγνωση, η παρουσία ή μη υδροκεφάλου, ο βαθμός του υδροκεφάλου, το μέγεθος και η εντόπιση του όγκου.

Μονομεταβλητές ή πολυμεταβλητές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν μετά την παλινδρομική (regression) ανάλυση. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε ως : $p < 0.05$ και παντού οι μέσοι όροι διατυπώθηκαν με $+_{-}$ σταθερή απόκλιση ($+_{-}$ SD)

Για την σύγκριση των τιμών συγκέντρωσης των μεταβολιτών των νευροδιαβιβαστών στο ΕΝΥ, το πλάσμα και τα ούρα των ασθενών και των βαθμολογιών κάθε μίας απο τις κλίμακες (scale) της δοκιμασίας νοημοσύνης WISC χρησιμοποιήθηκε το Pearson' s Correlation test.

Επίσης διερευνήθηκε η αλληλοσυσχέτιση μεταξύ των τιμών που βρέθηκαν.

Για την συσχέτιση των τιμών συγκέντρωσης μεταβολιτών των βιογενών αμινών στο ΕΝΥ μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων χρησιμοποιήθηκε το Fisher exact test (μη παραμετρικό κριτήριο).

Επίσης χρησιμοποιήθηκε Mann-Whitney U-test για την σύγκριση των τιμών συγκέντρωσης των μεταβολιτών των μονοαμινών στο ΕΝΥ των ασθενών και των ηλικιακά αντιστοίχων μαρτύρων καθώς και των τιμών συγκέντρωσής τους μεταξύ ασθενών που έπασχαν απο αστροκύττωμα και εκείνων που έπασχαν απο μυελοβλάστωμα.

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν: μέσος όρος +_ σταθερή απόκλιση. Μία τιμή $P < 0,05$ και στις δύο περιπτώσεις θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

III . ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1.1. Ασθενείς. Γενικά

Από τους 16 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε νευροψυχολογικές και νευροσυμπεριφερειολογικές δοκιμασίες, έξι έπασχαν απο αστροκύττωμα και δέκα απο μυελοβλάστωμα. Η μέση χρονική διάρκεια απο την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την τελική διάγνωση ήταν 3,5 μήνες (κυμαινόταν από 3 εβδομάδες μέχρι 2 χρόνια). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών που έπασχαν απο αστροκύττωμα και εκείνων που έπασχαν απο μυελοβλάστωμα. Ολοι οι όγκοι είχαν σημείο εντοπισμού την παρεγκεφαλίδα εκτός απο μία μόνο περίπτωση που αφορούσε ένα εξωφυτικό γλοίωμα του εγκεφαλικού στελέχους. Ολοι οι όγκοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με χειρουργική αφαίρεση.

Το ακριβές ποσοστό αφαίρεσης του όγκου καθορίσθηκε με τη σύγκριση των απεικονιστικών ευρημάτων στις μαγνητικές τομογραφίες προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Σχεδόν πλήρης χειρουργική αφαίρεση του όγκου (> 95%) πραγματοποιήθηκε σε 11 απο τους ασθενείς, υφολική αφαίρεση του όγκου (75%-95%) σε 4 από τους ασθενείς, και σε μια περίπτωση (στο γλοίωμα του εγκεφαλικού στελέχους) ελήφθη μόνο βιοψία.

Μετεγχειρητικά οι ασθενείς με όγκο που ιστολογικά παρουσίαζε βαθμό κακοηθείας μεγαλύτερο του I κατά WHO χρειάσθηκαν συμπληρωματική θεραπεία με ακτινοβολία και / ή χημειοθεραπεία.

1.2. Σύγκριση νευροψυχολογικών και νευροσυμπεριφερειολογικών δοκιμασιών μεταξύ ασθενών και μαρτύρων

Κατά την αξιολόγηση της δοκιμασίας W.I.S.C. εδόθηκε ιδιαίτερη προσοχή στην δοκιμασία «κύβοι» (απο το πρακτικό νοητικό πηλίκο) η οποία χρησιμοποιείται για την ανίχνευση πιθανής παρουσίας ελλείμματος στην οπτική αντίληψη του χώρου (που υποδηλώνει την ύπαρξη οργανικής βλάβης στον εγκέφαλο). Η δοκιμασία αυτή συσχετίζεται στενά με το ολικό νοητικό πηλίκο και έχει επίσης να κάνει με τον παράγοντα G (global Intelligence, intellectual potential) αλλά δεν ανιχνεύθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου.(Γενικό Νοητικό πηλίκο: $z=84,0$, $p=0,979$, Λεκτικό

Νοητικό Πηλίκο: $z=75$, $p=0,625$, Πρακτικό Νοητικό Πηλίκο και Λεκτικό Νοητικό Πηλίκο: $z=84,5$, $p=0,836$ στο Mann-Whitney U test (Πίνακας 2), (Παράρτημα : Διαγράμματα σελ.99)

1.3.Πίνακας 2: Σύγκριση αποτελεσμάτων βαθμολογιών Δοκιμασίας Νοημοσύνης (IQ) στο test W.I.S.C. σε 16 ασθενείς με ογκο οπισθίου βόθρου και σε 16 μάρτυρες ίδιας ηλικίας

Ασθενείς						Ομάδαελέγχου (Μάρτυρες)							
Αρ	ΒαθμολογίαIQ	Ηλ.χρ.	Γ	Λ	Π	Διαφ. Λ/Π	Αρ.	ΒαθμολογίαIQ	Ηλ. Χρ.	Γ	Λ	Π	Διαφ.Λ/Π
1	11,1	67	81	54	Μησημαν	1	12,6	104	100	107	Μησημαν.		
2	15,4	89	90	90	Μησημαν	2	10,3	93	113	72	41:3SDs		
3	7,3	133	113	149	Μησημαν	3	7,9	122	150	86	64:4SDs		
4	14,5	100	100	100	Μησημαν.	4	13,1	128	135	114	21:1,5SDs		
5	10	107	106	107	Μησημαν	5	12,1	129	144	197	37:2.5SDs		
6	7,11	115	131	93	38:2SDs	6	10,1	91	97	86	Μησημαν.		
7	12,1	96	94	100	Μησημαν	7	13,1	117	135	93	42:3SDs		
8	6,8	102	129	72	57:4SDs	8	9,5	138	148	121	27:2SDs		
9	13,11	106	116	93	23:1,5SDs	9	15,3	99	97	100	Μησημαν.		
10	10,6	118	138	93	45:3SDs	10	8,5	100	113	86	27:2SDs		
11	10	129	138	114	14>1,4SDs	11	10	135	142	121	21>1,5SDs		
12	6,3	136	138	128	Μησημαν.	12	11	118	125	107	18:1SDs		
13	5,5	142	142	135	Μησημαν.	13	6,9	133	138	121	17:1SDs		
14	9,8	122	131	107	24>1,5SDs	14	6,5	122	131	107	24:1,5SDs		
15	11,5	122	131	107	24>1,5SDs	15	7	133	125	135	Μησημαν.		
16	7,1	115	106	121	Μησημαν.	16	7	93	119	65	54:3,5SDs		

Σημείωση: Αρ.: Αριθμός (Αύξων αριθμός ασθενούς), Ηλ.: Ηλικία, Χρ.: Χρόνια Γ.: Γενικό, Λ.: Λεκτικό, Π.:Πρακτικό, Διαφ.: Διαφορά, Σημαν.: Σημαντική, SD: Standard Deviation

Στις δοκιμασίες: Οπτικο - αντιληπτικής και γραφο - κινητικής ικανότητας ή test BENTER και οπτικής μνήμης ή test V.R.T. BENTON δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και ομάδας Α ελέγχου $p=0.371$ και $p=0.745$ αντίστοιχα. (Πίνακες 3, 4,5,6)

1.4. Πίνακας 3: Αποτελέσματα βαθμολογιών Δοκιμασίας Οπτικο αντιληπτικής και Γραφοκινητικής ικανότητας (test BENDER) ασθενών

Αρ.	Ηλ.	Γων.	Αν. Βα.	Κατ.	Αν. Βα.	Σχετ. Θε.	Αν. Βα.
1	11,10	7	9-11	8	11-13	5	10-12
2	7,3	6	5-7	9	7-9	11	6-9
3	14,5	12	9-11	9	11-14	12	10-12
4	10,0	7	8-10	11	10-13	12	10-12
5	7,11	10	6-8	11	9-11	14	8-11
6	12,1	9	9-11	10	11-13	11	10-12
7	6,8	7	5-7	9	7-9	9	5-8
8	13,10	11	9-11	11	11-13	13	10-12
9	10,7	10	8-10	10	10-13	11	10-12
10	10,0	12	8-10	13	10-13	14	10-12
11	6,3	5	4-6	7	7-9	9	5-8
12	5,5	5	4-6	6	7-9	9	5-8
13	9,8	9	8-10	10	10-13	12	10-12
14	11,5	10	8-10	11	10-13	13	10-12
15	7,10	6	6-8	10	9-11	10	8-11

Σημείωση: Αρ.:Αριθμός (αριθμός σειράς ασθενούς) Ηλ: Ηλικία, Γων. : Γωνίες (αντιστοιχεί σε εξελικτική ωριμότητα), Αν. Βα. : Αναμενόμενη βαθμολόγηση (υπό φυσιολογικές συνθήκες για την ηλικία του ασθενούς) , Κατ.: Κατεύθυνση (Προσανατολισμός-Orientation), Σχετ. Θε.: Σχετική Θέση (ένταξη στον χώρο)

1.5.Πίνακας 4: Αποτελέσματα βαθμολογιών Δοκιμασίας οπτικοαντιληπτικής και γραφοκινητικής ικανότητας (testBENDER) Α ομάδας ελέγχου

Αρ	ΗΛΙΚΙΑ χρόνια	Γων.	Αν. Βα.	Κατ.	Αν. Βα	Σχετ. Θε.	Αν. Βα
1	12,6	11	9-11	10	11-13	14	10-12
2	10,3	11	8-10	14	10-13	12	10-12
3	7,9	3	6- 8	8	9-11	8	8-11
4	13,1	11	9-12	11	11-13	14	10-12
5	12,1	10	9-11	11	11-13	14	10-12
6	10,1	9	9-11	14	10-13	13	10-12
7	13,1	8	9-11	10	11-13	13	10-12
8	9,5	11	7-9	8	9-12	13	8-10
9	15,3			9			
10	8,5	8	6-8	6	9-11	12	8-11
11	10	11	8-10	9	10-13	14	10-12
12	11	11	9-11	10	10-13	12	10-12
13	6,9	9	5-7	11	7-9	13	6-9
14	6,5	10	4-6	11	7-9	13	5-8
15	7	10	5-7	8	7-9	8	6-9
16	7	4	5-7	6	7-9	4	6-9

Σημείωση :Αρ.: Αριθμός (Γων.:Γωνίες (αντιστοιχεί στην εξελικτική ωριμότητα), Αν.Βα.: Αναμενόμενη Βαθμολόγηση (υπο φυσιολογικές συνθήκες για την ηλικία του ασθενούς) Κατ.: Κατεύθυνση, Σχετ. Θε.:Σχετική Θέση.

1.6. Πίνακας 5 . Αποτελέσματα βαθμολογιών Δοκιμασίας Οπτικής Μνήμης (test V.R.T BENTON) ασθενών. Αναμενόμενοι βαθμοί βάσει του γενικού δείκτη νοημοσύνης στο WISC

Αρ.	ΗΛΙΚΙΑ	Γ ΔΝ	ΜΟΡΦΗ C	ΜΟΡΦΗ D	Αν. Βα: C / D
1	15,4 χρ	89	9/10	8/10 .	
2	7,1 χρ	115	4/10	6/10 .	4/10 6/10
3	14,5 χρ	100	6/10	6/10	8/10 8/10
4	7,10 χρ	115	3/10	2/10	9/10 8/10
5	12,1 χρ	96	5/10	6/10	7/10 7/10
6	6,8 χρ	102	3/10	3/10	<3/10 <3/10
7	13,10 χρ	106	6/10	5/10	7/10 7/10
8	10,7 χρ	118	6/10	8/10	8/10 8/10
9	10 χρ	129	10/10	6/10	10/10 10/10
10	9,8 χρ	122	4/10	3/10	8-10/10 8-10/10
11	11,5 χρ	122	6/10	7/10	9-10/10 8-10/10
12	7,10 χρ	115	4/10	4/10	5/10 5/10

Σημείωση : Αρ.: , Α : άρρεν , Θ : θύλη , ΔΝ : δείκτης νοημοσύνης ,
V.R.T. :Visual Retention Test :Δοκιμασία οπτικής μνήμης
Αν.:Αναμενόμενη, Βα: Βαθμολόγηση

1.7. Πίνακας 6 : Αποτελέσματα βαθμολογιών Δοκιμασίας Οπτικής Μνήμης (test V.R.T. BENTON) Α ομάδας ελέγχου. Αναμενόμενοι βαθμοί βάσει του γενικού Δείκτη Νοημοσύνης W.I.S.C.

Αρ.	Ηλ.Χρ.	φύλο	Γ.Ν.Π.	ΜΟΡΦΗ C	ΜΟΡΦΗ D	ΑΝΑΜ.ΒΑΘΜΟΙ	
						ΜΟΡΦΗC	ΜΟΡΦΗD
1	12,6	A	106	7/10	8/10	7/10	7/10
2	10,3	A	93	7/10	9/10	7/10	7/10
3	7,9	A	122	0/10	0/10	6/10	6/10
4	13,1	A	128	6/10	8/10	9/10	9/10
5	12,1	A	129	6/10	9/10	10/10	10/10
6	10,10	Θ	91	3/10	6/10	5/10	5/10
7	13,1	A	117	5/10	4/10	9/10	9/10
8	9,5	Θ	138	8/10	7/10	7-10/10	7-10/10
9	15,3	A	99	7/10	9/10	8/10	8/10
10	8,5	Θ	100	4/10	2/10	4/10	4/10
11	9,8	Θ	135	7/10	9/10	8-10/10	8-10/10
12	11,0	Θ	118	5/10	4/10	8/10	8/10

Σημείωση : Αρ.: Αριθμός, Ηλ.:Ηλικία, Χρ.:Χρόνια, Γ.:Γενικό, Ν.:Νοητικό, Π.:Πηλίο (στο W.I.S.C.)

Η δοκιμασία CBCL απεκάλυψε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών και της ομάδας A στα ακόλουθα συμπτώματα :
 Α) Σωματικές ενασχολήσεις (somatic concerns): $p=0,002$, επιθετικότητα : $p=0,0001$, συμπτώματα αγχώδους διαταραχής: $p=0,009$, προβλήματα εσωτερίκευσης (άγχος, κατάθλιψη): $p=0,006$, διαταραχές προσοχής: $p=0,04$ και ολικά προβλήματα (total problems) : $p=0,0001$. (Πίνακας 7)

1.8. Πίνακας 7 :Αποτελέσματα σύγκρισης Μέσων όρων βαθμολογιών στη CBCL δοκιμασία μεταξύ ασθενών με όγκο οπισθίου βόθρου και των ασθενών της A ομάδας ελέγχου

Mann-Whitney U-Test				
Κατηγορία	Ασθενείς	Μάρτυρες	z-Score	p-Value
Απόσυρση	1,85±1,14	1,46±1,39	67	0,39
Σωματικές ανησυχίες	5,08±3,68	1,46±1,56	25,5	0,002*
Αγχώδης διαταραχή	3,85±2,51	1,38±1,19	34	0,009*
Κοινωνικά προβλήματα	1,23±1,42	0,54±0,66	59,5	0,204
Διαταραχές σκέψης	0,85±0,90	0,54±0,66	69,5	0,45
Προσοχής προβλήματα	2,00±1,53	0,92±0,76	44,0	0,04*
Παραπρωματικότητα	1,38±1,56	0,77±0,83	68	0,42
Επιθετικότητα	3,77±1,48	0,62±0,77	1	0,0001**
Ολικά προβλήματα	23,54±13,93	9,15±4,78	16,5	0,0001**
Εσωτερίκευση	9,92±5,14	4,69±2,93	32,5	0,006*
Εξωτερίκευση	4,92±2,78	3,38±2,36	51,5	9,09

Οι μέσοι όροι εκφράζονται σε \pm SD (Σταθερές Αποκλίσεις) , όπου * σημαντικό για $p < 0,05$

Δέν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά τα συμπτώματα: απόσυρση, προβλήματα κοινωνικά , σκέψης και εξωτερίκευσης (επιθετικότητα, παραπρωματική συμπεριφορά).

Περαιτέρω δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των βαθμολογιών των νευροψυχολογικών δοκιμασιών και των ακολούθων παραμέτρων: το φύλο, την ηλικία κατά την διάγνωση της πάθησης, την ιστολογική διάγνωση του όγκου την παρουσία και τον βαθμό υδροκεφάλου, το μέγεθος και την εντόπιση του όγκου.

1.9. Αποτελέσματα σύγκρισης τιμών συγκέντρωσης μεταβολιτών νευροδιαβιαστών σε ΕΝΥ και ούρα μεταξύ διαφόρου ιστολογικού τύπου νεοπλασμάτων των μελετηθέντων ασθενών

Η συγκέντρωση ΜΗΡG στο ΕΝΥ των ασθενών με αστροκύτωμα βρέθηκε ότι ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνη των ασθενών με μυελοβλάστωμα ($p=0,01$).

Η συγκέντρωση VMA στα ούρα 24ωρου των ασθενών με αστροκύτωμα ήταν σημαντικά υψηλότερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχη των ασθενών με μυελοβλάστωμα ($p=0,042$). Πίνακας 10

1.10. Πίνακας 10 : Κατανομή ασθενών κατά ηλικία φύλο, τύπο όγκου και συγκέντρωση VMA στα ούρα 24ώρου

Αρ.	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	VMA ούρων/24h	Φυσιολογικές τιμές
1	Θ	11,33 χρ	3,5 mg/24h	0.5-7 mg/24h
2	A	7 χρ	5,5 mg/24h	0.5-7 mg/24h
3	A	6 χρ	2.6 mg/24h	0.5-7 mg/24h
4	Θ	15,25 χρ	5.3 mg/24h	0.5-7 mg/24h
5	A	13,58 χρ	10.5 mg/24h	0.5-6 mg/24h
6	A	4,66 χρ	5.3 mg/24h	0,5-7 mg/24h
7	Θ	14,50 χρ	2.5 mg/25h	0.5-7 mg/24h
8	A	10,08 χρ	2.6 mg/24h	0.5-7 mg/24h
9	A	12,08 χρ	5.0 mg/24h	2.3-5.2 mg/24h
10	A	13,83 χρ	6,4 mg/24h	2.3-52 mg/24h
11	A	10,50 χρ	2.1 mg/24h	2.3-5.2 mg/24h
12	A	10 χρ	2.2 mg/24h	2.3-5.2 mg/24h

Σημείωση: Αρ.: Αριθμός, Α.:Αρρεν, Θ.: Θήλυ

1.11. Αποτελέσματα σύγκρισης βαθμολογιών της δοκιμασίας νοημοσύνης W.I.S.C. και της ιστολογικής υφής του όγκου των υπο μελέτη ασθενών

Ασθενείς με αστροκύτωμα βρέθηκαν συγκρινόμενοι να συγκεντρώνουν υψηλότερες βαθμολογίες τόσο στο Γενικό ($p=0,004$), όσο και στο Πρακτικό Πρακτικό νοητικό πηλίκιο ($p=0,013$) στο WISC.

1.12. Αποτελέσματα σύγκρισης των τιμών συγκέντρωσης των μεταβολιτών των μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών στο ENY των ασθενών με όγκο οπισθίου βόθρου και των βαθμολογιών τους στις διάφορες κλίμακες της δοκιμασίας νοημοσύνης WISC

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών συγκέντρωσης MHPG στο ENY των ασθενών και των βαθμολογιών τους στην Λεκτική κλίμακα του W.I.S.C. ($r = -0,67$, $p = 0,009$), καθώς και σημαντική στατιστικά αρνητική συσχέτιση των τιμών συγκέντρωσης του MHPG στο ENY με τις βαθμολογίες στο Γενικό Νοητικό Πηλίκο της δοκιμασίας WISC ($r = -0,49$, $P = 0,073$).

Η συγκέντρωση του ομοβανλικού οξέος (HVA) στο ENY συσχετιζόταν στατιστικά θετικά με το Πρακτικό Νοητικό Πηλίκο της δοκιμασίας WISC ($r = 0,55$, $p = 0,041$). Πίνακας 11

1.13. Αποτελέσματα αλληλοσυσχέτισης των τιμών συγκέντρωσης των μεταβολιτών των υπο μελέτη νευροδιαβιβαστών στο ENY, στον ορό του αίματος και στα ούρα των ασθενών

Απο τις αλληλοσυσχετίσεις των τιμών συγκέντρωσης των μεταβολιτών των μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών στο ENY, τον ορό του αίματος και τα ούρα των ασθενών (που ελήφθησαν προεγχειρητικά) βρέθηκαν τα ακόλουθα: α) Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση των τιμών συγκέντρωσης στο ENY μεταξύ HVA και MHPG ($r = 0,62$, $p = 0,002$).

β) Υπήρχε επίσης στατιστικά σημαντική συσχέτιση στις ευρεθείσες τιμές συγκέντρωσης HVA στον ορό και στο ENY ($r = 0,60$, $p = 0,003$).

γ) Η ευρεθείσα τιμή συγκέντρωσης του 5-HIAA στο ENY σχετιζόταν με στατιστικά σημαντικό τρόπο με την τιμή συγκέντρωσης του HVA στον ορό ($r = 0,46$, $p = 0,03$).

δ) Υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των τιμών συγκέντρωσης VMA στα ούρα 24ωρου σε 11 από τους υπο μελέτη ασθενείς, με την τιμή συγκέντρωσης του HVA στο ENY ($r = 0,75$, $p = 0,008$) και στον ορό ($r = 0,73$, $p = 0,011$), με το MHPG στο ENY ($r = 0,72$, $p = 0,012$) και με το 5-HIAA στον ορό ($r = 0,74$, $p = 0,01$). Πίνακας 12

1.14.Αποτελέσματα σύγκρισης τιμών συγκέντρωσης μεταβολιτών των υπο μελέτη μονοαμινικών νευρομεταβιβαστών στο ΕΝΥ μεταξύ ασθενών και μαρτύρων Β ομάδας ελέγχου

Απο την στατιστική μελέτη της συγκέντρωσης των μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών στο ΕΝΥ σε 22 απο τους ασθενείς και σε ίσο αριθμό μαρτύρων της Β ομάδας ελέγχου προέκυψαν τα ακόλουθα:

1) Σε 70,6% των ασθενών τα επίπεδα του **5-HIAA** ήταν ανώτερα του φυσιολογικού, ενώ αυτό ίσχυε για το 29,4% της Β ομάδας ελέγχου (Fisher exact test $p=0,031$).

2) Τα επίπεδα **MHPG** στο ΕΝΥ ήταν χαμηλότερα του φυσιολογικού σε όλους τους μάρτυρες, αλλά σε κανέναν απο τους ασθενείς. Η διαφορά ήτο στατιστικά σημαντική (Fisher exact test $p=0.0001$).

3) Υπήρχε μια στατιστική τάση αυξημένης συγκέντρωσης ΗVA στο ΕΝΥ των ασθενών ως προς την ομάδα ελέγχου Β ($p=0,06$). (Πίνακες 8 και 9)

1.15. Πίνακας 8: Αποτελέσματα τιμών συγκέντρωσης μεταβολιτών των υπο μελέτη Νευροδιαβιβαστών στο ΕΝΥ και τον ορό ασθενών

ΟΝ./ΗΛ.χρ/Φ./	5Η1ΑΑ	ΗVΑ	ΜΗΡG	ΗVΑ	5Η1ΑΑ
ΤΥΠ. ΟΓΚΟΥ	ΕΝΥ	ΕΝΥ	ΕΝΥ	ΟΡΟΣ	ΟΡΟΣ
	nmol/l /Φτ)	nmol/l \ (ΦΤ)	nmol/l \ (ΦΤ)	nmol/l\ (ΦΤ)	nmol/l \ (ΦΤ)
ΦΓ/ 6,1 / Α /ΑII	112/(88-178)	298 \ (144-801)	52 \ (39-73)	75 \ (70,3+-27)	21,4 \ (21,5+-13,6)
ΚΙ / 6 / Α / ΜΒ	104/(88-178)	308 \ (144-801)	46 \ (39-73)	52,7 \ (70,3+-27)	16,2 \ (21,5+-13,6)
ΒΦ /15,5/Θ/ΑIII	165/(74-163) +	307 \ (133-551)	63 \ (39-73)	66,9 \ (70,3+-27)	22,4 \ (21,5+-13,6)
ΒΚ / 5,3 / Α / Ε	138/(88-178)	155 \ (144-801)	68 \ (39-73)	15,2 \ (70,3+-27) -	30,6 \ (21,5+-13,6)
ΛΠ /13,6 /Α/ ΑI	177/(74-163)+	1567(133-551)+++	89 \ (39-73) +	119,2 \ (70,3+-27) -	32,9 \ (21,5+-13,6)
ΡΜ /6,7 /Θ/ ΑII	210/(88-178) +	165 \ (144-801)	71 \ (39-73)	52,7 \ (70,3+-27)	19,3 \ (21,5+-13,6)
ΜΕ /14,1/Α/ ΑII	156/(88-178)	442 \ (133-551)	66 \ (39-73)	71,3 \ (70,3+-27)	19,3 \ (21,5+-13,6)
ΓΠ /7,3 /Α/ ΜΒ	238/(88-178)++	605 \ (144-801)	59 \ (39-73)	80,7 \ (70,3+-27)	17,2 \ (21,5+-13,6)
ΚΝ /4,9 /Α / ΑII	273/(88-178)++	488 \ (144-801)	65 \ (39-73)	77,4 \ (70,3+-27)	20,3 \ (21,5+-13,6)
ΧΑ /14,3 /Θ/ΑII	147/(74-163)	564 \ (133-551)+	76 \ (39-73)+	52,7 \ (70,3+-27)	15,1 \ (21,5+-13,6)
ΒΝ /10 /Α / ΑII	296/(88-178)+++	386 \ (144-801)	48 \ (39-73)	91 \ (70,3+-27)	20 \ (21,5+-13,6)
ΚΟ /7,11/Α/ ΑII	74/(88-178) -	109 \ (144-801)--	41 \ (39-73)	52 \ (70,3+-27)	21 \ (21,5+-13,6)
ΠΙ /12,1 /Α /ΜΒ	103/(74-163)	201 \ (133-551)	60 \ (39-73)	65 \ (70,3+-27)	13 \ (21,5+-13,6)
ΜΔ /6,8/ Θ/ ΑI	144/(88-178)	176 \ (144-801)	49 \ (39-73)	68 \ (70,3+-27)	14,5 \ (21,5+-13,6)
ΔΔ /13,11/Α/ΑII	307 \ (74-163)+++	373 \ (133-551)	64 \ (39-73)	88 \ (70,3+-27)	27 \ (21,5+-13,6)
ΦΜ /10,6/Α/ΜΒ	183 \ (74-163) +	254 \ (133-551)	53 \ (39-73)	56 \ (70,3+-27)	15 \ (21,5+-13,6)
ΔΑ /10 / Θ / ΜΒ	148 \ (88-178)	264 \ (144-801)	47 \ (39-73)	82 \ (70,3+-27)	24 \ (21,5+-13,6)
ΚΔ /6,3 /Θ/ ΜΒ	210 \ (88-178)++	378 \ (144-801)	56 \ (39-73)	84 \ (70,3+-27)	27 \ (21,5+-13,6)
ΚΕ /5,9 / Θ/ ΑII	284 \ (88-178)++	517 \ (144-801)	56 \ (39-73)	84 \ (70,3+-27)	27 \ (21,5+-13,6)
ΝΑ/ 5,5 /Θ /ΜΒ	198 \ (88-178)+	317 \ (144-801)	42 \ (39-73)	53 \ (70,3+-27)	19,6 \ (21,5+-13,6)
ΠΜ / 9,8/Α/ ΜΒ	128 \ (88-178)	416 \ (144-801)	55 \ (39-73)	51 \ (70,3+-27)	28 \ (21,5+-13,6)
ΝΧ /11,6/Α/ ΜΒ	171 \ (74-163)+	476 \ (133-551)	47 \ (39-73)	33 \ (70,3+-27)	71 \ (21,5+-13,6)++

Σημείωση: ΟΝ.: Ονομα, ΗΛ.: Ηλικία, χρ.: χρόνια, Φ: Φύλο, Α: Άρρεν, Θ: Θήλυ, ΑI, ΑII, ΑIII : Αστροκύττωμα πρώτου δευτέρου και τρίτου βαθμού κακοηθείας αντίστοιχα, ΜΒ: Μυελοβλάστωμα, ΤΥΠ.: Τύπος, Φ: Φυσιολογική, Τ: Τιμή, ΕΝΥ: Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

1.16.Πίνακας 9 :Αποτελέσματα τιμών συγκέντρωσης μεταβολιτών των υπο μελέτη νευροδιαβιβαστών στο ENY μαρτύρων ομάδας Β

Αρ.	ΗΛΙΚΙΑ	ΦΥΛΟ	ΠΑΘΗΣΗ	5-ΗΙΑΑ/ΦΤ nmol/lit	ΗΒΑ/ΦΤ nmol/lit	ΜΗΡΓ/ΦΤ nmol/lit
1	9,9	A	Δρ.Αναμ.	225/(88-178)	544/(144-801)	53/(39-73)
2	4,5	Θ	Εμπύρετο	185/(88-178)	347/(144-801)	56/(39-73)
3	10	A	Πνευμονία	305/(88-178)	562/(144-801)	28/(39-73)
4	5,6	Θ	Ιωση	205/(88-178)	420/(144-801)	48/(39-73)
5	1,7	A	Εμπύρετο	293/(105-299)	414/(211-871)	58/(47-81)
6	1	Θ	Εμπύρετο	255/(114-336)	424/(295-932)	36/(51-112)
7	0,4	Θ	Γαστρεντ.	208/(114-336)	395/(295-932)	40/(51-112)
8	0,11	A	Εμπ.κρ.Ε	300/(114-336)	426/(295-932)	42/(51-112)
9	0,6	A	Εμπύρετο	310/(114-336)	604/(295-932)	53/(51-112)
10	1,8	A	Εμπ.κρ.Ε	155/(105-299)	294/(211-871)	38/(47-81)
11	0,9	A	Εμπύρετο	290/(114-336)	430/(295-932)	28/(51-112)
12	0,3	A	Εμπύρετο	220/(114-336)	528/(295-932)	39/(51-112)
13	0,3	Θ	Εμπύρετο	200/(114-336)	404/(295-932)	53/(51-112)
14	0,3	Θ	Ουρολοίμ.	313/(114-336)	600/(295-932)	41/(51-112)
15	0,2	A	Ουρολοίμ.	293/(114-336)	515/(295-932)	62/(51-112)
16	0,2	Θ	Εμπύρετο	196/(114-336)	350/(295-932)	27/(51-112)
17	0,1	Θ	Εμπύρετο	08/(144-800)	714/(300-1000)	123/(98-168)
18	0,3	Θ	Πυρετ.<Ε>	214/(114-336)	385/(295-932)	86/(51-112)
19	0,1	A	Εμπύρετο	180/(144-800)	375/(300-1000)	43/(98-168)
20	0,1	A	Εμπύρετο	210/(144-800)	445/(300-1000)	31/(98-168)
21	2,6	Θ	Ουρολοίμ.	325/(105-299)	639/(211-871)	44/(47-81)
22	0,1	A	Εμπύρετο	380/(144-800)	595/(300-1000)	73/(98-168)

Σημείωση Α) Αρ: Αριθμός , χρ.:χρόνια, ΦΤ: Φυσιολογική Τιμή, Α:Αρρεν, Θ: Θήλυ, Πυρ.< Ε > :Πυρετικοί επιληπτικοί σπασμοί, ουρολοίμ.: ουρολοίμωξη, Γαστρεντ.:Γαστρεντερίτιδα,Δρ.:Δρεπανοκυτταρική ,αναμ.:αναμία
Εμπ. κρ. Ε.:Εμπύρετοι κρίσεις Ε(Επιληπτικές)

Σημείωση Β) Τα παιδιά με εμπύρετο υποβλήθηκαν σε γενική και καλλιέργεια ENY και δεν διεπιστώθηκε η νόσησή τους απο λοίμωξη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

1.17. Πίνακας 11: Αποτελέσματα σύγκρισης τιμών συγκέντρωσης των υπο μελέτη μεταβολιτών μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών στο ΕΝΥ και στον ορό ασθενών με τα αποτελέσματα βαθμολογίας της Δοκιμασίας Νοημοσύνης W.I.S.C.

		Test IQ								
		ΟΡΟΣ(nmol/l)		ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ W.I.S.C.						
ΑΡ	ΦΥ	ΗΛΙΚΙΑ	5ΗΙΑΑ	ΗΒΑ	ΜΗΡΓ	ΗΒΑ	5ΗΙΑΑ	ΓΝΠ	ΠΠ	
1	Θ	11,4						60	62	65
2	Α	7	112	298	52	75,2	21,4			
3	Α	6	104	308	46	52,7	16,2			
4	Θ	15,3	165	307	63	66,9	22,4	89	90	90
5	Α	5,3	138	155	68	15,2	30,5			
6	Α	13,6	177	1567	89	119,2	32,9			
7	Θ	6,6	210	165	71	52,7	19,3			
8	Α	14	156	442	66	71,3	19,3			
9	Α	7,3	238	605	59	80,7	17,2	133	113	149
10	Α	4,5	273	488	65	77,4	20,3			
11	Θ	14,5	147	564	76	52,7	15,16	100	100	100
12	Α	10	296	386	48	91	20	107	106	107
13	Α	7,11	74	109	41	52	21	115	131	93
14	Α	12,1	103	201	60	65	13	96	94	100
15	Θ	6,8	144	176	49	68	14,5	102	129	72
16	Α	10,6	183	254	53	56	15	118	138	93
17	Α	13,11	307	373	64	88	27	106	116	93
18	Θ	10	148	264	47	82	24	129	138	114
19	Θ	6,9	210	378	56	84	27	136	138	128
20	Θ	5,4	198	317	42	53	19,6	142	142	135
21	Θ	5,9	284	517,5	56	84	27			
22	Α	9,8	128	416	55	51	28	122	131	107
23	Α	11,5	171	476	49	71	33	122	131	107
24	Θ	7,8						115	100	120

Σημείωση: ΑΡ.: Αριθμός (Σειράς), ΦΥ.: Φύλο Α: Άρρεν, Θ: Θήλυ, χρ.: χρόνια ΓΝΠ: Γενικό Νοητικό Πηλίο, ΛΠ: Λεκτικό Πηλίο, ΠΠ: Πρακτικό Πηλίο

1.18. Πίνακας 12: Αποτελέσματα αλληλοσυσχέτισης μεταξύ των τιμών συγκέντρωσης των μεταβολιτών των υπο μελέτη νευροδιαβιβαστών στα βιολογικά υγρά των ασθενών

ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ	r-Value	p-Value
HVA(ΕΝΥ)-ΜΗΡΡG(ΕΝΥ)	0,62	0,002
HVA(ΕΝΥ)-HVA(ΟΡΟΣ)	0,6	0,003
HVA(ΟΡΟΣ)-5-HIAA(ΕΝΥ)	0,46	0,03
VMA(ΟΥΡΑ)-HVA(ΕΝΥ)	0,75	0,008
VMA(ΟΥΡΑ)-HVA(ΟΡΟΣ)	0,73	0,011
VMA(ΟΥΡΑ)-ΜΗΡΡG(ΕΝΥ)	0,72	0,012
VMA(ΟΥΡΑ)-5-HIAA(ΟΡΟΣ)	0,74	0,01

Γ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ωρισμένα παιδιά, τα οποία χειρουργήθηκαν για όγκο οπισθίου βόθρου και στα οποία έγινε διατομή του κατώτερου τμήματος του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας, παρουσίασαν 24 – 48 ώρες μετεγχειρητικά και για διάστημα 1-12 εβδομάδων στοματοφαρυγγική απραξία.

Παρουσίαζαν δηλαδή ανικανότητα να εκτελέσουν σύνθετες κινήσεις των μυών του στόματος και του φάρυγγα με συνέπεια την αφωνία (mutism) και την δυσκολία στην κατάποση. Επίσης παρουσίαζαν ένα σύνδρομο συμπεριφοράς που περιελάμβανε συμπτώματα όπως οπισθοδρόμηση της προσωπικότητας, απόσυρση, απάθεια, και πτωχεία της αυθόρμητης κινητικότητας. Η συναισθηματική αστάθεια ήταν αξιοσημείωτη με ταχείες διακυμάνσεις της έκφρασης των συναισθημάτων, η οποία κυμαίνεται μεταξύ της ευερεθιστότητας με απαρηγότητα κλάματα και ταραχή, του εύκολου περισπασμού και του γέλωτα (χάχανα).

Η παρουσία των συμπτωμάτων αυτών οδήγησε στην υπόθεση ότι η παρεγκεφαλίδα, εκτός από τον ρόλο της στην ρύθμιση της παραγωγής της κίνησης, ίσως εμπλέκεται σε ανώτερες νοητικές λειτουργίες, όπως είναι η μάθηση, η έναρξη και η εξέλιξη της γνώσης, αλλά και στην διάθεση (mood). (Aguilar et al, 1995, Van Calenbergh et al, 1995; Dailey et al, 1995; Pollack, et al, 1995 ;Schmahmann, 2004; Puget, et al, 2009)

Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές το ανατομικό υπόστρωμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της παρεγκεφαλίδας και των ανώτερων φλοιϊκών λειτουργιών αποτελούν οι αμοιβαίες συνδέσεις αυτών με τους κατεχολαμινικούς και τους σεροτονινεργικούς πυρήνες του στελέχους. (Pollak et al, 1996)

Σαν εξήγηση αυτών που αναφέρθηκαν θεωρήθηκε ότι, η διάσπαση των νευρονικών κυκλωμάτων που υπάρχουν μεταξύ της παρεγκεφαλίδας, των βασικών γαγγλίων, και περιοχών του φλοιού του εγκεφάλου (μετωπιαίου, υπομετωπιαίου, προμετωπιαίου, βρεγματικού και κροταφικού) προκαλεί το αναφερόμενο απο πολλούς ερευνητές **παρεγκεφαλιδικό γνωστικό-συναισθηματικό σύνδρομο**.

Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται απο διαταραχές της εκτελεστικής λειτουργίας, αλλαγές της προσωπικότητας, διαταραχές της οπτικής αντίληψης του χώρου, και της οπτικής μνήμης καθώς και γλωσσικές δυσκολίες που αφορούν διαταραχές του τονισμού και του ρυθμού κατά την ομιλία, αδυναμία ορθής ομιλίας γραμματικά και

μείωση της ικανότητας κατονομασίας των αντικειμένων. Έτσι ασθενείς με παρεγκεφαλιδική βλάβη υφίστανται μια καθολική ελάττωση της διανοητικής τους ικανότητας. (Schmahmann and Sherman, 1998 ;)

Μία πτώση των βαθμολογιών στις δοκιμασίες νοημοσύνης παρατηρήθηκε επίσης σε παιδιά που πάσχουν απο όγκους οπισθίου βόθρου και που σημαντικά συσχετιζόταν με την διεγχειρητική διαπίστωση διήθησης του στελέχους απο τον όγκο, σοβαρό υδροκέφαλο κατά την διάγνωση και ιστολογική διάγνωση μυελοβλαστώματος. Δεν έχει γίνει όμως σύγκριση και αξιολόγηση των ώς άνω ευρημάτων με αντίστοιχη ομάδα μαρτύρων. (Di Rocco et al, 2010)

Μέχρι τώρα, η πλειονότητα των μελετών έχει εστιασθή σε νευρολογικά και γνωστικά ελλείμματα που προκαλούνται σε παιδιά μέ όγκους της παρεγκεφαλίδας μετά την χειρουργική θεραπεία. (Karatekin et al,1999; Levisohn et al, 2000)

Επίσης έχει αναφερθεί η εμφάνιση σημαντικών νευροψυχολογικών διαταραχών μετά την χειρουργική αφαίρεση όγκων απο τον οπίσθιο βόθρο ασθενών. Πιθανόν τα νευροψυχολογικά αυτά ελλείμματα να σχετίζονται με την παρεγκεφαλιδική βλάβη μάλλον παρά με ενα ψυχολογικό τραύμα που προκλήθηκε απο το μείζον νευροχειρουργικό γεγονός. (Steinlin et al, 2003; Aarsen et al, 2009)

Υπάρχουν λίγα δεδομένα όσον αφορά την προεγχειρητική νοητική και συμπεριφερσιολογική κατάσταση αυτών των ασθενών.

Προεγχειρητική κλινική αξιολόγηση με κατάλληλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες καθώς και δοκιμασίες συμπεριφοράς θεωρούνται σημαντικές, διότι θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην απόφαση για την αντιμετώπιση που αρμόζει στην κάθε περίπτωση, αλλά και στην πρόγνωση ως προς την νοητική και ψυχολογική εξέλιξη της . (Ater et al, 1996)

Στην παρούσα έρευνα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των βαθμολογιών των δεικτών νοημοσύνης (IQ) στην δοκιμασία W.I.S.C. μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Επίσης ασθενείς με μυελοβλάστωμα είχαν βαθμολογίες στην δοκιμασία W.I.S.C. υψηλότερες του φυσιολογικού.

Ασθενείς με αστροκύτωμα βρέθηκαν να συγκεντρώνουν υψηλότερες βαθμολογίες τόσο στο Γενικό ($p=0,004$) όσο και στο Πρακτικό Νοητικό Πηλίο ($p=0,013$) στο W.I.S.C.

Αλλά και σε ασθενείς στους οποίους ο όγκος του οπισθίου βόθρου είχε προκαλέσει υδροκέφαλο και παρουσίαζαν συμπτώματα σχετιζόμενα μέ αυξημένη ενδοκράνια πίεση για χρονική περίοδο

κειμενόμενη μεταξύ 4 μηνών και 2 ετών πριν την τελική διάγνωση, οι δοκιμασίες νοημοσύνης W.I.S.C απέδωσαν φυσιολογικές βαθμολογίες.

Επι πλέον οι ασθενείς δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τους μάρτυρες και στην δοκιμασία Bender-Gestalt (BGT: $p= 0,3751$), καθώς και στην δοκιμασία Benton Visual Retention (BVRT: $p=0,7451$).

Τα ευρήματα αυτά δίνουν την εντύπωση ότι παιδιά με όγκους οπίσθιου βόθρου δεν παρουσίασαν προεγχειρητικά εγκεφαλική δυσλειτουργία, σε ό,τι αφορά την νοημοσύνη τους, σαν συνέπεια της νόσου τους. (Varela, et al 2011)

Πολλές βλάβες ή νόσοι της παρεγκεφαλίδας δεν περιορίζονται αυστηρά εντός αυτής αλλά μπορεί να διηθούν και γειτονικές της περιοχές, όπως είναι οι πυρήνες και οι οδοί του στελέχους. Η δε ζώνη γύρω από τον σκώληκα της παρεγκεφαλίδας και κυρίως η προσθία περιοχή της συνδυάζεται με συναισθηματικές διαταραχές. (Mendoza JE and Foundas 2008)

Η μελέτη ασθενών πασχόντων από γεφυρικά γλοιώματα αποκάλυψε αλλαγές στην συμπεριφορά των ασθενών όπως: αγωνία αποχωρισμού, παθολογικούς γέλωτες, και επιθετικότητα. (Hargrave, et al, 2006)

Επίσης διαπιστώθηκαν αλλαγές στην προσωπικότητα και το συναίσθημα). Η διάσπαση των εγκεφαλο – γεφυρο - παρεγκεφαλιδικών συνδέσεων, θεωρήθηκε σαν πιθανή αιτία των συμπτωμάτων. (Steinlin et al. 2003)

Οι ασθενείς στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι παρουσίαζαν διαφόρου βαθμού επιθετικότητα, σωματική ενασχόληση, συμπτώματα ανησυχίας, προβλήματα εσωτερίκευσης (άγχος/κατάθλιψη) και ολικά προβλήματα. Τέσσερεις δέ από αυτούς παρουσίασαν επι πλέον ευερεθιστότητα, απομόνωση, κατάθλιψη και ανορεξία (όπως αποκάλυψαν οι ψυχολογικές δοκιμασίες συμπεριφοράς).

Στην συνέχεια της έρευνας έγινε προσπάθεια συσχέτισης των αποτελεσμάτων των βαθμολογιών των διαφόρων δοκιμασιών νοημοσύνης και της δοκιμασίας συμπεριφοράς με τις τιμές συγκέντρωσης των μεταβολιτών των μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών (ντοπαμίνης, νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης) στα βιολογικά υγρά, αφ' ενός μόν των παιδιών με όγκο οπίσθιου βόθρου, αφ' ετέρου δε της συγκέντρωσης των μεταβολιτών των μονοαμινών στο ENY των παιδιών της ομάδας ελέγχου Β.

Για την εκτίμηση της συνολικής δραστηριότητας των κατεχολαμινών και της σεροτονίνης εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα επίπεδα των τελικών προϊόντων μεταβολισμού της ντοπαμίνης (HVA),

νοραδρεναλίνης (MHPG) και σεροτονίνης (5-HIAA) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό προσδιορίζονται. (Hyland, 1999)

Η μέτρηση των τιμών των βιογενών αμινών και των μεταβολιτών τους στα ούρα, το πλάσμα και το ΕΝΥ μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην διάγνωση διαφόρων νευρολογικών παθήσεων και ψυχικών νοσημάτων καθώς και στην πορεία της νόσου και στην ανταπόκριση στις εφαρμοζόμενες θεραπευτικές μεθόδους. (Davis, 1989)

Σε ασθενείς δε με όγκο στην περιοχή της 3^{ης} ή της 4^{ης} κοιλίας, ή της περιοχής του υδραγωγού, ο οποίος όγκος παρακώλυε την κυκλοφορία του ΕΝΥ ή προκαλούσε ελάττωση της ροής του παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης ΗΒΑ στο ΕΝΥ των κοιλιών του εγκεφάλου. (Bareggi, et al, 1976)

Επίσης αυξημένη η συγκέντρωση του ΗΒΑ βρέθηκε στο ΕΝΥ μετά απο οσφουονωτιαία παρακέντηση σε ασθενείς με ενδοκρανιακούς όγκους νευροεκτοδερματικούς. Οι όγκοι αυτοί θεωρούνται ότι έχουν κοινή προέλευση με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και ίσως συνθέτουν κατεχολαμίνες, ή προκαλούν μεταβολές στην σύνθεση και την κυκλοφορία του ΗΒΑ στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (με αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση του στο ΕΝΥ). (Bostrom et al, 1987)

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε μια στατιστική τάση προς αυξημένη συγκέντρωση του ΗΒΑ στο ΕΝΥ που πάρθηκε απο την 4^η κοιλία ασθενών κατά την διάρκεια χειρουργικής αφαίρεσης των όγκων του οπίσθιου βόθρου, ως προς την ομάδα ελέγχου Β ($p=0,06$). Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι επρόκειτο για νευροεκτοδερματικούς όγκους ή γλοιώματα που προκαλούσαν άλλοτε άλλου βαθμού υδροκέφαλο, λόγω πίεσης ή διήθησης της 4^{ης} κοιλίας του εγκεφάλου.

Οι τιμές συγκέντρωσης ΜΗΡΓ στο ΕΝΥ των ασθενών που έπασχαν απο αστροκύτωμα βρέθηκαν υψηλότερες συγκρινώμενες με εκείνες των πασχόντων απο μυελοβλάστωμα ($p=0,01$).

Επίσης βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των τιμών συγκέντρωσης των επιπέδων του ΗΒΑ στο ΕΝΥ με τις βαθμολογίες στην πρακτική κλίμακα (performance scale) της δοκιμασίας νοημοσύνης W.I.S.C., με την οποία εκτιμάται η λειτουργία του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου, ($r=-0,49$, $p=0,041$)

Η συγκέντρωση ΜΗΡΓ στο ΕΝΥ ασθενών που υπέφεραν απο άνοια τύπου Άλτσχάϊμερ σχετίσθηκε αντίστροφα με στατιστικά σημαντικό τρόπο με τις γνωστικές τους λειτουργίες. Επίσης η συγκέντρωση ΜΗΡΓ στο ΕΝΥ παρουσίασε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την συγκέντρωση αμφοτέρων των 5-HIAA και ΗΒΑ, απο το οποίο

προκύπτει ότι το ένα μονοαμινικό σύστημα επηρεάζει το άλλο. (Sheline, et al, 1998)

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών συγκέντρωσης MHPG με εκείνες του HVA στο ENY (που πάρθηκε από τις κοιλίες του εγκεφάλου διεγχειρητικά ($r=0,62$, $p=0,002$ αντίστοιχα)).

Δεν βρέθηκε όμως αντίστοιχη συσχέτιση μεταξύ των τιμών συγκέντρωσης του MHPG με εκείνες του 5-HIAA.

Υπήρχε επίσης μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών συγκέντρωσης HVA στα δείγματα που ελήφθησαν από το ENY και το πλάσμα των ασθενών ($r=0,60$, $p=0,003$).

Οι τιμές συγκέντρωσης του 5-HIAA στο ENY σχετιζόταν με στατιστικά σημαντικό τρόπο με τις τιμές συγκέντρωσης του HVA στο πλάσμα ($r=0,46$, $p=0,03$ αντίστοιχα).

Οι τιμές συγκέντρωσης του VMA στα ούρα βρέθηκαν να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τις τιμές συγκέντρωσης αντίστοιχα: HVA ($r=0,75$, $p=0,008$) στο ENY και στον ορό ($r=0,73$, $p=0,011$), με το MHPG στο ENY ($r=0,72$, $p=0,012$), καθώς και με το 5-HIAA στο πλάσμα ($r=0,74$, $p=0,01$).

Η συγκέντρωση MHPG στον ορό ασθενών με μη παρανοειδή μορφή σχιζοφρένειας βρέθηκε ελαττωμένη σε εκείνους που παρουσίαζαν μεγαλύτερη ευχέρεια στον προφορικό λόγο και στις δοκιμασίες απομνημόνευσης, που ίσως να αντανακλά τον κυρίαρχο ρόλο της νοραδρενεργικής δραστηριότητας στο αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο και στην λειτουργία της υπερμεσολόβιας έλικας (που επικρατεί στους μη παρανοειδείς ασθενείς). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς επίσης παρουσίασαν χαμηλότερη βαθμολογία στην μη-λεκτική υποκλίμακα της δοκιμασίας νοημοσύνης (IQ). Η δεξιά πλαγιωμένη εγκεφαλική λειτουργία ήταν ευαίσθητη στις σχετικές δραστηριότητες των μονοαμινών (η αναλογία τιμών συγκέντρωσης HVA/5-HIAA ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς συγκρινόμενη με αυτή των μαρτύρων. (Oades, et al, 2005)

Ο προσδιορισμός των τιμών συγκέντρωσης του MHPG στο ENY που πάρθηκε από τις κοιλίες του εγκεφάλου ή με οσφυονωτιαία παρακέντηση από ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές δίνει κάποια ένδειξη για την λειτουργία των κατεχολαμινών σε σημαντικές θέσεις των υποδοχέων τους. (Gordon, and Oliver, 2009)

Ο ρόλος των κλειστών κυκλωμάτων μεταξύ της παρεγκεφαλίδας, των βασικών γαγγλίων, και περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού, (μετωπιαία, υπομετωπιαία, προμετωπιαία, βρεγματική και κροταφική) είναι

σημαντικός για την ανάπτυξη ειδικών λειτουργιών όπως είναι οι γνωστικές λειτουργίες και η συμπεριφορά. (Middleton, et al, 2000; Glickstein, 2006; Ramnani, et al, 2006)

Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με την σύντομη μορφή της Wechsler Intelligence Scale for Children προεγχειρητικά και βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του MHPG στο ENY απο την 4^η κοιλία του εγκεφάλου και την λεκτική υποκλίμακα του W.I.S.C.(Varela, et al, 2014). Τα ευρήματα αυτά μπορεί να αποδοθούν στην επίδραση των όγκων του οπισθίου βόθρου (κυρίως της παρεγκεφαλίδας) επί του συστήματος της νοραδρεναλίνης μέσω των κλειστών κυκλωμάτων που αναφέρθησαν πριν. (Middleton, et al, 2000)

Η επίδραση αυτή πιθανόν έχει σαν αποτέλεσμα την αρνητική συσχέτιση μεταξύ MHPG στο ENY και στην Λεκτική Κλίμακα του W.I.S.C. ($r=-0,67$, $p=0,009$), αλλά και στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση του MHPG με το Γενικό Νοητικό Πηλίκο ($r=-0,49$, $p=0,073$).

Σε ασθενείς πάσχοντες απο κατάθλιψη βρέθηκε ένα έλλειμμα στην σύνθεση ή την απελευθέρωση της σεροτονίνης, ενώ σε κάποιους ασθενείς με εγκεφαλικό όγκο η συγκέντρωση 5-HIAA σε ENY που πάρθηκε απο τις κοιλίες του εγκεφάλου βρέθηκε αυξημένη.(Ashcroft et al ,1966)

Στην παρούσα έρευνα σε μερικούς απο τους ασθενείς οι ψυχολογικές δοκιμασίες συμπεριφοράς αποκάλυψαν διαταραχές όπως ανησυχία, επιθετικότητα, συμπτώματα εσωτερίκευσης και ανησυχίας εαυτού, σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Επίσης σε 70,6% απο τους ασθενείς βρέθηκε αυξημένη συγκέντρωση 5-HIAA στο ENY ενώ σε 29,4% των μαρτύρων (Fisher exact test: $p=0,031$).

Τα συμπτώματα που προαναφέρθηκαν ίσως προκαλούν μεταβολές στην δραστηριότητα του κεντρικού σεροτονινεργικού συστήματος που πιθανόν σαν αποτέλεσμα να προκαλεί την αυξημένη συγκέντρωση του 5-HIAA στο ENY των ασθενών.

Η συγκέντρωση 5-HIAA και HVA στο ENY νοσηλευομένων βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη απο εκείνη των μη νοσηλευομένων εθελοντών που χρησιμοποιήθηκαν σαν μάρτυρες. Το γεγονός ότι βρέθηκε αυξημένη η συγκέντρωση 5-HIAA στο ENY μαρτύρων μπορεί να εξηγηθή απο την ανησυχία που προήλθε απο την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. (Guthrie, et al, 1986)

Εχει αναφερθεί ότι κάποιοι απο τους ιούς ίσως επηρεάζουν το σύστημα των μονοαμινών, χωρίς να προκαλούν όμως εγκεφαλίτιδα (οι ιοί), η οποία θα μπορούσε να αναστρέψει την ερμηνεία των

επιπέδων των μεταβολιτών των βιογενών αμινών στα πάσχοντα παιδιά.
(Constantino, et al ,1996)

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι οι τιμές συγκεντρώσεων MHPG στο ENY ήταν χαμηλότερες των φυσιολογικών τιμών στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο Νοσοκομείο πάσχοντες απο ήπιες ιογενείς λοιμώξεις, και χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα B (Fisher exact test : $p=0,0001$).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μία αύξηση της επίπτωσης των όγκων που προσβάλλουν τον εγκέφαλο. Στα παιδιά έχει βρεθεί αύξηση στην επίπτωση του μυελοβλαστώματος της παρεγκεφαλίδας και ιδιαίτερα στις μικρότερες ηλικίες.

Οι όγκοι του οπισθίου κρανιακού βόθρου προσβάλλουν συνήθως παιδιά ηλικίας μεταξύ 2-12 ετών, και αποτελούν το 85% των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου, με το μεγαλύτερο ποσοστό να εντοπίζεται στην παρεγκεφαλίδα.

Μετά απο χειρουργική αφαίρεση όγκου της παρεγκεφαλίδας, ο οποίος διηθεί τον σκώληκα, τον οδοντωτό πυρήνα ή το έδαφος της 4^{ης} κοιλίας ωρισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν αφωνία (mutism), γνωστικές διαταραχές και συναισθηματική αστάθεια, διαρκείας απο 2 εβδομάδες μέχρι λίγους μήνες.

Αυτά τα συμπτώματα βοήθησαν στην κατανόηση ότι η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες και στην συμπεριφορά. Οι νευρωνικές συνδέσεις (neuronal loops) μεταξύ της παρεγκεφαλίδας, των βασικών γαγγλίων και περιοχών του φλοιού του εγκεφάλου (μετωπιαίου, υπομετωπιαίου, προμετωπιαίου, βρεγματικού, και κροταφικού), θεωρούνται σημαντικές για την ανάπτυξη ειδικών γνωστικών και συμπεριφερσιολογικών λειτουργιών.

Η έρευνα αυτή έγινε με σκοπό: 1) Να ελεγχθεί η τυχόν επίδραση των όγκων του οπισθίου βόθρου στις νοητικές λειτουργίες και στην συμπεριφορά των παιδιών ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών (που πάσχουν απο όγκο) προεγχειρητικά.

Ο έλεγχος των γνωστικών λειτουργιών έγινε με τις ακόλουθες δοκιμασίες:

- 1) Την δοκιμασία ελέγχου των εκτελεστικών λειτουργιών (executive functions) με την σύντομη μορφή του Wechsler Intelligence Scale for Children (W.I.S.C.),
- 2) την δοκιμασία οπτικοαντιληπτικής και γραφοκινητικής οργάνωσης με το Bender- Gestalt Test (BGT),
- 3) την δοκιμασία οπτικής μνήμης με το Benton Visual Retention Test (BVRT)
- 4) την δοκιμασία της συμπεριφοράς των παιδιών τους τελευταίους 6 μήνες με το ερωτηματολόγιο της δοκιμασίας Achenbach: Child Behavior Checklist (CBCL), το οποίο συμπλήρωσαν οι γονείς των παιδιών αυτών.

Στην παρούσα μελέτη δέν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με όγκο στον οπίσθιο βόθρο και της Α ομάδας ελέγχου στις διάφορες δοκιμασίες που αφορούσαν τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες.

Τα ευρήματα απο τις δοκιμασίες αυτές ωδήγησαν στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά που εξετάσθηκαν με όγκο του οπισθίου βόθρου δεν παρουσίασαν εγκεφαλική δυσλειτουργία προεγχειρητικά.

Τα συμπεράσματα αυτά θεωρούνται πολύ σημαντικά γιατί μπορούν να χρησιμεύσουν σαν βάση πριν την εισαγωγή της θεραπείας, να τεκμηριώσουν μεταβολές απο την αρχική εκτίμηση, να αξιολογίσουν την επίδραση της χειρουργικής επέμβασης επί των γνωστικών λειτουργιών και να εκτιμήσουν την πιθανότητα θεραπείας αποκατάστασης.

Στην δοκιμασία Achenbach οι ασθενείς της παρούσας έρευνας βρέθηκε να παρουσιάζουν συμπτώματα όπως: διαφόρου βαθμού επιθετικότητα, σωματική ενασχόληση, συμπτώματα ανησυχίας, εσωτερικά προβλήματα (άγχος κατάθλιψη), και ολικά προβλήματα. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να αποδοθούν στην πιθανή διάσπαση των εγκεφαλο-γεφυρο- παρεγκεφαλιδικών συνδέσεων απο τον όγκο.

2) Στην συνέχεια της έρευνας ελήφθησαν βιολογικά υγρά απο τους ασθενείς, δηλ. ούρα 24ώρου προεγχειρητικά και εγκεφαλονωτιαίο υγρό - ENY- απο τις κοιλίες του εγκεφάλου, καθώς και φλεβικό αίμα διεγχειρητικά, προκειμένου να μετρηθούν οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών των μονοαμινικών νευροδιαβιβαστών: για την ντοπαμίνη - το HVA στο ENY και στον ορό, για την νοραδρεναλίνη- το MHPG στο ENY και στον ορό και το VMA στα ούρα και για την σεροτονίνη- το 5-HIAA στο ENY και στον ορό.

Στο ENY της Β ομάδας ελέγχου προσδιορίσθηκαν οι ως άνω μεταβολίτες την ίδια χρονική περίοδο.

Σκοπός της μελέτης ητο να ανιχνεύθη η ύπαρξη συσχέτισης: μεταξύ των τιμών συγκέντρωσης των μεταβολιτών των νευροδιαβιβαστών στα βιολογικά υγρά, των αποτελεσμάτων των βαθμολογιών των δοκιμασιών των γνωστικών λειτουργιών, και της ιστολογικής υφής του όγκου των ασθενών.

Είναι γνωστό ότι οι βιογενείς αμίνες παράγονται εντός του οργανισμού με βιολογικές διαδικασίες και εμπλέκονται στην ρύθμιση πολλαπλών νευρωνικών λειτουργιών, όπως η ρύθμιση της κινητικής συνέργειας (συντονισμός), η μάθηση σαν αποτέλεσμα αισθήματος αμοιβής, η διαδικασία αισθητικής πρόσληψης, η όρεξη, η μνήμη, η συναισθηματική σταθερότητα, η εγρήγορηση, ο ύπνος, η διάθεση, η

τάση για έμετο, η κοινωνική συμπεριφορά και η έκκριση ορμονών από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, καθώς και άλλων ορμονών.

Για την εκτίμηση της συνολικής δραστηριότητας των βιογενών αμινών στο κεντρικό νευρικό σύστημα προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των τελικών προϊόντων μεταβολισμού αυτών στο ENY.

Στην πάρουσα μελέτη βρέθηκε αρνητική στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών συγκέντρωσης του MHPG στο ENY και των βαθμολογιών στην Λεκτική Κλίμακα ($r=-0,67$, $p=0,009$) καθώς και σημαντική στατιστικά αρνητική συσχέτιση των τιμών συγκέντρωσης του MHPG στο ENY με τις βαθμολογίες στο Γενικό Νοητικό Πηλίκιο του W.I.S.C. ($r=-0,49$, $p=0,073$) των παιδιών με όγκο οπισθίου βόρου. Τα ευρήματα αυτά μπορεί να αποδοθούν στην επίδραση των όγκων της παρεγκεφαλίδας επί του συστήματος της νοραδρεναλίνης μέσω των κλειστών κυκλωμάτων μεταξύ παρεγκεφαλίδος- βασικών γαγγλίων-φλοιού, που προαναφέρθηκαν. Επίσης βρέθηκε θετική στατιστικά συσχέτιση των τιμών συγκέντρωσης HVA στο ENY των ασθενών με όγκο με τις βαθμολογίες στην Πρακτική Κλίμακα του test W.I.S.C., η οποία σχετίζεται με την λειτουργία του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου ($r=0,55$, $p=0,041$).

Είναι γνωστό ότι μεταξύ των νευροδιαβιβαστών υπάρχει πολύ μεγάλη αλληλεπίδραση στα διάφορα νευρικά συστήματα. Στην περίπτωση δε των βιογενών αμινών κάθε μονοαμινεργικό σύστημα μπορεί να επηρεάζει τα άλλα.

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε αλληλοσυσχέτιση των τιμών συγκέντρωσης των μεταβολιτών μονοαμινών στο ENY, στον ορό και τα ούρα. Δηλαδή υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των τιμών συγκέντρωσης μεταξύ του MHPG και του HVA στο ENY ($r=0,62$, $p=0,002$).

Οι τιμές συγκέντρωσης του 5-HIAA στο ENY σχετιζόντουσαν με στατιστικά σημαντικό τρόπο με τις τιμές συγκέντρωσης του HVA στον ορό ($r=0,46$, $p=0,03$).

Οι τιμές δε συγκέντρωσης του VMA στα ούρα βρέθηκαν να σχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με τις τιμές συγκέντρωσης αντίστοιχα : HVA και MHPG στο ENY, καθώς και HVA και 5-HIAA στον ορό.

Οι τιμές συγκέντρωσης MHPG στο ENY παιδιών με αστροκύτωμα βρέθηκαν υψηλότερες από εκείνες των παιδιών με μυελοβλάστωμα. Επίσης βρέθηκε μια στατιστική τάση προς αυξημένη συγκέντρωση HVA στο ENY ασθενών με όγκο οπισθίου βόθρου, ο οποίος ιστολογικά ανήκε στα γλοιώματα ή ήταν προέλευσης νευροεκτοδερματικής.

Στατιστικά σημαντική ήταν η συσχέτιση μεταξύ των τιμών συγκέντρωσης HVA στο ENY και στον ορό των ασθενών με όγκο ($r=0.60$, $p=0.003$).

Πιθανόν ο όγκος να επηρεάζει την έκκριση νευροδιαβιβαστών σαν ένδειξη δυσλειτουργίας των νευρικών κυττάρων που (προκλήθηκε απο αυτόν) ή ο ίδιος ο όγκος να παράγει νευροδιαβιβαστές.

Στην παρούσα μελέτη η τιμή συγκέντρωσης του 5-HIAA στο ENY βρέθηκε αυξημένη στο 70,6% των ασθενών με όγκο οπισθίου βόθρου και στο 29,4% των ασθενών της **B** ομάδας ελέγχου (Fisher exact test $p=0,031$).

Στην μέν περίπτωση των ασθενών με όγκο οπισθίου βόθρου μερικοί ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές συμπεριφοράς, όπως είναι η ανησυχία, η επιθετικότητα, συμπτώματα εσωτερίκευσης και ανησυχίας εαυτού. Τα συμπτώματα αυτά ίσως σχετίζονται με μεταβολές στη δραστηριότητα του κεντρικού σεροτονινεργικού συστήματος και σαν αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση του 5-HIAA στο ENY των ασθενών αυτών. Το γεγονός ότι αυξημένα επίπεδα 5-HIAA βρέθηκαν στο ENY μερικών παιδιών της ομάδας **B** ελέγχου μπορεί να εξηγηθεί απο την ανησυχία που προκάλεσε η νοσηλεία τους στο νοσοκομείο. Αυτή η κατάσταση ίσως αυξάνει την δραστηριότητα των μονοαμινικών νευρώνων στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ίσως εξηγεί την αύξηση της συγκέντρωσης του 5-HIAA στο ENY κάποιων απο τα παιδιά αυτά.

SUMMARY- CONCLUSIONS

The last decades has been observed an increase in incidence of the brain tumors.

There is a peak of cerebellar medulloblastomas in childhood.

The posterior fossa tumors represent the 85% of brain tumors in children aged between 2 and 12 years.

Some of the children who had been operated on for cerebellar tumor, that infiltrated the inferior vermis, the dental nucleus or the floor of the 4th ventricle developed mutism, cognitive and behavioral disturbances.

These symptoms helped in understanding that the cerebellum is implicated in the cognitive and the behavioral (affective) functions and for their development are responsible the neuronal closed loops between the cerebellum, the basal ganglia and the cerebral cortex in frontal, subfrontal, prefrontal, parietal and temporal area.

The aim of this study was 1) To investigate the presurgical neuropsychological and behavioral impairment in children aged between 5 and 16 years with posterior fossa tumors. The following neuropsychological and neurobehavioral examinations were performed:

1)The children's executive functions were assessed using the short form of Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC).

2) For the assessment of visuospatial functions, spatial memory and visuomotop integration skills, the Bender- Gestalt Test (BGT) was used.

3)For the assessment of the visual perception and and visual memory the Benton Visual Retention Test (BVRT) was used.

4)Furthermore, parents or caregivers completed the Child Behavior Checklist of Achenbach (CBCL) for their children's behavior for the last 6 months.

The neuropsychological tests (WISC, BGT, and BVRT) revealed no significant differences between patients and the controls of **A** group. These findings suggest that children with posterior fossa tumors were not affected by brain dysfunction.

This information is very important because it could serve as a baseline before therapy induction, document changes from baseline after therapy, evaluate cognitive effects of surgery, and assessment of rehabilitation potential.

The CBCL revealed significant somatic concerns compared with measure norms. Furthermore, the patients differed in aggressiveness, anxiety symptoms, internalizing problems, attention and total problems. Perhaps the closed loops between the cerebellum, the basal ganglia and the areas of brain cortex play a role for the development of these affective problems.

2) Next step of this study was to be obtained a sample of ventricular CSF during the operation for shunt placement, or during the tumor removal from the 4th ventricle. This CSF sample was used for the assessment of the concentration of monoamine metabolites : for the norepinephrine the 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG), for the dopamine the homovanillic acid (HVA), and for the serotonin the 5-hydroxyindoloacetic acid (5-HIAA).

Simultaneously, a blood sample was also obtained for assessment of the same metabolites in the serum. For the norepinephrine the concentration of vanillylmandelic acid (VMA) was evaluated in 24-hour urine samples.

During the same time period the levels of the above metabolites were measured in the CSF of **B** group of controls.

The aim of the study was to investigate the role of biogenic amines in the ventricular CSF of children suffering from posterior fossa tumors and their possible correlation with tumor histology and cognitive functioning.

The biogenic amines (dopamine, epinephrine, norepinephrine, and serotonin) are produced by a biological process and are involved in the regulation of multiple neuronal functions such as regulation of motor coordination, reward-driven learning, arousal, processing of sensory input, memory, appetite, emotional stability, sleep, mood, vomiting, social behavior, and the secretion of anterior pituitary and other hormones.

The measured values of monoamine metabolites in CSF reflect the average of concentrations accumulated from all brain regions.

In this study was found a negative relationship between the concentration of MHPG and the verbal scale of the WISC of the patients with tumors ($r=-0.67$, $p=0,009$). There was also a negative relationship between the concentration of MHPG and the total W.I.S.C. ($r=-0.49$, $p=0.0073$).

Perhaps the tumor of the posterior fossa influences the noradrenergic system through the closed neuronal loops between the the cerebellum, the basal ganglia and the brain cortex, as previously mentioned.

Also in this study there was a positive correlation between the performance scale of the W.I.S.C. (with which the function of the right brain hemisphere is assessed) and the HVA levels in the CSF ($r= 0.55$, $p=0.041$).

It is well known that there is an intercorrelation between the different neurotransmitters in the neuronal systems. So in the case of biogenic amines each monoaminergic system can affect the others. In this study were assessed: a) the concentrations of monoamine metabolites in the CSF and blood (serum), and b) the 24-hour urine concentrations of VMA in the patients with posterior fossa tumors.

The concentration of each metabolite was compared to the others. So there was a significant correlation between MHPG and HVA concentrations in CSF ($r=0.62$, $p=0.002$).

The concentration of 5-HIAA in the CSF was correlated significantly with the HVA concentration from the samples obtained from the serum ($r=0.046$, $p=0.03$). The urine concentration of VMA were correlated significantly with HVA in CSF, MHPG in CSF, HVA in serum, and 5-HIAA in serum.

In this study the concentration of MHPG in the CSF of patients who suffered from astrocytomas were found increased compared with those who suffered from medulloblastomas.

There was also a trend toward increased HVA in concentration in ventricular CSF of patients with posterior fossa tumors compared to controls. These tumors were neuroectodermal and glial in histology ($p=0.06$).

There was also a positive correlation between the HVA concentration in both the CSF and serum samples. It is possible that the tumor influences the secretion of the neurotransmitters as a result of neuronal dysfunction, or the tumor itself is producing neurotransmitters.

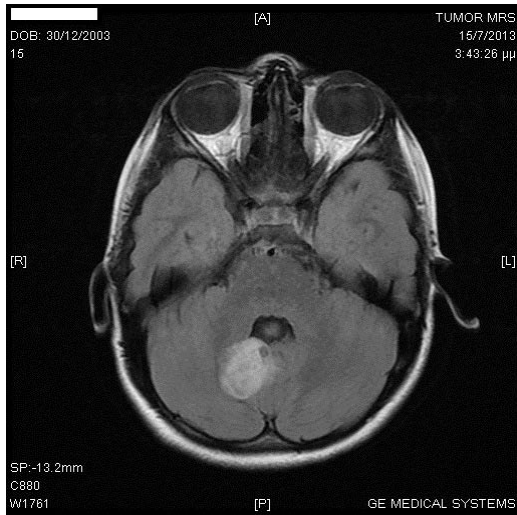
In this study the concentration of 5-HIAA in the CSF of patients was increased in 70.6%, compared with 29.4% of the **B** group of the controls (Fisher exact test $p= 0.031$).

Some of the patients with tumor of posterior fossa demonstrated the presence of anxiety, aggressiveness, internalizing, and self concern symptoms compared with controls. These symptoms perhaps produce alteration in activity of the central serotonergic system, and as a result the increased 5- HIAA in the CSF of the patients.

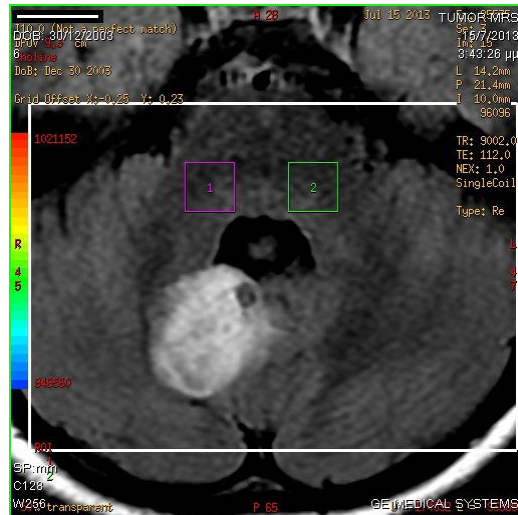
On the other hand that increased 5-HIAA levels were found in **B** group of controls might be explained by the anxiety that hospitalization produces. This condition may increase the activity of

monoaminergic neurons in the CNS and might explain the increase of 5-HIAA in the CSF concentration.

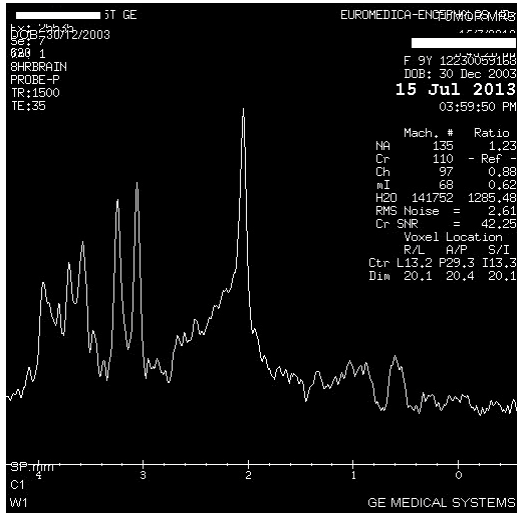
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ (APPENDIX)



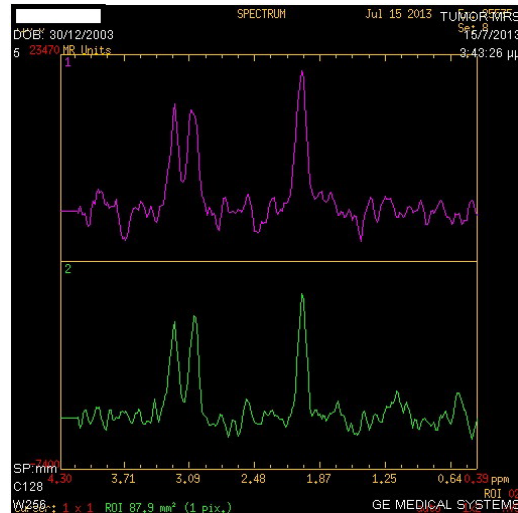
Εικόνα 1



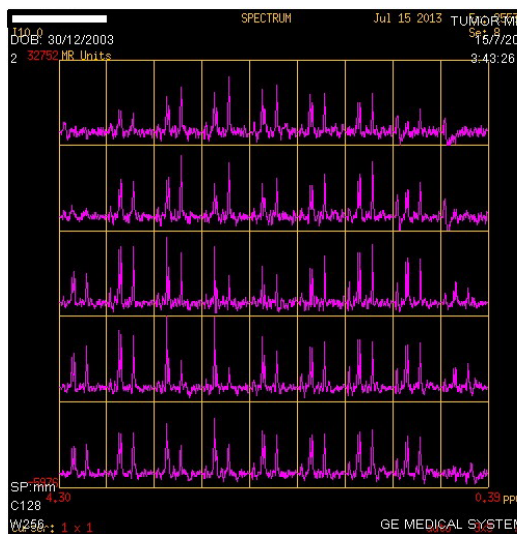
Εικόνα 2



Εικόνα 3



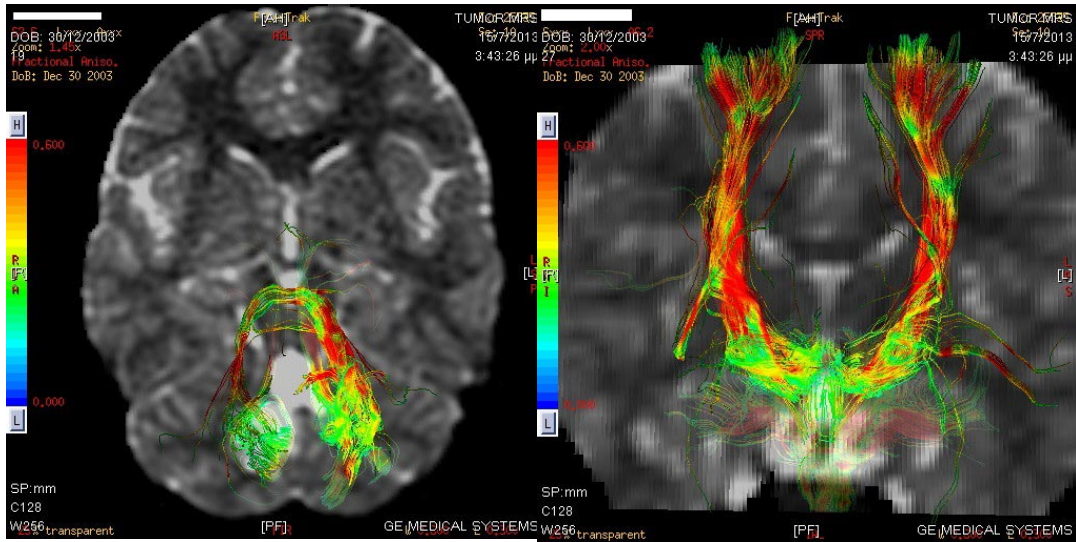
Εικόνα 4



Εικόνα 5

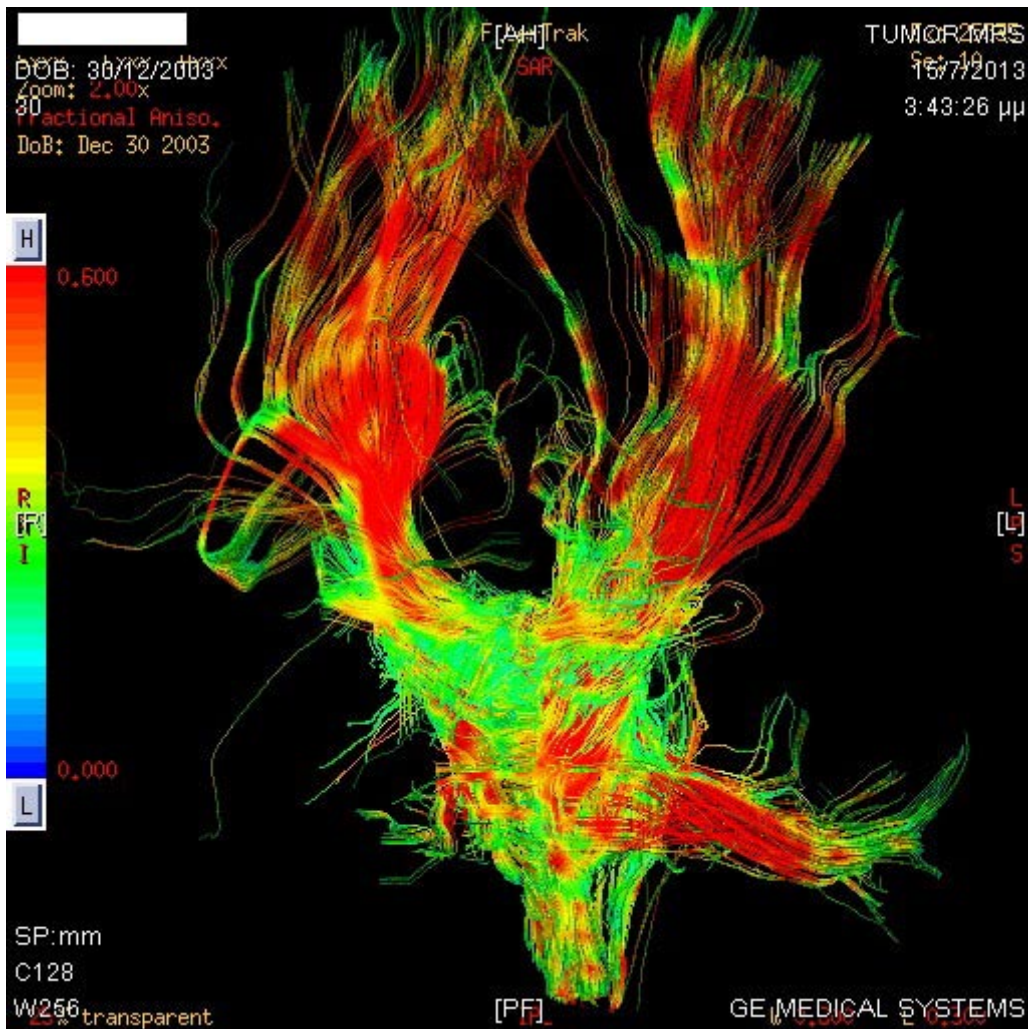


Εικόνα 6

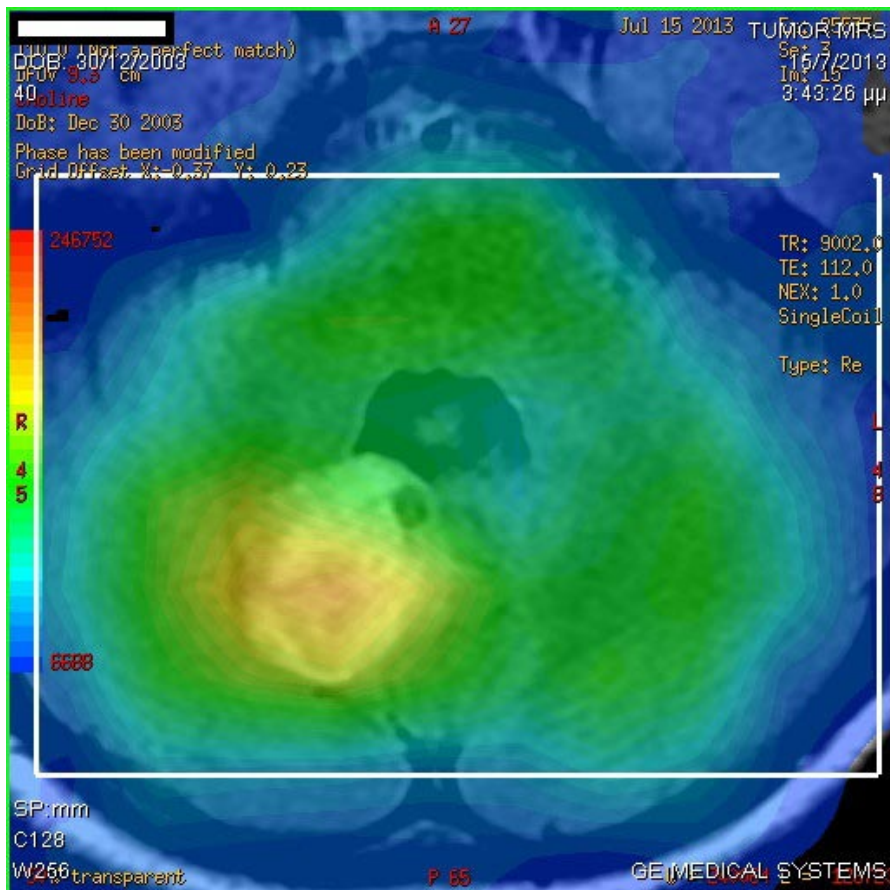


Εικόνα 7

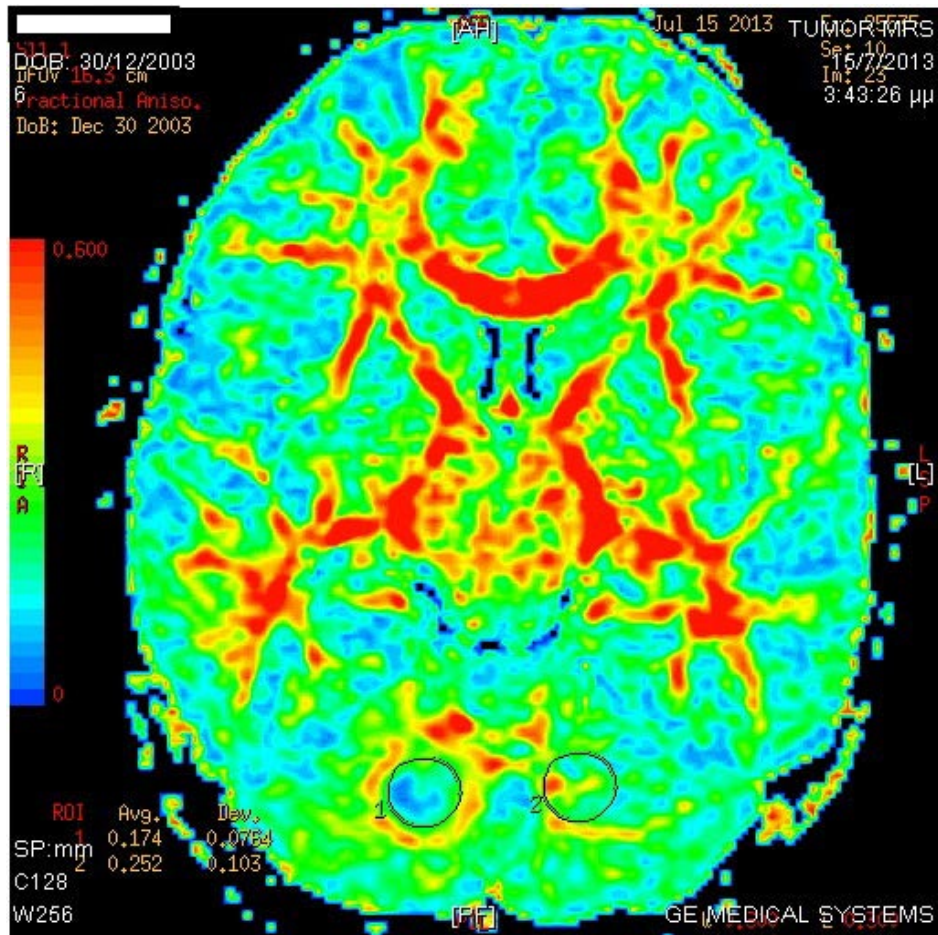
Εικόνα 8



Εικόνα 9



Εικόνα 10



Εικόνα 11

Επεξηγήσεις εικόνων: Εικόνες 1, 2: Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου, στην οποία απεικονίζεται χωροκατακτητική εξεργασία στο δεξιό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο συμπαγής με μικρή κυστική περιοχή.

Εικόνες: 3,4,5,6 : Απεικονίζονται οι συγκεντρώσεις των ουσιών χολίνης (Cho), Κρεατίνες (Cr), N - Ακετυλικό Ασπαρτικό (NAA), και Μυοϊνοσιτόλη (MI)

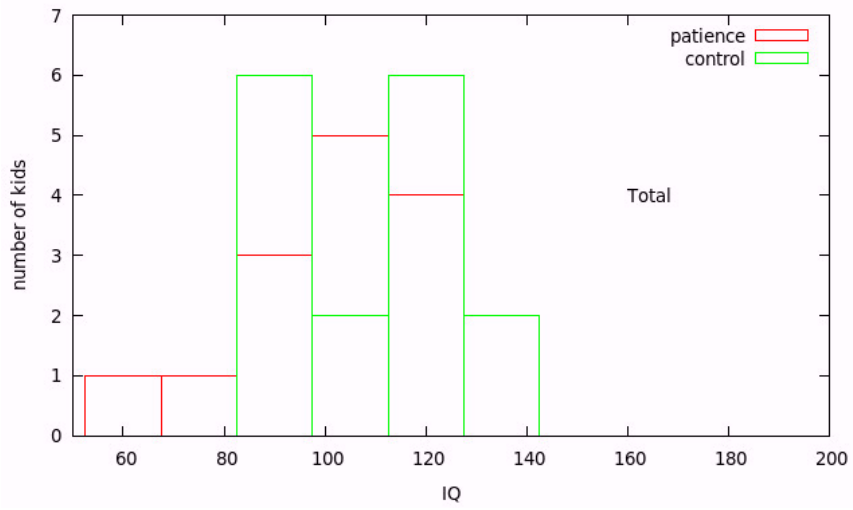
Συγκριτικά με το υγιές παρέγχυμα παρατηρείται σημαντική μείωση του NAA και των κρεατινών (κατά περίπου 50%) και αύξηση της χολίνης (περίπου στο διπλάσιο)

Εικόνες : 7, 8, 9, 10, 11: Εικόνες που ελήφθησαν με τεχνική κλασματικής ανισοτροπίας και δεσμιδογραφίας (MR Tractography). Παρατηρείται ελάττωση της ανισοτροπίας στην βλάβη, απουσία δεσμίδων διερχομένων από αυτήν και απώθηση δεσμίδων περιφερικά της βλάβης δημιουργώντας εικόνα φωλέας. Τα φασματοσκοπικά αυτά ευρήματα είναι περισσότερο συμβατά με πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα μέτριας κυττατοβρίθειας με μικρότερη πιθανότητα εκείνη του μυελοβλαστώματος.

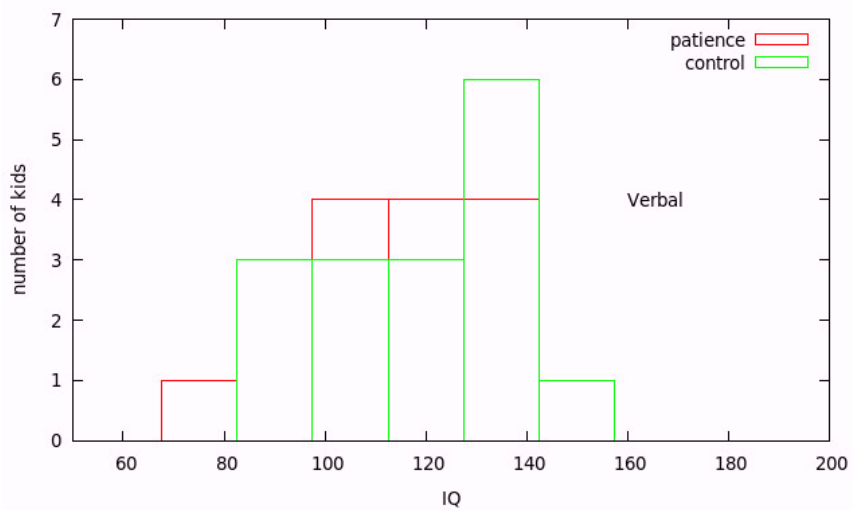
Σημείωση. Η ιστολογική εξέταση, μετά την χειρουργική αφαίρεση του όγκου απέδειξε ότι πράγματι επρόκειτο για πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα.

Είναι ευνόητο ότι η φασματοσκοπία εγκεφάλου καθίσταται πολύτιμο βοήθημα για την προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών, αλλά και σε μή χειρουργήσιμες βλάβες, όπως είναι ορισμένοι όγκοι του στελέχους, για την σωστή επιλογή της εφαρμογής ή μη θεραπείας (χημειοθεραπείας ή ακτινοβολίας)

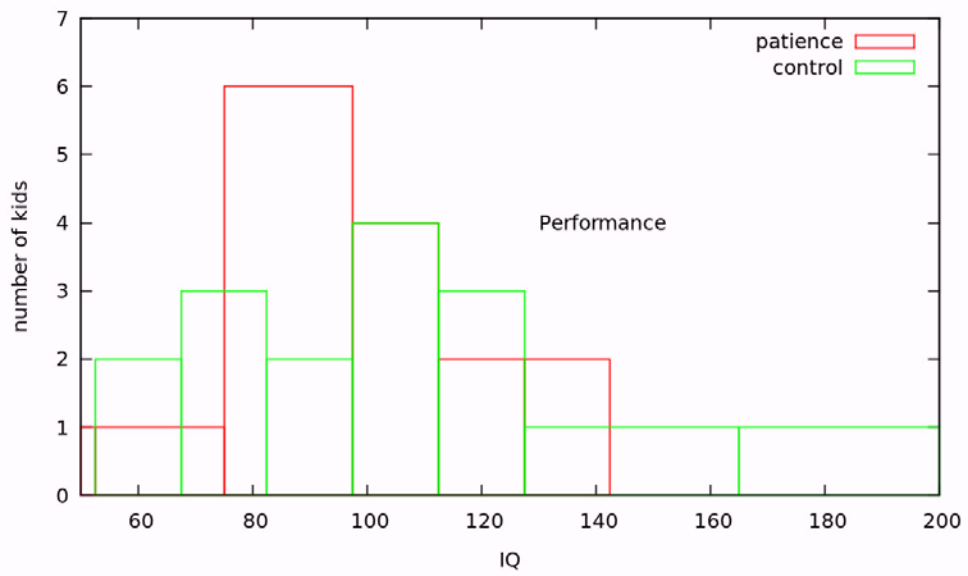
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ



Διάγραμμα 1-



Διάγραμμα 2-



Διάγραμμα 3-

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Aarsen K. F., Paquier F. Ph., Arts W-F., Van Veelen M-L, Michiels E., Lequin M., and Catsman – Berrevoets E. C. Cognitive Deficits and Predictors 3 Years After Diagnosis of Pilocytic Astrocytoma in Childhood. **Journal of Clinical Oncology Vol 27** No 21 : 3526-3532, 2009
- 2.Aguiar H. P., Plese P. J-P., Ciquini O., Marino R. Transient mutism following a posterior fossa approach to cerebellar tumors in children: a critical review of the literature. **Child's Nerv Syst 11** : 306-310, 1995
- 3.Achenbach TM. **Manual for the Child Behavior Check list/ 4-18 and 1991 Profiles.** Burlington, VT: University of Vermont Department of Psychiatry, 1991
- 4.Albright A.L., M.D., Packer J.R., M.D., Zimmerman R., M.D., Rorke B.L., M.D., Boyett J., Ph.D., Hammond D., M.D. Magnetic Resonance Scans Should Replace Biopsies for the Diagnosis of Diffuse Brain Stem Gliomas: A Report from the Children's Cancer Group. **Neurosurgery 33**, No 6 :1026-1030,1993
- 5.Appolonio M.I., MD, Grafman J., PhD., Massaquoi S., MD, and Hallett M.,MD. Memory in patients with cerebellar degeneration. **Neurology 43**, 1536-1544, 1993
- 6.Asberg M., Thoren P., Traskman L.: «Serotonin Depression» - A Biochemical Subgroup within the Affective Disorders ? **SCIENCE Vol 191**; 478-480, 1976
- 7.Ashcroft GW, Crawford TB, Eccleston D, Sharman D F, MacDougall E J,Stanton JB, Binns JK.: 5-hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases. Original Articles; **Lancet 288**: 1049-1052, 1966
- 8.Ater L.J., MD; Moore III D.B., PhD; Francis J.D. ,PhD; Castillo R., BA; Slopis J.,MD; Copeland R.D, PhD.- Correlation of Medical and Neurosurgical Events with Neuropsychological Status in Children at Diagnosis of Astrocytoma: Utilization of a Neurological Severity Score; Original Article. **Journal of Child Neurology Vol 11**, No 6, 462-468 ,1996

9. Baig S, Halawa I, Qureshi G A. High Performance Liquid Chromatography as a Tool in the Definition of Abnormalities in Monoamine and Tryptophan Metabolites in Cerebrospinal Fluid from Patients with Neurological Disorders. **Biomed Chromatogr** 5 (3): 108-12, 1991
10. Baram Z. T., MD, PHD, Van Eys J., MD, Dowell E. R., PHD, Cangir A., MD, Pack B., RN, PNP, and Bruner M.J., MD.- Survival and Neurologic Outcome of Infants With Meduloblastoma Treated With Surgery and MOPP Chemotherapy; A Preliminary Report. **Cancer** 60: 173-177, 1987
11. Bareggi, M. Porta, M. Collice, G. Calderini, M., Ferrara, M., and Morselli L.P.- Monoamine Acid Metabolites in Ventricular CSF of Patients with Brain Tumours. **Acta Neurochirurgica Vol 35**:161-170,1976
12. Barkovich J. A., MD.: **Pediatric Neuroimaging** ,2nd Edition, Pub. LIPPINCOTT-RAVEN, 1996
13. Bartus T.R., Dean III L.R., Beer B., Lippa S.A. -The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction. **Science** 217: 408-417, 1982
14. Bender L.: **A Visual Motor Gestalt Test and Its Clinical Use**. Research Monograph No 3 : American Orthopsychiatric Association, 1938
15. Bender L.A.: Instructions FOR THE USE OF : Visual Motor Gestalt Test. Pub. By THE AMERICAN ORTHOPSYCHIATRIC ASSOCIATION, INC, 1946
16. Bender M.B. Disorders in Perception. **Springfield III: c.c. Thomas**, 1952
- 17) Benton, A.L. and Fogel, M. L.- Test de retention visuelle: norms revues et completees . **Rev. Psychol. Appl**, 11: 75-77, 1961
- 18) Benton, A.L. and Spreen, O. Visual memory test performance in mentally deficient and brain-damaged patients. **Amer. J. Ment. Defic.**, 68: 630-631, 1964

19) Benton A.L. **Revised Visual Retention Test, ed 4.** New York: Psychological Corporation, 1974

20) Βλάχος Δ.Ι. **Προπτυχιακή Νευροανατομία στον Άνθρωπο.** Εκδόσεις Γ. Κ. ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ , Αθήνα 1985

21) Bondareff W., Phd, MD., Mountjoy Q. Ch., M.R.C. Psych, and Roth M., M.D., F.R.C.P.- Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus ceruleus) in senile dementia. **Neurology** **32**: 164-8, 1982

22) Bondy L. M., PhD, Scheuer E.M., PhD, Malmer B., MD., Barnholtz-Sloan S.J., PhD., Davis G. F., PhD., Il'yasova D., PhD., Kruchko C., McCarthy J.B., PhD., Rajaraman P., PhD., Schwartzbaum A.J., PhD., Sadetzki S., MD., MPH., Schlehofer B., PhD., Tihan T., MD., Wiemeles L.J., PhD., Wrensch M. PhD., Buffler A. P., PhD.- Brain Tumor Epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium; **Cancer Supplement Vol 113** No 7, 1953-1968, 2008

23) Bostrom B, Mirkin BL.- Elevation of Cerebrospinal Fluid Catecholamine Metabolites in Patients with Intracranial Tumors of Neuroectodermal Origin. **J Clin Oncol** **5** (7) : 1090-7, 1987

Botez MI, Botez T, Elie R, Attig E: Role of the cerebellum in complex human behavior. **Ital J Neurol Sci** **10**: 291-300, 1989

Bradford F. H. :**Chemical Neurobiology** (An Introduction to Neurobiology) Ed . by W .H. FREEMAN and COMPANY, New York, 1986

Brunner G. H., Nelen M., Breakefield O.X., Ropers H.H., Van Oost A.B. : Abnormal Behavior Associated with a Point Mutation in the Structural Gene for Monoamine Oxidase A. **SCIENCE** **Vol. 262**; pp 578-580, 22 Oct 1993

Candito M., Nagatsu T., Chambon P., Chatel M. High-performance liquid chromatographic measurement of cerebrospinal fluid tetrahydrobiopterin, neopterin, homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in neurological diseases. **Journal of Chromatography B**, **657**: 61-66, 1994

Cheek R.W., M.D., Marlin E.A., M.D., McLone G.D., M.D., Ph.D., Reigel H.D., M.D., Walker L.M., M.D., (eds): **Pediatric Neurosurgery (Surgery of the Developing Nervous System)**, American Society of Pediatric Neurosurgery, Pub.: W. SAUNDERS COMPANY 3rd edition, 1994

Chusid G. J. **Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology** 18th Edition, LANGE Medical Publications, 1982

Cochrane D.D., Gustavsson B, Poskitt P.K. Steinbok, Kestle R.W.J.: The Surgical and Natural Morbidity of Aggressive Resection for Posterior Fossa Tumors in Childhood. Original Paper , **Pediatr Neurosurg** **20**: 19-29, 1994

Cohen E.M., MD, Duffner K.P., MD, Heffner R.R., MD, Lacey J.D., MD, PhD, and Brecher M., MD. Prognostic factors in brainstem gliomas. **Neurology** **36**, 602-605, 1986

Constantino JN, Murphy DL. Monoamine metabolites in “ leftover” newborn human cerebrospinal fluid : a potential resource for behavioral research **Psychiatry Res** **20**; 65 (3): 129-42, 1996 Dec

Copeland R.D., deMoor C., Moore III D. B., and Ater L. J. Neurocognitive Development of Children After a Cerebellar Tumor in Infancy: A Longitudinal Study; **Journal of Clinical Oncology. Vol 17** no 11 3476-3486, 1999

Coudereu J P, Monier C, Frances H. : Effect of Isolation on Behavioural Model Involving Serotonergic 5-HT₂ και 5-HT_{1A} Receptors. **Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. psychiatr. Vol 19**; pp 931-94 2, 1995

Coyle T.J., Price L.D., DeLong R.M. Alzheimer's Disease: A Disorder of Cortical Cholinergic Innervation. **Science** **219**: 1184-1190, 1983

Cummings L.J., MD., Benson D. F., MD. Subcortical Dementia. Review of an Emerging Concept; Neurological Review. **Arch Neurol. Vol 41**: 874-879, 1984

Dailey T. A., MD., McKhann, G.M.II, MD , Berger S.M., M.D. The pathophysiology of oral pharyngeal apraxia and mutism following posterior fossa tumor resection in children; **J Neurosurg. Vol 83** : 467-475, 1995 : 15-20, 1982

Damasio R.A., MD; Damasio H., MD; Rizzo M., MD; Varney N., PhD, Gersh F., PhD. Aphasia With Nonhemorrhagic Lesions in the Basal Ganglia and Internal Capsule: **Arch Neurol Vol 39**,

Davis BA: Biogenic amines and their metabolites in body fluids of normal, psychiatric and neurological subjects. **J Chromatogr. A 466**: 89-218, 1989

Demitrack M., Gold W. P., Dale K. J., Krahn D. D., Kling A. M., and Straus E. S. Plasma and Cerebrospinal Fluid Monoamine Metabolites in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: Preliminary Findings. **Biol Psychiatry 32**: 1065-1077, 1992

Desmeules M, Mikkelsen T, Mao Y, Increasing incidence of primary malignant brain tumors; influence of diagnostic methods. **J Natl Cancer Inst 84**: 442-445, 1992

Di Rocco C, Chieffo D, Pettorini BL, Massimi L, Caldarelli M, Tamburrini G. Preoperative and postoperative neurological, neuropsychological and behavioral impairment in children with posterior fossa astrocytomas and medulloblastomas : the role of the tumor and the impact of the surgical treatment. **Childs Nerv Syst 26**: 1173-1188, 2010

Dohrmann J.G., M.D., Ph.D., Farwell R.J., M.D.,and Flannery T.J., B.S., Astrocytomas in Childhood: A Population- Based Study. **Surg Neurol 23**: 64-68, 1985

Driven M.F.C, Mooij A. J.J. Molenaar M.W.:Cerebellar pilocytic astrocytoma: a treatment protocol based upon analysis of 73 cases and a review of the literature. Original paper : **Child's Nerv Syst 13**;17-23, 1997

Ernestus R-I., Schroder R., Stutzer H. and Klug N.: Prognostic relevance of localization and grading in intracranial ependymomas of childhood; original paper. **Child's Nerv Syst 12**: 522-526, Springer-Verlag 1996

Fienberg A. A., Hiroi N., Mermelstein G. P., Song W.-J., Snyder L. G., Nishi A., Cheramy A., O'Callaghan J. P., Miller D. B., Cole D. G., Corbett R., Haile C.N.,Cooper D. C., Onn S. P., Grace A. A., Ouimet C. C., White F. J., Hyman S. E.,& Surmeier D. J., || Girault J. A., Nestler E.J., Greengard P. DARPP-32:

Regulators of the Efficacy of Dopaminergic Neurotransmission. **Science** **281**: 838-842, 1998

Fink M, Wadsak W, Savli M, Stein P, Moser U, Hahn A, Mien LK, Kletter K, Mitterhauser M, Kasper S, Lanzenberger R. Lateralization of serotonin -1 A receptor distribution in language areas revealed by PET. **Neuroimage** **45** (2): 598-605, 2009 Apr. 1

Φραγκούλη Α. Το μυστήριο του εγκεφαλικού φλοιού των θηλαστικών. Μια διαδρομή στην ανάπτυξη του οργάνου νούς. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π. Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, 2001

Frattola L., Ferrarese C., Canal N., Gaini S-M., Galluso R., Piolti R., and Trabucchi M. Characterization of the γ -Aminobutyric Acid Receptor System in Human Brain Gliomas. **Cancer Research** **45**, 4495-4498, 1985

Geddes W.J., Cahan D.L., Cooper M.S., Kim C.R., Choi H.B. and Cotman W.C. Altered Distribution of Excitatory Amino Acid Receptors in Temporal Lobe Epilepsy. **Experimental Neurology** **108**: 214-220, 1990

Girault JA, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. **Arc Neurol** **61**(5) : 641-4, 2004 May

Gjaerum Bente: Development of a test battery (NPM-X) for Neuropsychological psychological and neuromotor examination of children with developmental disabilities or mental retardation. A theoretical and clinical study. **Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum. Vol. 95**, No 395, 1997

Glickstein M. Thinking about the cerebellum. **Brain** **129**: 288-292, 2006

Goodman & Gilman : **The Pharmacological Basis of Therapeutics** 9th Edition, NSBI, 1996

Gopal C. S., Pandey A., Das I., Gangopadhyay N.A., Upanhyaya D.V., Chansuria P.N.J., Singh B.T. Comparative evaluation of 5-HIAA (5-hydroxy indoleacetic acid) and HVA (homovanilic acid) in infantile hydrocephalus. Original paper. **Childs Nerv Syst**, 2007 Jul

Gordon EK, Oliver J. 3-Methoxy-hydroxy-phenylethylene glycol in human cerebrospinal fluid. **Clin Chim Acta.** **35**(1): 145-150, 1971 Nov

Greengard P. The Neurobiology of Slow Synaptic Transmission. **Science** **294**: 1024-1029, 2001

Grill J, M.D., PH.D., Viguier D. M.D., Kieffer V.,P.A., Bulteau C., M.D., Sainte- Rose C., M.D., Hartmann O., M.D., PH.D, Kalifa C., M.D., and Dellatolas G., M.D., PH.D.:Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors: the role of cerebellar damage. **J Neurosurg** **101(Pediatrics 2)**: 152-158, 2004

Gurney JG, Davis S, Severson RK, Fang JY, Ross JA, Robinson LL.Trend in cancer incidence among children in U.S.**Cancer** **78**: 532-546, 1996

Guthrie SK, Berrettini W, Rubinow DR, Nurberger JI Barkto JJ, Linnoila M . Different neurotransmitter metabolite concentrations in CSF samples from inpatient and outpatient normal volunteers. **Acta psychiatr scand** **73** :315-321,1986

Haller J, G.B. Makara and M. R. Kruk: Catecholaminergic Involvement in the Control of Aggression: Hormones, the Peripheral Sympathetic, and Central Noradrenergic Systems. **Neurociens and Behavioral Reviews**, Vol 22, No 1, pp 85-97,1998

Hardie G.D.:Biochemical Messengers: Hormones, neurotransmitters and growth factors . CHAPMAN & HALL ,1991

Hargrave DR, Mabbott DJ, Bouffet E: Pathological laughter and behavioural change in childhood pontine glioma. **J Neurooncol** **77**: 267-271, 2006

Hayostec J. Ch.,M.D.,Shaw G. E., M.D., Scheithauer B., M.D., O Fallon R.J. PhD, et al.- Astocytomas of the Cerebellum : A Comparative Clinicopathologic Study of Pilocytic and Diffuse Astrocytomas. **Cancer** **72**:856-69, 1993

Hokfelt T, Johansson O., Ljungdahl A., Lundberg M. J., & Schultzberg M.- Peptidergic neurons : Review Article; **Nature** **Vol. 284**: 515-521, 1980

Hu D, Shen H, Zhou Z: Functional asymmetry in the cerebellum: a brief review. **Cerebellum** **7**: 304-3013, 2008

Hutchinson J. P., O'Connell T.M., Kirkpatrick J. P., and Pickard D. J.- How can measure substrate , metabolite and neurotransmitter concentrations in human **brain?** **Physiol. Meas.** **23**; R75-109, 2002

Hyland K., Surtees H. A. R., Heales J. R., Bowron A., Howells W. D., and Smith I.- Cerebrospinal Fluid Concentrations of Pterins and Metabolites of Serotonine and Dopomine in a Pediatric Reference Population. **Pediatric Researce Vol 34**, No 1; 10-14, 1993

Hyland K: Clinical Utility of Monoamine Neurotransmitter Metabolite Analysis in Cerebrospinal Fluid. **Clin Chem** **54**: 633-641, 2008

Hyland K.: Neurochemistry and defects of biogenic amine neurotransmitter metabolism.**J.Inher Metab. Dis.****22**: 353-363, 1999

Hyland K., Ph.D. The lumbar Puncture for Diagnosis of Pediatric Neurotransmitter Disease. **Ann Neurol.** **54**; S13-S17, 2003

Johnston V. M. and Singer S.H. : Brain Neurotransmitters and Neuromodulators in Pediatrics, **PEDIATRICS Vol. 70** No 1; pp 57-68, July 1982

Johnson O. E., Ph.D. Νευροανατομία: Ιατρικές Εκδόσεις ΚΩΝΣΤΑΝΤΑΡΑΣ, 2012

Julius D., Livelli J. T., Jessell M. T., and Axel R. Ectopic Expression of the Serotonin 1c Receptor and Triggering of Malignant Transformation : **Research Articles. Science.**1057-1062, June 1989

Kandel R. Eric, Schwartz H. James, Jessell M. Thomas. Essentials of Neural Science and Behavior 3rd Edition; by Appleton & Lange –A Simon & Shuter Company: Απόδοση στα Ελληνικά απο: Καζλαρής Χ., Καραμανλίδης Α., Παπαδόπουλος Χ.Γ.: **Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά.** ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ

Karatekin C., Ph.D, Lazareff A. J., MD, and Asarnow, PhD. Relevance of the Cerebellar Hemispheres for Executive Functions. **Pediatric Neurology Vol 22** No 2 ; 106-112, Elsevier Science, 2000

Keating F. R., Goodrich T. J, Packer J.R,(eds): **Tumors of the Pediatric Central Nervous System**; by THIEME, 2001

Kema IP, de Vries EG, Muskiet F A. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. **J Chromatogr B Biomed Sci Appl 747** (1-2):33-48, 2000 Sep 29

Khatib A. Z., Heideman L. R., Kovnar H. E., Langston A. J., Sanford A. R., Douglas C. E., Ochs J., Jenkins J. J., Fairclough L. D., Greenwald C., Kun E.L.: Predominance of Pilocytic Histology in Dorsally Exphytic Brain Stem Tumors; Original Paper. **Pediatr Neurosurg 20**: 2-10, 1994

Koizumi Hideaki. The concept of 'developing brain' : a new natural science for learning and education. **Brain & development 26**; 434-441; ELSEVIER, 2004

Κολαΐτης Γ. και Λιακοπούλου Μ. : Συμπεριφορά των εφήβων και λειτουργικότητα της οικογένειας, **ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ 16** (1), σελ. 3-4, 2005

Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, Davis JM, Hanin I, Javaid J.: CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. A controlled univariate analysis . **Arch Gen Psychiatry 40** (9):999-1010, 1983

Kyoshima K., M.D., Kobayashi S., M.D. Gibo H., M.D., and Kuroyanagi T., M.D. A study of safe entry zones via the floor of the fourth ventricle for brain-stem lesions. **J. Neurosurg. Vol 78**; 987-993, 1993

Larysz D, Blamek S, Larysz P, Pietras K, Mandera M. Posterior fossa brain tissue injury: developmental, neuropsychological and neurological consequences of brain tumors in children. **Acta Neurochir Suppl (Wien) 106**: 271-274, 2000

LeBaron S., PHD, Zeltzer M.P., MD, Zeltzer K. L., MD, Scott S., MA, and Marlin E.A., MD. Assessment of Quality of Survival in Children with

Medulloblastoma and Cerebellar Astrocytoma. **Cancer 62**: 1215-1222, 1988

Leonard E. L: **Fundamentals of Psychopharmacology**. JOHN WILEY & SONS ,1992

Levisohn L., Cronin - Golomb and Schmahmann D. J. Neuropsychological consequence of cerebellar tumour resection in children. Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. **Brain 123** : 1041-1050, 2000

Lubrano V., M.D., Roux F-E, M.D., Ph.D.,and Demonet J-F, M.D., Ph.D. Writing-specific sites in frontal areas: a cortical stimulation study; **J Neurosurg 101**:787-798,2004

Luria R. A. : **The Working Brain**. An Introduction to Neuropsychology; Copyright Penguin Books Ltd, 1973 Μετάφραση στα Ελληνικά: Ν. Αγγελόπουλος; ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΣΤΑΝΙΩΤΗ ,1999

Magnoni S., M., Frattola L., Piolti R., Gononi S., Kobayashi H., Trabucchi M.: Glial Brain Tumors Lack Microvascular Adrenergic Receptors. **Eur.Neurol. 28** : 27-29, 1988 .

Malm J Kristensen B, Ekstedt J. Wester P. CSF concentration gradients of monoamine metabolites in patients with hydrocephalus. **J Neurol Neurosurg Psychiatry 57**: 1026-1033, 1993

McKinney A. P.Brain tumors: incidence, survival, and aetiology. **Journal of Neurol Neurosurg Psychiatry 75**, 2004

Μέλλον Ρόμπερτ .**Ψυχοδιαγνωστικές Μέθοδοι**: Εκδόσεις ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΓΡΑΜΜΑΤΑ, 1998

Mendoza E. J., Ph.D., Foundas L. A., M.D. : **Clinical Neuranatomy : A Neurobehavioral Approach**. SPRINGER, 2008

Mercola M: Chemical probes of neural stem cell self-renewal.**Nat Chem Biol 3**: 246-247, 2007

Merzak A., Koochekpour S., Fillion M-P., Fillion G., Pilkington J. G. : Expression of serotonin receptors in human fetal astrocytes and glioma cell lines : a possible role in glioma cell proliferation and migration . **Molecular Brain Research. 41** ; pp 1- 7,1996

Middleton A. F. and Strick L.P. : Anatomical Evidence for Cerebellar and Basal Ganglia Involvement in Higher Cognitive Function. **SCIENCE Vol 266**, 458-461, 1994

Middleton A.F., Strick L.P. : Basal ganglia and cerebellar loops motor and cognitive circuits. **Brain Res Brain Res Rev 31**. 236-250, 2000.

Moore III, D. B., PhD., Ater L. J., MD, and Copeland R.D., PhD. Improved Neuropsychological Outcome in Children With Brain Tumors Diagnosed During Infancy and Treated Without Cranial Irradiation. **Journal of Child Neurology, Vol 7** ; 281-290, 1992

Mulhern K.R., Heideman L.R., Khatib A. Z., Kovnar H.E., Sanford A.R., and Kun E.L. Quality of Survival among Children Treated for Brain Stem Glioma; Original Paper. **Pediatr. Neurosurg. 20**: 226-232, 1994

Oades RD, Ropcke B, Henning U, Klimke A. Neuropsychological measures and memory function in schizophrenia: relationships with symptom dimensions and serum monoamine activity. **Behav BrainFunct 1**:14, 2005

Packer J.R. Childhood medulloblastoma: progress and future challenges; **Brain & Development 21** ; pp 75-81, 1999

Παναγής Γ.: **Νευροεπιστήμη της Συμπεριφοράς** ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, 2002

Panitch S. H. and Berg O. B. Brain Stem Tumors of Childhood and Adolescence; Original Article. **American Journal Diseases Children Vol 119, No 6**; pp465-473, June 1970

Peters M. J., Preston- Martin S., Yu C. M. Brain Tumors in Children and Occupational Exposure of Parents. **Science 213**: 235-237, 1981

Pilla M., Perachon S.,& Sautel F., Garrido F.||, Mann A.||, Wermuth C.G.||, Schwartz J-C., Everitt B. J., Sokoloff P. Selective inhibition of

cocaine-seeking behavior by a partial dopamine D3 receptor agonist. Letters to Nature. **Nature Vol 400**:371-375, 1999

Pizzo and Poplack G.D (eds): **Principles of Pediatric Oncology**,4th Edition LIPPINCOTT, WILLIAM and WILKINS, Philadelphia 2002

Pollack F.I., M.D., Hoffman J. H., M.D., F.R.C.S.(C), Humphreys P.R., M.D., F.R.C.S.(C),and Becker L., M.D. The long- term outcome after surgical treatment of dorsally exophytic brain-stem gliomas. **J Neurosurg 78**: 859-863, 1993

Pollack F.I.,M.D. Brain Tumors in Children; Review article: **The New England of Medicine Vol 331**,No 22, 1500-1507, 1994

Pollack F. I., M.D., Polinko P., M.S.W., Leland Albright A. M.D., Towbin R.,M.D., Fitz C.,M.D. Mutism and Pseudobulbar Symptoms after Resection of

Posterior Fossa Tumors in Children: Incidens and Pathophysiology. **Neurosurgery, Vol 37**, No 5 ; 885-893, 1995

Pollack F.I., M.D., Gerszten C.P., M.D., Martinez A.J., M.D., Lo K-H., M.S.,Shultz B., B.S., Albright A.L., M.D., Janosky J., Ph.D., Deutsch M., M.D. Intracranial Ependymomas of Childhood: Long-term Outcome and Prognostic Factors. **Neurosurgery 17**, No 4 : 656-667, 1995

Pollak L, Klein C, Rabey JM, Schiffer J: Posterior fossa lesions associated with neuropsychiatric sypptomatology **Int j Neurosci 87**: 119-126, 1996

Puget S., MD, Boddaert N., MD,PhD, Viguier D., MD, Kieffer V., PA, Bulteau C., MD, Garnett M., MD, Callu D., PhD, Saint-Rose C. MD, Kalfina C.,MD, Dellatolas G., MD, PhD, and Grill J., MD, PhD. Injuries to Inferior Vermis and Dentate Nuclei Predict Poor Neuropsychological Outcome in Children With Malignant Posterior Fossa Tumors. Original Article; **Cancer** , 1338-1347, March 15, 2009

Ramnani N., Behrens E.J.T., Johansen-Berg H., Richter C. M., P insk A. M., Andersson I.R.J., Rudebeck P., Ciccarelli O., Richter W., Thompson J.A.,Gross G.C., Robson D.M., Kastner S., and Matthews P. The Evolution of Prefrontal Inputs to Cortico-pontine System: Diffusion Imaging

Evidence from Macaque Monkeys and Humans; **Cerebral Cortex 16** : 811-818 , 2006

Ramsey G Ruth, M.D. (eds) **Neuroradiology**. 2nd Edition, SAUNDERS Company, 1987

Recinos F.P., Sciubba M.D., Jallo I.G. Brainstem Tumors: Where Are We Today? **Pediatr Neurosurg 43**: 192-201, 2007

Renganchary S. Setti, Ellenbongen G. Richard (eds) : **Principles of Neurosurgery**. 2nd Edition ELSEVIER MOSBY, 2005

Rengegraphy S. and Wilkins H. R .(eds): **Pinciples of Neurosurgery**. MOSBY book Europe Ltd, 1994

Ronning C., Sundet K., Due-Tonnessen B., Lundar T., Helset E. Persistent Cognitive Dysfunction Secondary to Cerebellar Injury in Patients Treated for Posterior Fossa Tumors in Childhood. **Pediatr Neurosurg 41**: 15-21, 2005

Rorke B.L., M.D., Gilles H. F., M.D., Davis L. R., M.D. and Becker E. L., M.D.: Revision of the World Health Organization Classification of Brain Tumors for Childhood Brain Tumors: **Cancer, Supplement ,Vol 56**; pp 1869-1886,1985

Roussos A. ,Karantanos G., Richardson C., Hartman C., Karajiannis D., Kyprianos S., Lazaratou H., Mahaira O., Tassi M., Zoubou V.:Achenbach's Child Behavior Checklist and Teachers' Report Form in a normative sample of Greek children 6-12 years old; **European Child & Adolescent Psychiatry Vol 8, No 3**; pp 165-172, 1999

Roussos A. Francis K., Zoubou V., Kiprianos S., Prokopiou A., Richardson C.: The standardization of Achenbach's Youth Self-Report in Greece in a national sample of high school students.**European Child & Adolescent Psychiatry 10**; 47-53, 2001

Ruff R. M., Pert B. C., Weber J.R., Wahl M. L., Wahl M. S.,Paul M. S.: Benzodiazepine Receptor-Mediated Chemotaxis of Human Monocytes . **SCIENCE 229** : 1281-1283, 1985

Σάββας Α.Π., **Μαθήματα Ανατομικής του ανθρώπου**, τόμος Γ, Εκδοτικός οίκος Ι. ΚΥΡΙΑΚΙΔΗ, Θεσσαλονίκη, 1967

Σάββας Α.Π., **Επίτομη Ανατομική του Ανθρώπου και Ατλας**, τόμος Β', Εκδοτικός Οίκος Ι. ΚΥΡΙΑΚΙΔΗ, Θεσσαλονίκη, 1979

Saudou F., Amara Dj. Aït, Dierich, LeMeur M., Ramboz S., Segu L., Buhot M-C., Hene R. : Enhanced Aggressive Behavior in Mice Lacking 5-HT1B Receptor. **SCIENCE Vol 265** , 23 Sept. 1994

Scheinin M., Seppala T., Koulu M., and Linnoila M.: Determination of Conjugated Dopamine in Cerebrospinal Fluid from Humans and Non-human Primates with High Performance Liquid Chromatography using Electrochemical Detection. **Acta pharmacol. et toxicol.** **55**:88-94, 1984

Seabrook R Guy: Functional expression of human D3 Dopamine receptors in differentiated neuroblastoma x glioma NG 108-15 cells. **Br j Pharmacol.** **111**, 391-393, 1994

Seaver E., Geyer R., Sulzbacher S., Warner M., Batzel L., Milstein J., Berger M.: Psychosocial Adjustment in Long-Term Survivors of Childhood Medulloblastoma and Ependymoma Treated with Craniospinal Irradiation. **Pediatr Neurosurg** **20**: 248-253, 1994

Sheline YI, Miller K, Bardgett ME, Csernansky JG.: Higher cerebrospinal fluid MHPG in subjects with dementia of Alzheimer type. Relationship with cognitive dysfunction. **Am J Geriatr Psychiatry.** 1998 Spring; 6(2): 155-61

Schmahmann J. D .An Emerging Concept.: The Cerebellar Contribution to Higher Function. **Arch. Neurol.**-Vol 48, 1991

Schmahmann JD, Sherman JC: The cerebellar cognitive affective syndrome. **Brain** **121**:561-579,1998

Schmahmann JD, M.D.- Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome.**J Neuropsychiatry Clin Neurosci** **16**: 3 ; 367-378, 2004

Sengupta S, Weeraratne SD, Phallen J, Sun H, Rallapalli S, Armani V, et al: Leveraging expression of A5/GABA-A receptor in medulloblastoma as a novel therapeutic target.: **Neuro Oncol 14 (Suppl 1) : 105**, 2012 (Abstract)

Σκαρπαλέζος Σ., Μαλλιάρια Σ., Μαθήματα Νευρολογίας. Επιστημονικά Εκδόσεις ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ, 1974

Sloan W & Schneider B.- A study of the WISC with mental defectives. **Am. J. Mental Def.**, **55**, 573-575, 1951

Smibert E, Anderson V, Godber T, Ekert H: Risk factors for intellectual and educational sequelae of cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Br J Cancer 73**: 825-830, 1996

Sparrow SS, Davis SM .Recent advances in the assessment of intelligence and cognition. **J Child Psychol Psychiatry 41(1)**:117-131, 2000 Jan

Steinlin M, Imfeld S, Zulauf P, Boltshauser E, Lovblad KO, Ridolfi Luthy A, et al: Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumor resection during childhood. **Brain 126**: 1998-2008, 2003

Surawicz S. T., McCarthy J. B., Kupelian V., Jukich J. P., Bruner M.J., Davis G. F., and collaborating registries of the Central Brain Tumor Registry of the United States. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors : Results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994; **Neuro-Oncology**. 14-25, January 1999

Thompson F.R. The Neurobiology of Learning and Memory. **Science Vol 233**: Articles; 941-947, 1986

Van Calenberg F., M. D., Van De Laar A., M.D., Plets C., M.D., Ph.D., Coffin J., M.D., Ph.D., Casaer P., M.D., Ph.D. Transient Cerebellar Mutism after Posterior Fossa Surgery in Children. **Neurosurgery, Vol 37**, No 5 ;894-898, 1995

Van Ness C.P., Watkins E.A., Bergman O.M., Tourtellotte W.W., and Olsen W.R. γ -Aminobutyric acid receptors in normal human brain and Huntington disease. **Neurology (Ny) 32**: 63-68, 1982

Varela Maria, M.D., Liakopoulou Magda, M.D., Alexiou A. George, M.D., PHD, Pitsouni Dimitra, D.E.S.S., Alevizopoulos A. Georgos, M.D., PHD. Presurgical neuropsychological and behavioral evaluation of children with posterior fossa tumors: **J Neurosurg: Pediatrics; Vol 8**, December 2011

Varela Maria, M.D., Alexiou A. George, M.D., PHD, Liakopoulou Magda, M.D., Papakonstantinou Evagelos, PHD, Pitsouni Dimitra, D.E.S.S, and Alevizopoulos A. Georgios, M.D., PHD. Monoamine metabolites in ventricular CSF of children with posterior fossa tumors: correlation with tumor histology and cognitive functioning. **J Neurosurg: Pediatrics**; February 21, 2014

Walsh K.: **Neuropsychology a clinical approach** ; 3rd Edition , by CHURCIL LIVINGSTON, 1994; PP 53-54

Wechsler D. **Manual Wechsler Intelligence Scale for Children**. New York 36. The Psychological Corporation, 1949

Wechsler D.- Intellectual development and psychological maturity. **Child development 21**, 44-50, 1950

Wechsler David: Wechsler Κλίμακες Νοημοσύνης για Παιδιά: **ΕΛΛΗΝΙΚΟ WISC-III :ΟΔΗΓΟΣ ΕΞΕΤΑΣΤΗ**, Γεώργας Δ. Δ., Παρασκευόπουλος Ν.Ι., Μπεζεβέγκης Γ.Η. και Ν.Δ. Γιαννιτσάς Δ.Ν. (Υπεύθυνοι Ελληνικής Έκδοσης). Κεντρική διάθεση ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΓΡΑΜΜΑΤΑ, 1997

Winn H. R.M.D., Editor in chief , in **Youmans : Neurological Surgery** ,5th Edition. By SAUNDERS company, 2004

Wolf K. H., Birkholz T., Wellmer J., Blumce I., Pietsch T., and Wiestler D.O. Neurochemical Profile of Glioneuronal Lesions from Patients with Pharmacoresistant Focal Epilepsies. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology Vol 54**, No 5: pp 689-697, 1995

Youmans R. Julian M.D., Ph.D.: **Neurological Surgery**. 2nd Edition, W. B. SAUNDERS Company, 1982

