

ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ I

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ: Ε. ΡΩΜΑ, Π. ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΠΟΥΛΟΥ

Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα: Κλινικές εφαρμογές
Ε. ΓΟΥΣΕΤΗΣ

Ποιότητα ζωής του παιδιού με καρκίνο σε ύφεση
Κ. ΚΑΡΑΜΟΛΕΓΚΟΥ

Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας:
Χρειάζεται φαρμακευτική θεραπεία;
Π. ΠΕΡΒΑΝΙΔΟΥ

Επιπτώσεις της επιληψίας στη μάθηση και τη συμπεριφορά
Α. ΓΚΙΚΑ

ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΑ ΒΛΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΑ: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Ε. Γουσέτης: Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MBK) είναι κύτταρα ινοβλαστικής μορφολογίας, που παράγονται στο εργαστήριο, όταν καλλιεργηθεί κατάλληλα μυελός των οστών. Πιθανώς, το *in vivo* κύτταρο καταγωγής τους είναι το περιαγγειακό κύτταρο (pericyte) των τριχοειδικών αγγείων. Ο όρος βλαστοκύτταρα αποδίδει περισσότερο τις *in vitro* ιδιότητες των κυττάρων αυτών και λιγότερο τις *in vivo*, αφού δεν παρουσιάζουν την ικανότητα ανάπτυξης και διαφοροποίησης οργάνων διαφορετικής εμβρυϊκής καταγωγής, όταν χορηγηθούν *in vivo*, όπως αυτό συμβαίνει με τα εμβρυονικά βλαστοκύτταρα. Εκτός του μυελού των οστών, πηγή καλλιέργειας των MBK αποτελεί ο λιπώδης ιστός, ο οδοντικός πολφός, η γέλη του Wharton του ομφαλίου λώρου και το αμνιακό υγρό. Στο εργαστήριο παρουσιάζουν υψηλό δυναμικό πολλαπλασιασμού, πολυδυναμία στη διαφοροποίησή τους και καταστολή του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων σε μεικτές λεμφοκυτταρικές καλλιέργειες. Τα MBK *in vivo* επάγουν ανοσοανοχή σε μεταμοσχεύσεις οργάνων και αυτοάνοσα νοσήματα, μειώνουν τη νόσο μοσχεύματος εναντίον ξενιστή (GVHD) στη μεταμόσχευση μυελού των οστών και έχουν

αντιφλεγμονώδη δράση στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Επίσης, σε ανάλογες *in vivo* μελέτες, έχει αποδειχτεί, ότι η τοπική εφαρμογή των MBK σε βλάβη ιστών μεσεγχυματικής προέλευσης (οστά, σύνδεσμοι, χόνδροι) είναι αποτελεσματική στην ανάπλασή τους. Τα τελευταία χρόνια διεξάγονται κλινικές μελέτες συστηματικής κυτταρικής θεραπείας με MBK για τη θεραπεία ανθεκτικής GVHD, της νόσου Crohn και της ατελούς οστεογένεσης. Παράλληλα, τα MBK χρησιμοποιούνται τοπικά στην ιστική επιδιόρθωση ανθρώπινων ιστών μεσεγχυματικής προέλευσης, όπως στην κάλυψη οστικών ελλειμμάτων και στην αποκατάσταση συνδέσμων και τενόντων.

Εισαγωγή

Στο μυελό των οστών διακρίνονται δύο διαφορετικά κυτταρικά συστήματα, το αιμοποιητικό και το σύστημα κυττάρων του στρώματος, τα οποία έχουν κοινή εμβρυϊκή καταγωγή, το μεσόδερμα. Τα κύτταρα του στρώματος, αποτελούμενα κυρίως από λιποκύτταρα, οστικά κύτταρα, κύτταρα του δικτύου και ιστικά μακροφάγα, υποστηρίζουν και ρυθμίζουν, με την παραγωγή κυτοκινών και άλλων παραγόντων, την αιμοποίηση. Όπως όλοι σχεδόν οι ιστοί, έτσι και ο μυελός των οστών αναπληρώνει την απώλεια κυττάρων, που δημιουργείται συνεχώς

από τη γήρανση, καταστροφή και απόπτωση, με την παραγωγή ωρίμων κυττάρων από τα ιστικά (τοπικά) στελεχιαία κύτταρα (ΣΚ). Σε αντίθεση με τα αιμοποιητικά-ΣΚ, όπου η φαινοτυπική ταυτότητα, η κινητική και το δυναμικό διαφοροποίησης τους είναι πολύ καλά μελετημένα, οι γνώσεις μας για τα ΣΚ των κυττάρων του στρώματος, ή όπως έγιναν αργότερα γνωστά ως MBK, περιορίζονταν μέχρι τα τελευταία 5 χρόνια στο ότι αποτελούν κύτταρα με δυναμικό διαφοροποίησης σε κύτταρα μόνο του σκελετικού ιστού. Η αρχική τους περιγραφή σαν CFU-F (Colony-forming-unit-fibroblastic) από τον Friedenstein και τους συνεργάτες του, στηρίχτηκε στην καλλιέργεια αποικιών ινοβλαστικών κυττάρων που παρουσίαζαν προσκολλητική ικανότητα στον πυθμένα του καλλιεργητικού τρυβλίου και αυξημένο πολλαπλασιαστικό δυναμικό χωρίς διαφοροποίηση, ενώ δεν είχαν φαγοκυτταρική ικανότητα. Στο τέλος της δεκαετίας του 80 αναγνωρίστηκε η ικανότητα των CFU-Fs, να μετατρέπονται *in vitro* σε τελικά κύτταρα διαφορετικής σειράς, κοινής όμως εμβρυολογικής καταγωγής (χονδροβλάστες, οστεοβλάστες, μυοκύτταρα, και λιποκύτταρα). Επίσης, την ίδια εποχή έγινε γνωστή μία πολύ σημαντική ιδιότητα των κυττάρων αυτών, η αυξημένη αντίσταση τους στην αναπαραγωγική γήρανση (*in vitro* γήρανση και απόπτωση μετά από έναν περιορισμένο αριθμό διαιρέσεων). Αυτό σημαίνει ότι από ένα μικρό δείγμα μυελού των οστών, μπορεί να παραχθεί ένας πολύ μεγάλος αριθμός κυττάρων χωρίς απώλεια της πολυδυναμίας και της νεότητάς τους.

Το 1999, τα στρωματικά κύτταρα από το μυελό των οστών επαναπροσδιορίζονται ως MBK με ικανότητα διαφοροποίησης σε πολλούς ιστούς μεσεγγυματικής προέλευσης (ορθόδοξη πλαστικότητα) και τονίζονται οι πιθανές εφαρμογές τους στην κυτταρική και γονιδιακή θεραπεία νόσων του μυοσκελετικού συστήματος. Η δημοσίευση αυτή, χωρίς να προσθέσει κάτι καινούριο στην προϋπάρχουσα γνώση, γιορτάστηκε, παραδόξως, από την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα ως το γεγονός της χρονιάς.

Τα επόμενα 5 χρόνια αρκετές μελέτες υποστήριξαν την ύπαρξη τοπικών σωματικών ΣΚ σε διάφορα όργανα με δυναμικό διαφοροποίησης που ήταν ασύμβατο με την εμβρυϊκή τους καταγωγή. Η ιδιότητα αυτή (ανορθόδοξη πλαστικότητα) έγινε πρωτοσέλιδο στα περισσότερα επιστημονικά περιοδικά υψηλού *impact factor* τη διετία 2002-2004 δημιουργώντας προσδοκίες για τη θεραπεία χρόνιων νόσων με «πολυτάλαντα κύτταρα». Την απόλυτη

σχεδόν πλαστικότητα φέρεται να εμφανίζουν μη-αιμοποιητικά κύτταρα απομονωμένα από το μυελό των οστών τα οποία λίγο-πολύ παρουσιάστηκαν με δυναμικό ολοδύναμων εμβρυονικών κυττάρων, αφού έδιναν γένεση σε όλους σχεδόν τους ιστούς, όταν χορηγούνταν συστηματικά σε ακτινοβολημένα πειραματόζωα. Τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν *in vitro* την τυπική φαινοτυπική και μορφολογική εικόνα MBK, έχουν μεγάλο έως απερίοριστο δυναμικό πολλαπλασιασμού και χαρακτηρίζονται από δυναμικό διαφοροποίησης σε κύτταρα μεσοδερματικής, νευροεξωδερμικής και ενδοδερμικής προέλευσης. Σημαντικό εύρημα μιας τελευταίας μελέτης είναι ότι τέτοια κύτταρα εκφράζουν τους μεταγραφικούς παράγοντες Oct-4 και Rex-1 οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της πολυδυναμίας των εμβρυονικών κυττάρων. Κύτταρα με ανάλογη *in vitro* συμπεριφορά απομονώθηκαν και από τον ανθρώπινο μυελό των οστών. Ο κυτταρικός πληθυσμός έχει χαρακτηριστικά των MBK και υπό κατάλληλες συνθήκες καλλιέργειας διαφοροποιείται σε ιστούς μεσοδερματικής και ενδοδερμικής καταγωγής. Γρήγορα όμως αποδείχτηκε ότι όλες αυτές οι μελέτες ανέδειξαν ιδιότητες γνωστών κυττάρων κάτω από συγκεκριμένες *in vivo* ή *in vitro* πειραματικές συνθήκες, που απέχουν πολύ από το φυσιολογικό περιβάλλον ενός πολυσύνθετου οργανισμού, στον οποίο τα συγκεκριμένα κύτταρα αποκτούν διάφορους ρόλους με σκοπό τη διατήρηση της ομοιόστασης ενός ή και περισσότερων οργάνων. Τα MBK, για παράδειγμα, μπορούν να πολλαπλασιαστούν απερίοριστα στην καλλιέργεια ενώ *in vivo* δε διαιρούνται παρά μόνο στην περίπτωση ιστικής φθοράς ή βλάβης. Η αναντιστοιχία πειραματικών και φυσιολογικών δεδομένων κάνει επιτακτική τη διερεύνηση των φυσιολογικών μηχανισμών, που καθορίζουν το αν και κάτω από ποιες συνθήκες συγκεκριμένα σωματικά κύτταρα αποκτούν ικανότητες εμβρυϊκών ή και εμβρυονικών ακόμα βλαστοκυττάρων, πριν τη χρησιμοποίηση τέτοιων κυττάρων στην κλινική πράξη.

Στη σκιά της πλαστικότητας, τουλάχιστον αρχικά, έμεινε η ικανότητα των MBK να μειώνουν *in vitro* την αλλοαντιδραστικότητα, ιδιότητα που επιβεβαιώθηκε πρόσφατα και *in vivo* σε μελέτες με ζωικά μοντέλα αλλά και σε πιλοτικές μελέτες με ασθενείς. Επίσης, ιδιαίτερη σημασία έχει η κυτταρική θεραπεία με καλλιεργημένα MBK σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με ζητούμενα την επαγωγή ανοσοανοχής και τη μείωση της αλλοαντιδραστικότητας, η οποία βρίσκεται υπό κλινική δοκιμή σε αρκετά κέντρα της

Ευρώπης και Αμερικής και φαντάζει η πιο ρεαλιστική κλινική εφαρμογή των ιδιοτήτων των MBK.

Φαινοτυπική ταυτότητα των MBK

Οι προσπάθειες των τελευταίων 5 χρόνων για την αναγνώριση κυττάρων του στρώματος με μεταμοσχευτικό δυναμικό εστιάστηκαν στην ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων (MA) ειδικών για τα διάφορα εξελικτικά στάδια των κυττάρων του στρώματος. Αν και μέχρι τώρα δεν έχει βρεθεί MA με το οποίο να είναι δυνατή η απομόνωση ενός «καθαρού» κυτταρικού πληθυσμού με *in vivo* ιδιότητες πολυδύναμου βλαστοκυττάρου του στρώματος, σημαντική πρόοδος επιτεύχθηκε με την αναγνώριση MA που αναγνωρίζουν κλωνογενή στρωματικά κύτταρα και εντοπίζουν την ανατομική θέση τους. Τα πιο σημαντικά, ίσως, MA είναι το Stro-1, το anti-NGFR (nerve growth factor receptor) και το SH2 τα οποία σε ιστολογικές τομές μυελού των οστών χαρακτηρίζουν κυρίως περιαγγειακά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά στο αρτηριακό και τριχοειδικό σκέλος του αγγειακού δικτύου εκφράζουν επίσης την πρωτεΐνη ακτίνη των λείων μυϊκών κυττάρων (SMA). Πρόκειται για μυοκύτταρα που μαζί με τα ενδοθηλιακά συνθέτουν το τοίχωμα των αρτηριδίων και των τριχοειδών. Χρησιμοποιώντας αυτά τα MA και τη μέθοδο του ανοσομαγνητικού διαχωρισμού είναι δυνατός ο εμπλουτισμός ενός δείγματος μυελού των οστών σε κύτταρα που στη συνέχεια όταν καλλιεργηθούν δίνουν γένεση σε MBK.

Τα καλλιεργημένα MBK εκφράζουν επιφανειακά αντιγόνα προσκολλητικών μορίων (CD29, CD44, CD105, CD106) και δεν εκφράζουν αντιγόνα των αιμοποιητικών και ενδοθηλιακών κυττάρων όπως CD45, CD34, CD133, CD31. Επίσης, δεν εκφράζουν HLA-DR αντιγόνα, κάτι που τα κάνει μη-αναγνωρίσιμα από το ανοσοποιητικό σύστημα. Η ιδιότητα αυτή έχει μεγάλη σημασία γιατί έτσι δεν είναι απαραίτητο τα MBK που θα δοθούν στο λήπτη να προέρχονται από HLA-ιστοσυμβατό δότη.

In vitro πολλαπλασιασμός των MBK

Εκτός του μυελού των οστών, ο οποίος αποτελεί την κλασσική πηγή απομόνωσης των πολυδύναμων MBK, το λίπος, ο πλακούντας και η τροφοβλάστη αποτελούν εξίσου άριστες πηγές απομόνωσης αυτών των κυττάρων. Το ομφαλοπλακουντιακό και το περιφερικό αίμα, παρά τη δημοσίευση επιτυχημένων προσπαθειών απομόνωσης και πολλαπλασιασμού MBK11, φαίνεται ότι δεν περιέχουν ικανό αριθμό τέτοιων κυττάρων ώστε

να χρησιμοποιηθούν για την απομόνωση και τον πολλαπλασιασμό τους. Η κλασσική μέθοδος *in vitro* πολλαπλασιασμού είναι η καλλιέργεια μονοπύρηνων κυττάρων μυελού των οστών (5X10⁶ μονοπύρηνων/ml) σε καλλιεργητικό υλικό MEM εμπλουτισμένο με ορό εμβρύου βοός (FCS) σε συγκέντρωση 10%. Τελευταία, έχει υποστηριχθεί ότι μπορεί αντί για FCS να χρησιμοποιηθεί αυτόλογος ανθρώπινος ορός με την ίδια αποτελεσματικότητα. Τα πρώτα MBK στην καλλιέργεια γίνονται ορατά βάσει της προσκολλητικής τους ικανότητας και της ινοβλαστικής μορφολογίας 48 ώρες μετά τη έναρξη της καλλιέργειας. Στο χρονικό αυτό σημείο αφαιρούνται τα υπόλοιπα κύτταρα με το υπερκείμενο και συνεχίζεται η καλλιέργεια αφού προστεθεί MEM και ορός. Στη συνέχεια, όταν το έδαφος της φλάσκας (25cm²) έχει καλυφθεί σε ποσοστό 75% από MBK (περίπου σε 10 ημέρες), αποκολλώνται τα κύτταρα με τη βοήθεια θρυψίνης και ανακαλλιεργούνται σε καινούριες φλάσκες (500-1000 κύτταρα/cm²). Από το χρονικό σημείο της πρώτης ανακαλλιέργειας αρχίζει ο εκθετικός πολλαπλασιασμός των κυττάρων έτσι ώστε σε 40 ημέρες περίπου να έχουν τα κύτταρα ανακαλλιεργηθεί 10-12 φορές. Συνήθως, από ένα δείγμα 20-30ml φυσιολογικού μυελού μετά την 3η ανακαλλιέργεια συλλέγονται 5X10⁷-1X10⁸ MBK.

Μεταμόσχευση και μεταμοσχευσιμότητα των MBK

Η εύκολη απομόνωση από το μυελό των οστών και κυρίως η δυνατότητα του εξωσωματικού πολλαπλασιασμού των MBK, άνοιξαν νέες προοπτικές στη θεραπεία νόσων που συνδέονται με κυτταρική απώλεια και αδυναμία φυσιολογικής αναπλήρωσής της. Το σκεπτικό μιας τέτοιας θεραπείας βασίζεται στην ανάπλαση οργάνων ή ιστών με τη χορήγηση, τοπική ή συστηματική, κυττάρων που παρουσιάζουν *in vivo* ικανότητες ιστικών ΣΚ. Βασιζόμενοι στην ορθόδοξη και ανορθόδοξη πλαστικότητα των MBK πολλοί ερευνητές, ανέπτυξαν σε πειραματόζωα μοντέλα κυτταρικής μεταμόσχευσης-θεραπείας διαφόρων ιστών, μερικά από τα οποία μεταφέρθηκαν, πρόωρα ίσως, και στον άνθρωπο. Με δεδομένο ότι η φυσιολογική ανατομική θέση των κυττάρων αυτών είναι ο μυελός των οστών, το πρώτο ερώτημα που τέθηκε, ήδη από τη δεκαετία του 80, ήταν κατά πόσο στη μεταμόσχευση μυελού των οστών επιτυγχάνεται εγκατάσταση και αναγέννηση των κυττάρων του στρώματος του δότη. Αν και αρχικά υπήρξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, πρόσφατα δεδομένα υποστηρί-

ζουν ότι το στρώμα στη μεταμόσχευση μυελού των οστών παραμένει του λήπτη. Παρά τη μικρού βαθμού (1-2%) ανίχνευση στρωματικών κυττάρων του δότη στην αναγέννηση του μυελού των οστών σε παιδιά με ατελή οστεογένεση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών, αναφέρθηκε παροδική κλινική βελτίωση η οποία στη συνέχεια σταθεροποιήθηκε με την έγχυση καλλιεργημένων MBK του δότη. Εγκατάσταση στρωματικών κυττάρων του δότη σε ποσοστό $>2\%$ δεν παρατηρήθηκε ούτε μετά από την έγχυση $5 \times 10^6/\text{kg}$ καλλιεργημένων MBK. Οστικές βιοψίες απέδειξαν, επίσης, ότι μόνο ένα ποσοστό 1-2% οστεοβλαστών ήταν του δότη. Η ερμηνεία που δόθηκε από τους υπεύθυνους της μελέτης ήταν, ότι η μικρού βαθμού εγκατάσταση των MBK του δότη είναι αρκετή για την κλινική βελτίωση και ότι πιθανώς μεγαλύτερες δόσεις τέτοιων κυττάρων θα οδηγούν σε πλήρη χίμαιρα δότη στο στρώμα του μυελού των οστών. Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί, ότι εγκατάσταση και αναγέννηση ιστών του μυοσκελετικού συστήματος με κύτταρα δότη, μετά από συστηματική χορήγηση μεγάλων δόσεων MBK, δεν έχει αποδειχτεί σε κανένα *in vivo* πειραματικό μοντέλο. Ποσοστά ανίχνευσης κυττάρων του δότη $<2\%$ αποτελούν μάλλον ένδειξη επιβίωσης των εγχυόμενων κυττάρων και όχι εγκατάστασης. Εκτιμώντας κριτικά τα μέχρι τώρα αποτελέσματα, φαίνεται ότι τα MBK δε χρησιμοποιούν τη συστηματική κυκλοφορία για να φθάσουν σε όργανα στόχους, όπως άλλωστε κάτι τέτοιο δε συμβαίνει και στην ανάπτυξη - αύξηση του μυοσκελετικού συστήματος. Αν υπάρχουν άλλοι, ανεξάρτητοι από τη συστηματική κυκλοφορία, δρόμοι, δια μέσου των οποίων στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών μπορούν να μεταναστεύσουν σε άλλα όργανα είναι μέχρι σήμερα άγνωστο.

Πολλές προκλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας μοντέλα πειραματοζώων έπεισαν για την αποτελεσματικότητα της αντιμετώπισης διαφόρων ορθοπαιδικών προβλημάτων με αυτόλογα εξωσωματικά εκπτυγμένα MBK. Τα κύτταρα χρησιμοποιήθηκαν τοπικά με στόχο την αναγέννηση διαφόρων ιστών του μυοσκελετικού συστήματος. Έτσι, το 2001 ξεκίνησαν κλινικές μελέτες με στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας τοπικής κυτταρικής θεραπείας μεγάλων οστικών ελλειμμάτων με αυτόλογα MBK. Από τα πρώτα αποτελέσματα, φάνηκε ότι τα κύτταρα εγκαθίστανται και καλύπτουν τα οστικά ελλείμματα σε γρήγορο χρονικό διάστημα χωρίς να παρουσιάζουν επιπλοκές. Η συγκεκριμένη μέθοδος αποκτά μεγάλη σημασία αν

σκεφτεί κανείς, ότι πολλές νόσοι και ατυχήματα προκαλούν καταστροφή μεγάλων οστών, αρθρώσεων και μυών που κατά κανόνα είναι ανατομικά εύκολα προσπελάσιμα για την ασφαλή χορήγηση κυττάρων. Σε αντίθεση με τις κλινικές εφαρμογές που αξιοποιούν την «ορθόδοξη» πλαστικότητα των MBK, η κλινική αξιοποίηση της «ανορθόδοξης» πλαστικότητας τους φαίνεται ότι παρουσιάζει δυσκολίες. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα εγχειρήματα ερευνητών να αποκαταστήσουν τη μυοκαρδιακή νέκρωση μετά από έμφραγμα με τοπική έγχυση στρωματικών κυττάρων. Βασισμένοι σε αποτελέσματα χορήγησης τέτοιων κυττάρων σε πειραματόζωα, προχώρησαν σε έγχυση αυτόλογων καλλιεργημένων κυττάρων στις νεκρωμένες περιοχές του μυοκαρδίου ασθενών. Τα κύτταρα αυτά απέκτησαν μεν μυοκαρδιακή λειτουργία, δημιούργησαν όμως αρρυθμογενείς εστίες με αποτέλεσμα σημαντικό ποσοστό των ασθενών να καταλήξει παρουσιάζοντας ανθεκτικές αρρυθμίες. Εκτός του μυοκαρδίου, ένας άλλος ιστός, ο νευρικός, με αδυναμία αυτο-αναγέννησης αποτελεί στόχο της κυτταρικής θεραπείας. Εδώ τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα προέρχονται από μελέτες σε πειραματόζωα και περιορίζονται στην επιβεβαίωση *in vitro* δεδομένων ότι τα χορηγούμενα κύτταρα σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις του ΚΝΣ όντως μετατρέπονται σε νευρικά κύτταρα.

Ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες των MBK

Αρχικά, *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι ανθρώπινα καλλιεργημένα MBK αναστέλλουν θεαματικά τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων στη μεικτή λεμφοκυτταρική καλλιέργεια. Η μέσω MBK μείωση της αλλοαντίδρασης επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια με *in vivo* πειράματα όπου παρατηρήθηκε επαγωγή ανοχής σε αλλογενή δερματικά μοσχεύματα όπως και μείωση της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή σε ζωικό μοντέλο μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα MBK επάγουν ανοσοκαταστολή φαίνεται ότι έχουν να κάνουν με την αναστολή έκκρισης διαφόρων ανοσοδιεγερτικών κυτοκινών από τα δενδριτικά, T-βοηθητικά και NK κύτταρα και την ευόδωση των T-ρυθμιστικών κυττάρων. Επακόλουθο της πληθώρας των ευρημάτων που υποστήριζαν τη μείωση της αλλοαντιδραστικότητας με έγχυση καλλιεργημένων MBK, ήταν κλινικές μελέτες φάσης I σε ανθρώπους, όπως και πιλοτικές μελέτες, όπου η έγχυση των MBK έγινε σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με ανθεκτική GVHD στη συμβατική θερα-

πεία. Από 3 δημοσιευμένες μελέτες, μέχρι σήμερα, με περιορισμένο αριθμό ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα· φαίνεται, όμως, ότι τα πρώτα αποτελέσματα δικαιολογούν την περαιτέρω διερεύνηση της αποτελεσματικότητας κυτταρικής θεραπείας με MBK στην πρόληψη και θεραπεία της GVHD σε τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες.

Επίσης, ενθαρρυντικά αποτελέσματα προκύπτουν από τα πρώτα αποτελέσματα πιλοτικής μελέτης στη νόσο Crohn, όπου φαίνεται ότι η κυτταρική θεραπεία με MBK ασκεί αποτελεσματική αντιφλεγμονώδη δράση σε ασθενείς όπου η συμβατική θεραπεία είναι αναποτελεσματική.

Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα είναι σίγουρα η πιο ελκυστική κατηγορία βλαστικών κυττάρων γιατί είναι πιο κοντά στην κλινική από όλα τα άλλα βλαστοκύτταρα. Η αξία τους στην ιστομηχανική για τη διόρθωση-αναγέννηση και κατασκευή μεσεγχυματογενούς προέλευσης ιστών είναι και κλινικά διαπιστωμένη. Μένει, ακόμα, να προσδιοριστεί η χρησιμότητά τους στις μεταμοσχεύσεις και στα αυτοάνοσα νοσήματα μέσω μεγάλων πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων μελετών.

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΕ ΥΦΕΣΗ

Κ. Καραμολέγκου: Η ολιστική προσέγγιση του παιδιού με καρκίνο σε ύφεση είναι η απόδειξη του νικηφόρου αγώνα της ιατρικής για τη θεραπεία του καρκίνου. Όλοι οι αγώνες βέβαια εκτός από τρόπαια έχουν και απώλειες. Γι' αυτό και η σύγχρονη ιατρική έχει ως μέλημα της, τη λεπτομερή αποτύπωση και διεξοδική μελέτη τους διότι με τη γνώση του παρόντος σχεδιάζουμε καλύτερα το μέλλον, ιδιαίτερα όσον αφορά τα παιδιά με καρκίνο, τα οποία σήμερα έχουν τη δυνατότητα να ιαθούν.

Τα νικητήρια τρόπαια, δηλαδή τα αποτελέσματα της θεραπείας στο παιδικό καρκίνο αποτυπώνονται στα ποσοστά της 5ετούς επιβίωσης τα οποία σήμερα υπερβαίνουν το 80%.

Στη προσπάθεια να «κατανοήσουμε αυτό το θαύμα» για την εξέλιξη της επιβίωσης από τον παιδικό καρκίνο, πρέπει να κάνουμε μία σύντομη αναδρομή στη πρώτα χρόνια της παιδιατρικής ογκολογίας. Από το 1970, οι παιδιατρικές ογκολογικές ομάδες αρχίζουν να χρησιμοποιούν συνδυασμούς χημειοθεραπευτικών φαρμάκων σε πρωτόκολλα παράλληλα με σημαντικές τροποποιήσεις στη χρήση της ακτινοθεραπείας οι οποίες αφορούσαν

τη μείωση της δόσης ακτινοβολήσης αλλά και τον περιορισμό της χρήσης της στη θεραπεία της λευχαιμίας. Οι επιλογές αυτές συνδυάστηκαν και με άλλα μέσα όπως μεταγγίσεις παραγώγων αίματος αντιβιοτικά και νοσηλεία σε ειδικές ογκολογικές μονάδες. Το αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η θεαματική αύξηση των ποσοστών επιβίωσης, η οποία αποτυπώνεται με τη διαχρονική καταγραφή τους στα διαγράμματα 1 και 2.

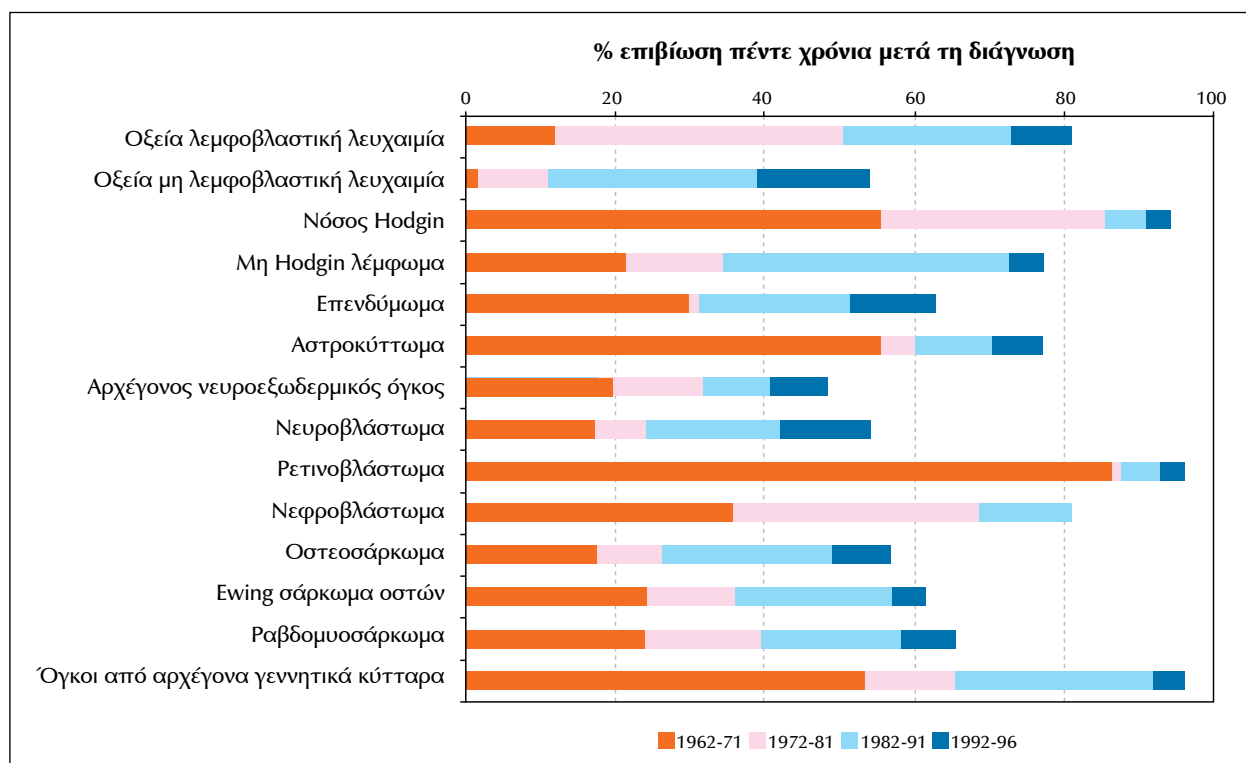
Έτσι επετεύχθη ο κύριος ΣΤΟΧΟΣ για τη θεραπεία των παιδιών με νεοπλασματική νόσο, που είναι η ΖΩΗ και η ίαση από τη νόσο.

Η μεγάλη όμως αύξηση του αριθμού των επιβιωσάντων, που στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ανέρχονται στους 270.000 και η παρακολούθησή τους, διαμόρφωσε τεράστιο όγκο πληροφοριών για τη σωματική και την ψυχοκοινωνική τους υγεία. Η αξιοποίηση τους επιβάλλει σήμερα την ολιστική προσέγγιση, με στόχο την ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΖΩΗΣ όλων αυτών οι οποίοι διεκδικούν τη ζωή τους ισότιμα και με δεδομένο ότι η αναλογία τους στον πληθυσμό σήμερα είναι 1 ανά 640 ενήλικες για τις ηλικίες 20-39 χρόνων και θα αυξάνει συνεχώς.

Η καταγραφή και αξιολόγηση των απώτερων επιπλοκών από τη νόσο και τη θεραπεία της αλλά και της ποιότητας ζωής των παιδιών, των εφήβων ή των ενηλίκων μετά από παιδικό καρκίνο σε ύφεση, έγινε συστηματικά και αποτυπώθηκε στη μελέτη "Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)". Αφορούν στοιχεία σχετικά με τη φυσική και ψυχολογική κατάσταση τους αλλά και τις όποιες κοινωνικές δυσκολίες. Επίσης στις μελέτες περιγράφεται η διάσταση της ποιότητας της ζωής τη σχετιζόμενη με την υγεία, πληροφορία με ιδιαίτερη αξία.

Η βαρύτητα και ο χρόνος εκδήλωσης αυτών των απώτερων επιπλοκών διαφέρει στα διάφορα νοσήματα, με αυξημένη τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε παιδιά που επιβιώνουν μετά από όγκο εγκεφάλου. Όμως και τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς φαίνεται ότι καθορίζουν σε σημαντικό βαθμό την εμφάνισή τους. Οι απώτερες επιπλοκές αφορούν τα 2/3 των επιβιωσάντων, οι οποίοι θα εμφανίσουν μία τουλάχιστον επιπλοκή ανεξαρτήτως βαρύτητας, σχετιζόμενη με τη νόσο ή τη θεραπεία. Όμως μόνο το 1/4 είναι επικίνδυνες για τη ζωή. Αυτές είναι οι παράπλευρες απώλειες της μάχης.

Οι διάφορες εργασίες αξιολογούν τα δεδομένα τους και οι ερευνητές ταξινομούν τις οδηγίες για την παρακολούθηση των παιδιών που επιβιώνουν, στις εξής ομάδες:



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. Διαχρονική εξέλιξη της επιβίωσης στον παιδικό καρκίνο.

- 1) Παρακολούθηση της αύξησης και της ανάπτυξης των παιδιών
- 2) Παρακολούθηση των μαθησιακών δεξιοτήτων και άλλων νευροαναπτυξιακών προβλημάτων
- 3) Παρακολούθηση της γονιμότητας ή άλλων ενδοκρινολογικών διαταραχών
- 4) Παρακολούθηση της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων,
- 5) Παρακολούθηση για την πιθανότητα εμφάνισης δεύτερης κακοήθειας.

Αύξηση και ανάπτυξη

Η ακτινοθεραπεία του εγκεφάλου είναι η κύρια αιτία των προβλημάτων που παρατηρούνται στην αύξηση και την ανάπτυξη. Αφορούν κυρίως ασθενείς με όγκο εγκεφάλου και μικρές ομάδες ασθενών με λευχαιμία.

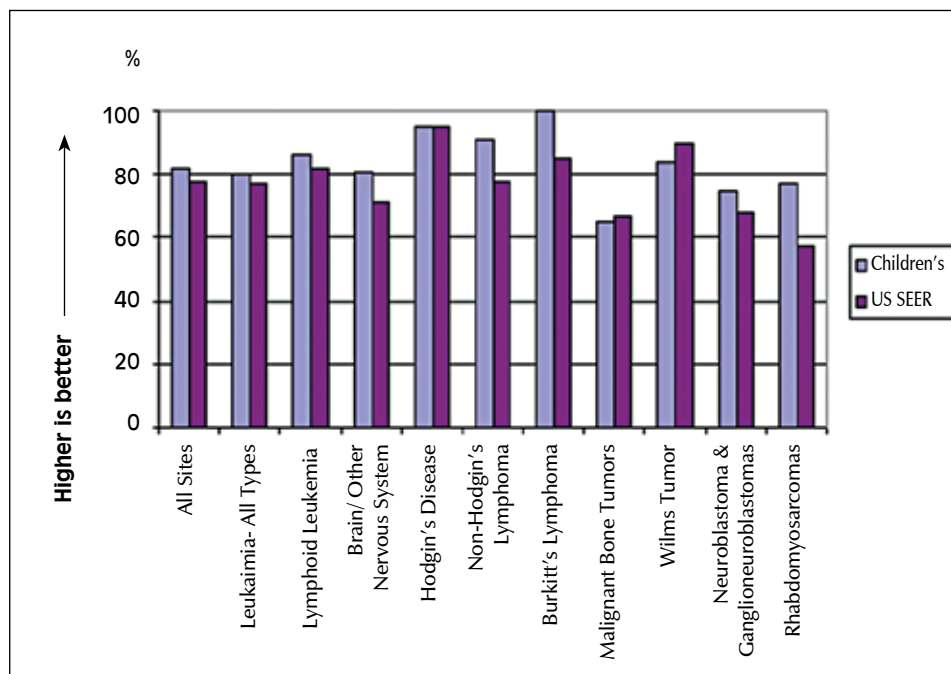
Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται με συστηματική καταγραφή των σωματομετρικών τους στοιχείων (Βάρος σώματος, Ύψος, Δείκτης μάζας σώματος). Επίσης, πρέπει να γίνεται μελέτη των βιοχημικών δεικτών του μεταβολικού συνδρόμου και να υπάρχει στενή συνεργασία σχετικά με τη διατροφική συμπεριφορά, τις διατροφικές ανάγκες και ανάλογη συστηματική καθοδήγηση.

Σοβαρή καθυστέρηση της ανάπτυξης, δηλαδή ύψος < 5η εκατοστιαία θέση, παρατηρείται σε 30-35% των ασθενών με όγκο εγκεφάλου και μόνο σε 10-15% σε ομάδα ασθενών με λευχαιμία. Σχετίζεται κυρίως με έλλειψη αυξητικής ορμόνης. Για το μέλλον η ομάδα αυτή συνεχώς θα μειώνεται, διότι η ακτινοβολία του κρανίου έχει περιορισθεί πολύ στη θεραπεία της λευχαιμίας. Ο κίνδυνος εμφάνισης σχετίζεται με την ηλικία ακτινοβολήσης (< 8 χρόνων), ενώ η θεραπεία με χορήγηση αυξητικής ορμόνης πριν τη σύγκλιση των επιφύσεων είναι αποτελεσματική, εκτός από τα περιστατικά στα οποία έχει ακτινοβοληθεί η σπονδυλική στήλη.

Η παχυσαρκία είναι μία από τις σοβαρές απώτερες επιπλοκές και οι παράγοντες κινδύνου είναι:

- 1) Η ύπαρξη παχυσαρκίας στη διάγνωση. Αυξάνει κατά 9.2 φορές την πιθανότητα να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα ως ενήλικα άτομα
- 2) Η ηλικία διάγνωσης < 6 χρόνων
- 3) Το άρρεν φύλο.

Ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο επιδρά η ακτινοβολία και προκαλείται η παχυσαρκία είναι η μείωση της ευαισθησίας του υποθαλάμου στη δράση της λεπτίνης (εικόνα 1). Βέβαια ο ρόλος του υποθαλάμου στην ενεργειακή ισορροπία είναι

**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2.**

Διαχρονική εξέλιξη 5ετούς επιβίωσης παιδιών-ενηλίκων, διάγνωση 1998-2003, SEER.

ευρύτερος και αυτό φαίνεται σε ασθενείς με όγκο εγκεφάλου (κραιοφαρυγγίωμα) στους οποίους απαντάται η υποθαλαμική παχυσαρκία, η οποία είναι ανθεκτική παχυσαρκία με σοβαρές δυσκολίες στη αντιμετώπιση της.

Σημαντική λοιπόν είναι η έγκαιρη εντόπιση των ομάδων υψηλού κινδύνου από τη διάγνωση, με στόχο την πρόληψη της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου. Και τα δύο αντανakλούν στην ποιότητα ζωής αλλά και στην κατάσταση της «νέας» υγείας.

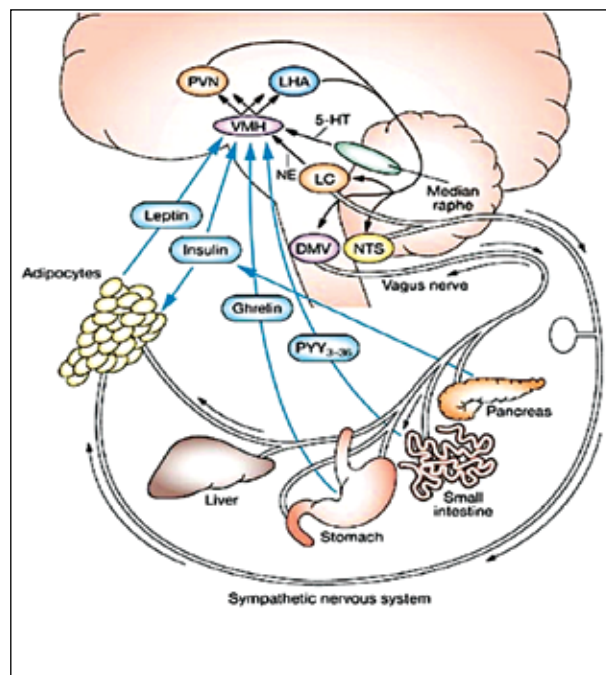
Μαθησιακές δεξιότητες και νευροαναπτυξιακά προβλήματα

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση τους είναι:

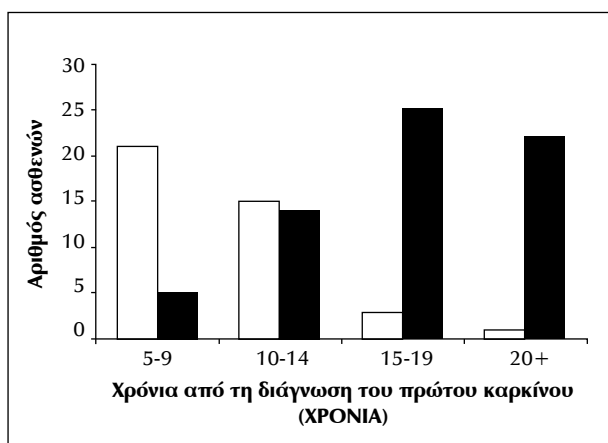
- 1) Η δόση της ακτινοβολίας
- 2) Η ηλικία κατά τη θεραπεία
- 3) Ο συνδυασμός ακτινοβολίας κrania και συστηματικής ή ενδοραχιαίας χημειοθεραπείας
- 4) Το θήλυ φύλο

Η εμφάνιση των νευροαναπτυξιακών προβλημάτων σχετίζεται με την έκταση και τη θέση των βλαβών στη λευκή ουσία.

Ανεξάρτητος αλλά σημαντικός παράγων είναι η παρατεταμένη απουσία των παιδιών από τη παρακολούθηση μαθημάτων στο σχολείο. Στην Ελλάδα υπάρχει δυνατότητα διδασκαλίας κατ'

**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Η πολυπλοκότητα της υποθαλαμικής παχυσαρκίας.

οίκον και λειτουργούν οργανωμένες σχολικές δομές (νηπιαγωγείο, δημοτικό σχολείο, γυμνάσιο, λύκειο) στους χώρους νοσηλείας των παιδιατρικών ογκολογικών μονάδων.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3. Εμφάνιση πρωτοπαθούς όγκου ΚΝΣ ως δεύτερη κακοήθεια (λευκή στήλη = γλοιώμα, μαύρη στήλη = μηνιγγίωμα).

Τα πλέον σοβαρά μαθησιακά προβλήματα εμφανίζουν, όπως είναι αναμενόμενο τα παιδιά με όγκο εγκεφάλου, και ιδιαίτερα αυτά που ακτινοβολήθηκαν σε ηλικία μικρότερη των 5 χρόνων. Εμφανίζουν δυσκολίες απόκτησης νέων ικανοτήτων ή πληροφοριών παρά απώλεια δεξιοτήτων και γνώσεων.

Πρέπει λοιπόν τα παιδιά που έχουν κίνδυνο για την εμφάνιση μαθησιακών προβλημάτων να υποβάλλονται σε βασική νευροαναπτυξιακή εκτίμηση η οποία να επαναλαμβάνεται όταν υπάρχει κλινική ένδειξη αλλά και σε κάθε αλλαγή σχολικής βαθμίδας.

Παρακολούθηση της γονιμότητας - Άλλα ενδοκρινολογικά προβλήματα

Η παρακολούθηση του σταδίου ενήβωσης είναι σημαντικό στοιχείο στη παρακολούθηση του παιδιού με καρκίνο σε ύφεση, όπως εξάλλου και σε κάθε έφηβο/η.

Προβλήματα στη λειτουργία των γονάδων (όρχεις, ωθήκες) προκαλεί η χημειοθεραπεία (κυκλοφωσφαμίδη, βουσουλφάνη, καρμουςτίνη, προκαρβαζίνη, αραυστίνη) και η ακτινοβολία.

Τα αγόρια μπορεί να έχουν φυσιολογική διαδικασία ενήβωσης χωρίς όμως να είναι εξασφαλισμένη η γονιμότητά τους, διότι η λειτουργία των κυττάρων Sertoli (παραγωγή σπερματοζωαρίων) επηρεάζεται σε μικρότερες δόσεις φαρμάκων συγκριτικά με τα κύτταρα Leydig (παραγωγή τεστοστερόνης).

Τα προεφηβικά κορίτσια και οι έφηβες σπανιότερα θα εμφανίσουν πρόβλημα στη γονιμότητα

διότι τα ωοθυλάκια αυξάνονται συνεχώς.

Σημαντική είναι και η παρακολούθηση της θυρεοειδικής λειτουργίας, η οποία συχνά επηρεάζεται και η ρύθμιση της συμβάλλει στην συνολική ανάπτυξη και αύξηση.

Λειτουργία ζωτικών οργάνων

Η καρδιακή και η πνευμονική λειτουργία πρέπει παρακολουθείται συστηματικά σε κάθε παιδί που έχει επιβιώσει.

Η χρήση καρδιοτοξικών φαρμάκων, όπως οι ανθρακυκλίνες, είναι απαραίτητη στη θεραπεία, όμως η μείωση της δόσης τους έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση των επιπλοκών. Βέβαια η παρακολούθηση των ατόμων αυτών θα πρέπει να συνεχίσει να γίνεται με φυσική εξέταση και υπερηχοκαρδιογράφημα μετά το τέλος της θεραπείας, κάθε χρόνο για 2 χρόνια και μετά ανά διετία. Δίδεται οδηγία για καρδιολογική παρακολούθηση στην ενήλικη ζωή και ειδικότερα κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, ενώ συνιστάται η καισαρική τομή.

Παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση προβλημάτων στη πνευμονική λειτουργία είναι: υποκείμενη πνευμονοπάθεια, έκθεση σε λοιμώξεις και βέβαια φάρμακα όπως η Μπλεομυκίνη, η Καρμουςτίνη και η Λομουςτίνη.

Όταν ο παιδίατρος ασχολείται με την υγεία του αναπνευστικού συστήματος όλων των παιδιών κύριος στόχος του είναι η αγωγή υγείας για την αποφυγή του καπνίσματος.

Για τα άτομα που επιβιώνουν η δημιουργία κατάλληλου lifestyle είναι σημαντική, ιδιαίτερα για το κάπνισμα ενεργητικό ή παθητικό. Αγωγή υγείας στις μικρές ηλικίες είναι πλέον αποτελεσματική ιδιαίτερα στο πληθυσμό των επιβιωσάντων.

Εμφάνιση δεύτερης κακοήθειας

Οι επιβιώσαντες από παιδικό καρκίνο έχουν 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση δεύτερης κακοήθειας σχετικά με το γενικό πληθυσμό (διάγραμμα 3). Η επίπτωση και το είδος σχετίζεται με το είδος της προηγούμενης θεραπείας και την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης.

Πρωτοπαθή νεοπλασμάτα του ΚΝΣ έχουν περιγραφεί μετά από παιδική λευχαιμία και όγκους εγκεφάλου με καίρια αλλά και κύρια προδιάθεση την αυξημένη ευαισθησία του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου στη ακτινοθεραπεία.

Σπανιότερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης δεύτερων αιματολογικών κακοηθειών, όπως το Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

Απαραίτητη λοιπόν η ετήσια παρακολούθηση με γενική αίματος, η ετήσια φυσική εξέταση και ειδικότερα του δέρματος και των μαλακών μορίων της περιοχής η οποία έχει ακτινοβοληθεί.

Ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με τη υγεία

Η Υγεία κατά WHO ορίζεται πολυπαραγοντικά και ενσωματώνει υποκειμενικά και αντικειμενικά δεδομένα που αφορούν την κοινωνική, φυσική και συναισθηματική λειτουργικότητα του παιδιού και της οικογένειάς του.

Τα δεδομένα της καταγραφής των στοιχείων με τα οποία εκφράζεται η ποιότητα ζωής η σχετιζόμενη με τη Υγεία (Health Quality of Life) των παιδιών με καρκίνο σε ύφεση αποτελούν απαραίτητο στοιχείο αλλά και εργαλείο για τη φροντίδα τους.

Οι πληροφορίες αναφέρονται:

- 1) Στις δραστηριότητες των παιδιών
- 2) Στις σχέσεις με τα μέλη της οικογένειάς τους και τους συνομηλίκους τους
- 3) Στην ψυχική τους διάθεση και τα συναισθήματα τους
- 4) Σε λειτουργίες όπως η ακοή, η ομιλία, η όραση, και
- 5) Στις προσδοκίες τους για τη ζωή.

Η ισορροπία μεταξύ λειτουργιών και δυσλειτουργιών εκφράζεται στις πληροφορίες που αναφέρονται ανωτέρω και έτσι καθορίζεται η ποιότητα της ζωής.

Η ανάγκη για οργανωμένη αποτύπωση των πληροφοριών αυτών οδήγησε στη δημιουργία ειδικών ερωτηματολογίων. Η συμπλήρωση τους γίνεται από το ίδιο το παιδί ή τον έφηβο που η νόσος του είναι σε ύφεση, από τους γονείς, τους εκπαιδευτικούς, τους λειτουργούς υγείας. Τα στοιχεία από την εφαρμογή ενός δοκιμασμένου ερωτηματολογίου (Minneapolis-Manchester Quality of Life Form), το οποίο αφορά παιδιά ηλικίας 8-12 χρόνων και είναι αυτοσυμπληρούμενο συνοψίζονται στα εξής:

- A) Παιδιά εκτός θεραπείας αναφέρουν υψηλότερους, στο σύνολο, δείκτες ποιότητας ζωής, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και μάλιστα με στατιστική σημαντικότητα,
- B) Αυτά είναι κυρίως παιδιά τα οποία έπασχαν από συμπαγή όγκο εκτός Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και η νόσος διεγνώσθη όταν ήταν μεγαλύτερα των 6 χρόνων
- Γ) Η φυσική δραστηριότητα και οι προσδοκίες τους για τη ζωή δεν διέφεραν
- Δ) Τα παιδιά με καρκίνο σε ύφεση είχαν «καλύτερη ψυχολογία» από τους μάρτυρες

Ε) Τα κορίτσια ανέφεραν περιορισμένη φυσική δραστηριότητα

Η εξαιρετική ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την υγεία δικαιολογείται πιθανόν από προσαρμογή της άποψης συνολικά για τη ζωή μετά από την εμπειρία μιας επικίνδυνης κατάστασης. Έτσι τα παιδιά βλέπουν με μεγαλύτερη ικανοποίηση τη ζωή τους συγκρίνοντας την με την περίοδο της ασθένειας. Όμως φαίνεται ότι σημαντική είναι η συνεισφορά της αυξημένης φροντίδας που παρέχουν οι γονείς, η οποία τελικά συμβάλλει στην ψυχολογική τους προσαρμογή.

Ακόμη και αν τα παιδιά αυτά έχουν κάποιου βαθμού δυσκολίες που τους περιορίζουν την ικανότητα να αναλάβουν φυσιολογική παραγωγική δράση, γνωρίζοντας αυτές τις κοινωνικές, συναισθηματικές δυσκολίες και τη δυσκολία της ανάληψης ρόλων η οποία μπορεί να παρατείνεται και πολλές φορές είναι ανεξάρτητη της κλινικής κατάστασης, πρέπει να γίνεται παρέμβαση με στόχο την άμβλυνση των επιπτώσεων στην ποιότητα της ζωής τους.

Ο ρόλος του παιδιάτρου

Η παρακολούθηση των παιδιών, των εφήβων και ίσως στη μεταβατική περίοδο και των νεαρών ενηλίκων πρέπει να γίνεται σε βασικό επίπεδο από το ογκολογικό κέντρο στο οποίο υπάρχει το ιστορικό. Τα στοιχεία όμως από τη βιβλιογραφία δείχνουν ότι ο ρόλος του παιδιάτρου είναι πολύ σημαντικός και θα πρέπει να ενισχυθεί περαιτέρω.

Η παροχή φροντίδας-παρακολούθησης των παιδιών που έχουν τελειώσει τη θεραπεία τους και η νόσος είναι σε ύφεση, μακριά από το νοσοκομείο, φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα. Ο παιδίατρος αντιμετωπίζει το παιδί με καρκίνο σε ύφεση στο πλαίσιο της οικογένειας και έτσι υποστηρίζει παράλληλα τους γονείς και τα αδέρφια. Η παροχή αυτής της φροντίδας μέσα στα πλαίσια της γενικής παιδιατρικής πρακτικής, δεν αφορά τη νόσο αλλά κάποια απώτερα αποτελέσματα της νόσου και της θεραπείας. Έτσι η παροχή της από το γενικό παιδίατρο την καθιστά πιο αποτελεσματική γιατί θα έχει τα χαρακτηριστικά της ολιστικής φροντίδας ΚΑΘΕ παιδιού. Η απαραίτητη λοιπόν τακτική κλινική παρακολούθηση των παιδιών με καρκίνο σε ύφεση είναι η ολοκληρωμένη γενική παιδιατρική παρακολούθηση.

Βέβαια η συνεργασία και καθοδήγηση από το ογκολογικό κέντρο είναι απαραίτητη έτσι ώστε η παρακολούθηση να είναι προσανατολισμένη και με βάση τον κίνδυνο εμφάνισης πιθανών επιπλοκών.

Είναι απαραίτητο να συνοδεύει κάθε παιδί ένα περιεκτικό σύντομο ιστορικό.

Η συνεχής επικοινωνία μεταξύ του παιδιατρικού ογκολογικού κέντρου και του παιδίατρου της πρωτοβάθμιας φροντίδας, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την παροχή υψηλής ποιότητας φροντίδας στον ευαίσθητο πληθυσμό των παιδιών με καρκίνο σε ύφεση, για την επίτευξη καλύτερης υγείας και υψηλότερου επιπέδου ποιότητας ζωής.

Το διευρυμένο φάσμα στην εκτίμηση της έκβασης των παιδιών με καρκίνο σε ύφεση, επαναπροσδιορίζει τον τρόπο με το οποίο οι παιδίατροι και οι άλλοι λειτουργοί υγείας θα τα υποστηρίζουν. Οι προεκτάσεις είναι τρομακτικές και αφορούν όχι μόνο το θεραπευτικό κομμάτι αλλά και τις διαφορετικές προτεραιότητες στην οργάνωση των υπηρεσιών υγείας και ασφάλισης.

Το ίδιο το άτομο που επιβιώνει μετά από παιδικό καρκίνο, η οικογένεια του, οι επαγγελματίες υγείας, η κοινωνία και η πολιτεία έχουν το δικό του μερίδιο στη προσπάθεια για την εξασφάλιση του καλύτερου δυνατού μέλλοντος:

Για να βοηθήσουμε τα παιδιά αυτά να είναι ο εαυτός τους.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΟΧΗΣ-ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ: ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ;

Π. Περβανίδου: Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) αποτελεί την πρώτη διαταραχή συμπεριφοράς που διαγνώστηκε και αντιμετωπίστηκε στα παιδιά, ενώ η φαρμακευτική θεραπεία της με διεγερτικά ξεκίνησε από το 1937 και η χορήγησή τους έλαβε επίσημη έγκριση για παιδιατρική χρήση από τη δεκαετία του 1960. Ωστόσο, παρά τη μακρόχρονη ιστορία της διαταραχής και την αφθονία ερευνητικών δεδομένων, η θεραπεία της ΔΕΠΥ αποτελεί σήμερα ακόμη πεδίο αβεβαιότητας για τους κλινικούς, διχογνωμιών για την επιστημονική κοινότητα και αμφιβολίας για τους γονείς και τις οικογένειες.

Στην Ελλάδα του 21 αιώνα που, σε αντίθεση με άλλες χώρες του Δυτικού Κόσμου, η ΔΕΠΥ υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται, τα ερωτήματα και οι προβληματισμοί για τη σωστή χρήση και κατάχρηση της φαρμακευτικής θεραπείας στα παιδιά μοιάζουν μακρινά και ξένα. Είναι βέβαιο ότι πολιτισμικά χαρακτηριστικά επιδρούν τόσο στην αναγνώριση της διαταραχής, όσο και στην απόφαση για το πόσο αναγκαία είναι η θεραπεία της. Πραγματικά, η αναγκαιότητα θεραπείας της

ΔΕΠΥ σχετίζεται με το πολιτισμικό πλαίσιο και αυτό που σε μια κοινότητα αποβαίνει δυσλειτουργικό σε μια άλλη μπορεί να είναι ανεκτό. Υπάρχει ωστόσο ένα ικανό ποσοστό παιδιών, όπου τα συμπτώματα της ΔΕΠΥ είναι τόσο δυσλειτουργικά που μπορεί να κινδυνεύει καθημερινά η ζωή τους από ατυχήματα ή μπορεί να χάσουν για πάντα την ευκαιρία να εκπαιδευτούν στα κρίσιμα χρόνια της ανάπτυξης, κρινόμενα ότι ανήκουν σε ειδικό σχολείο.

Γιατί πρέπει να θεραπεύεται η ΔΕΠΥ;

Η ΔΕΠΥ χαρακτηρίζεται από συμπτώματα απροσεξίας, υπερκινητικότητας και παρορμητικότητας τα οποία είναι ανάρμοστα για το αναπτυξιακό επίπεδο του παιδιού και προκαλούν σοβαρή δυσλειτουργία στις ακαδημαϊκές επιδόσεις και την κοινωνική προσαρμογή. Τα κριτήρια για τη διάγνωσή της, με βάση το Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders-IV (DSM-IV), αναφέρονται στον πίνακα 1. Υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι της ΔΕΠΥ: ο τύπος με κυρίως ελλειμματική προσοχή, ο τύπος με υπερκινητικότητα και ο μικτός. Παρότι τα συμπτώματα της ΔΕΠΥ αλλάζουν με την πάροδο της ηλικίας –η υπερκινητικότητα και η παρορμητική συμπεριφορά υποχωρούν ενώ η ελλειμματική προσοχή κυριαρχεί στους ενήλικες - οι μελέτες που ακολουθούν τα παιδιά με ΔΕΠΥ στην εφηβεία και την ενήλικη ζωή δείχνουν ότι η διαταραχή συχνά επιμένει και συνδέεται με σημαντική ψυχοπαθολογία, σχολική και επαγγελματική αποτυχία, δυσκολίες με την οικογένεια και τους φίλους, συναισθηματικά προβλήματα και χαμηλή αυτοεκτίμηση.

Η ΔΕΠΥ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για ατυχήματα στα παιδιά: Τα παιδιά με ΔΕΠΥ συγκριτικά με μάρτυρες ίδιας ηλικίας χωρίς ΔΕΠΥ είναι πιο πιθανό να τραυματιστούν σαν πεζοί (27.6% έναντι 18.3% αντίστοιχα) ή ποδηλάτες (17.1% έναντι 13.8% αντίστοιχα) καθώς και να έχουν αυτοτραυματισμούς από ατυχήματα (1.3% έναντι 0.1% αντίστοιχα). Είναι πιθανότερο να έχουν επανειλημμένους τραυματισμούς σε πολλαπλά σημεία του σώματος (57.1% έναντι 43% αντίστοιχα), εγκεφαλικές κακώσεις (53% έναντι 41% αντίστοιχα) και σοβαρούς τραυματισμούς (13.5% έναντι 5.4% αντίστοιχα).

Τα σχολικά προβλήματα που σχετίζονται με τη ΔΕΠΥ αποτελούν το πιο συχνό αίτημα των γονέων για εξέταση των παιδιών τους από ειδικούς και τον πιο συνήθη λόγο για να αντιμετωπιστεί η διαταραχή. Τις περισσότερες φορές, τα προβλήματα αναδύονται κατά την πρώτη επαφή του παιδιού με το σχολικό πλαίσιο, στις πρώτες τάξεις του Δημοτικού,

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΟΧΗΣ-ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ (ΔΕΠΥ)
ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ DSM-IV*

A. Έξι ή περισσότερα συμπτώματα 1) Απροσεξίας ή 2) Υπερκινητικότητας/ Παρορμητικότητας τα οποία να επιμένουν για τουλάχιστον 6 μήνες σε βαθμό που να είναι ανάρμοστα για το αναπτυξιακό επίπεδο και δυσπροσαρμοστικά για το άτομο

• **Συμπτώματα ελλειμματικής προσοχής**

- Συχνά αποτυγχάνει να κρατήσει την προσοχή του σε μια υποχρεωτική (σχολική) εργασία, κάνει λάθη απροσεξίας
- Έχει συχνά πρόβλημα να κρατήσει την προσοχή του σε καθήκοντα ή δραστηριότητες παιχνιδιού
- Συχνά φαίνεται να μην ακούει όταν του απευθύνουν το λόγο
- Συχνά δεν ακολουθεί οδηγίες, δεν ολοκληρώνει τα μαθήματά του, ή άλλες εργασίες που δεν επιθυμεί το ίδιο
- Συχνά έχει δυσκολία στην οργάνωση εργασιών & δραστηριοτήτων
- Συχνά αποφεύγει, δυσανασχετεί ή είναι απρόθυμο να εμπλακεί σε εργασίες που απαιτούν συνεχή πνευματική προσπάθεια.
- Συχνά χάνει πράγματα που είναι απαραίτητα για εργασίες ή δραστηριότητες
- Συχνά διασπάται εύκολα από εξωτερικά ερεθίσματα
- Συχνά ξεχνά τις καθημερινές δραστηριότητες

• **Συμπτώματα υπερκινητικότητας- έλλειψης αυτοελέγχου**

- Κάνει συνεχώς μικρές νευρικές κινήσεις των χεριών & των ποδιών/στριφογυρίζει ενώ κάθεται
- Συχνά αφήνει τη θέση του σε περιπτώσεις που απαιτείται παρατεταμένο κάθισμα (π.χ. γεύματα, σχολείο, εκκλησία)
- Συχνά τρέχει ή σκαρφαλώνει σε υπερβολικό βαθμό σε καταστάσεις που αυτό είναι ανάρμοστο
- Συχνά έχει δυσκολίες να παίζει ή να εμπλακεί σε δραστηριότητες αναψυχής ή σιχα.
- Συχνά βρίσκεται σε «ετοιμότητα να φύγει» ή να κατευθύνεται από «μηχανάκι»
- Συχνά μιλά υπερβολικά
- Συχνά απαντά πριν ολοκληρωθεί η ερώτηση που του γίνεται
- Συχνά δυσκολεύεται να κρατήσει τη σειρά του
- Συχνά διακόπτει ή παρεμβαίνει στις δραστηριότητες των άλλων

ΣΥΝΟΛΟ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΟΧΗΣ (≥ 6)

**ΣΥΝΟΛΟ ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ -
ΠΑΡΟΡΜΗΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ (≥ 6)**

B. Μερικά συμπτώματα που προκαλούν δυσλειτουργία είναι παρόντα πριν την ηλικία των 7 χρονών

Γ. Κάποια δυσλειτουργία από τα συμπτώματα είναι παρούσα σε τουλάχιστον δύο πλαίσια (π.χ. σπίτι και σχολείο)

Δ. Πρέπει να είναι τεκμηριωμένη η κλινικά σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας του ατόμου σε κοινωνικό, ακαδημαϊκό, ή επαγγελματικό πλαίσιο

E. Τα συμπτώματα δεν είναι μέρος της κλινικής εικόνας Διάχυτης Αναπτυξιακής Διαταραχής, Σχιζοφρένειας ή άλλης Ψυχωτικής Διαταραχής

DSM-IV: Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο των Ψυχιατρικών Διαταραχών

και αφορούν όχι μόνο τις σχολικές επιδόσεις και τα επακόλουθα μαθησιακά κενά που οδηγούν τελικά σε σχολική αποτυχία και χαμηλή αυτοεκτίμηση αλλά και τα σοβαρότατα προβλήματα συμπεριφοράς που σχετίζονται με βασικούς κανόνες λειτουργίας του σχολείου. Συνολικά, η ΔΕΠΥ συνοδεύεται σε μεγάλο ποσοστό (50-80%) από άλλες διαταραχές, οι συνθετικές των οποίων είναι η εναντιωματική

διαταραχή, η διαταραχή διαγωγής, το άγχος και η κατάθλιψη καθώς και οι μαθησιακές δυσκολίες.

Διανύοντας την εφηβεία, τα παιδιά με ΔΕΠΥ, έχουν αυξημένο κίνδυνο για κάπνισμα και κατάχρηση ουσιών. Οι νεαροί ενήλικες με ΔΕΠΥ είναι πιο πιθανό να οδηγηθούν από την κατάχρηση αλκοόλ στην κατάχρηση ουσιών, που επιμένει στην μετέπειτα ζωή τους. Τελικά, τα παιδιά με ΔΕΠΥ,

έχουν αυξημένες πιθανότητες να εγκαταλείψουν το σχολείο, και αργότερα να έχουν επαγγελματικές αποτυχίες καθώς και αποτυχία στην οικογενειακή και προσωπική ζωή.

Η ΔΕΠΥ όμως επηρεάζει αρνητικά και την ποιότητα της ζωής των γονιών: οι οικογένειες των παιδιών με ΔΕΠΥ αντιμετωπίζουν περισσότερες δυσκολίες, όπως διαταραγμένες διαπροσωπικές σχέσεις, αίσθημα μη συνοχής της οικογένειας, διμάχες, κατάθλιψη στους γονείς και υψηλότερα ποσοστά διαζυγίων. Επιπρόσθετα, η παιδική ΔΕΠΥ έχει φανεί ότι επηρεάζει αρνητικά την εργασιακή κατάσταση και την παραγωγικότητα των γονέων: κάποιοι αναγκάζονται να αλλάξουν τον τύπο εργασίας τους, άλλοι να ελαττώσουν τις ώρες εργασίας ή ακόμα και να διακόψουν να εργάζονται.

Θεραπευτικοί στόχοι

Η θεραπεία της ΔΕΠΥ στοχεύει όχι μόνο στην ελαχιστοποίηση των βασικών συμπτωμάτων, αλλά κυρίως στην αποκατάσταση της σχετιζόμενης δυσλειτουργίας. Η βελτίωση των συμπτωμάτων, με βάση τα τρέχοντα έγκυρα εργαλεία αξιολόγησης, αποτελεί πιο εύκολα μετρήσιμο θεραπευτικό στόχο. Είναι όμως εξίσου σημαντική και η αξιολόγηση της λειτουργικότητας καθώς και της ποιότητας ζωής του παιδιού, όπως αυτά αξιολογούνται από την τελική ικανότητα του να ολοκληρώνει ευκολότερα τις σχολικές εργασίες, να συμμετέχει στο σχολικό πλαίσιο χωρίς να προκαλεί προβλήματα, να μπορεί να εμπλακεί σε εξωσχολικές δραστηριότητες, να είναι ικανό να διατηρήσει καλές σχέσεις με συνομηλίκους και άλλα μέλη της οικογένειας. Συνολικά, να βελτιωθεί η αυτοεκτίμησή του που διαφορετικά οδηγεί στο φάυλο κύκλο προβληματική συμπεριφορά-σχολική αποτυχία-συμπεριφορές υψηλού κινδύνου-κοινωνική περιθωριοποίηση.

Για τη σωστή εκτίμηση των θεραπευτικών στόχων, είναι απαραίτητο να συνυπολογίζεται η υψηλή, έως και 80%, συνοσηρότητα της διαταραχής, που όπως αναφέρθηκε αφορά κυρίως δυσλεξία και μαθησιακές δυσκολίες, εναντιωματική διαταραχή και διαταραχή διαγωγής, άγχος και κατάθλιψη. Κάποιες φορές, η συνοσηρότητα είναι τόσο μεγάλη, που ο κλινικός έχει να ψάξει στο βάθος της κλινικής συμπτωματολογίας για τη ΔΕΠΥ. Τελικά, τόσο η κλινική προβολή της ΔΕΠΥ, όσο και εκείνη των συνοδών προβλημάτων, μπορεί να αλλάζουν με το αναπτυξιακό στάδιο, για παράδειγμα οι μαθησιακές δυσκολίες να αποτελούν κυρίαρχο πρόβλημα για το δημοτικό ενώ η χρήση ουσιών για το γυμνάσιο και το λύκειο.

Θεραπεία βασισμένη σε τεκμήρια: η μελέτη Multimodal Treatment Study (MTA)

Η πιο ολοκληρωμένη, ευρεία και τεκμηριωμένη μελέτη της αποτελεσματικότητας των θεραπειών για τη ΔΕΠΥ σε παιδιά μέχρι σήμερα είναι η μελέτη MTA του Εθνικού Ινστιτούτου Ψυχικής Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of Children With ADHD), μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε μεγάλο αριθμό παιδιών (579 παιδιά) 7-10 χρονών, από πολλές πόλεις των ΗΠΑ, που σχεδιάστηκε για να εξετάσει την αποτελεσματικότητα διαφόρων θεραπευτικών επιλογών για τη ΔΕΠΥ. Τα παιδιά τυχαία χωρίστηκαν σε 4 ομάδες: την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε φαρμακοθεραπεία μόνο, την ομάδα με συμπεριφορική θεραπεία μόνο, την ομάδα με συνδυασμένη συμπεριφορική και φαρμακευτική και τέλος την ομάδα που δέχτηκε τη συνήθη παρέμβαση της κοινότητας. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν 14 μήνες μετά ως προς τη βελτίωση των συμπτωμάτων και τη λειτουργικότητα του παιδιού και έδειξαν ότι για τα συμπτώματα της ΔΕΠΥ, τα παιδιά με συνδυασμένη φαρμακευτική και συμπεριφορική θεραπεία έδειξαν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα (68%) σχετικά με όλες τις άλλες ομάδες. Ακολούθησε η ομάδα με μόνο- φαρμακοθεραπεία (56%), στη συνέχεια η ομάδα με μόνο συμπεριφορική θεραπεία (33%) και τέλος η ομάδα με μόνο παρέμβαση κοινότητας (25%). Συμπερασματικά, η συνδυασμένη θεραπεία αποδείχθηκε ανώτερη από τη μονομερή θεραπεία, η φαρμακοθεραπεία καλύτερη από τη θεραπεία συμπεριφοράς, ενώ η συμπεριφορική θεραπεία μόνο ήταν αποτελεσματική για το 33% των παιδιών.

Τέλος, τα καλύτερα αποτελέσματα της συνδυασμένης θεραπείας έναντι της μόνο-φαρμακοθεραπείας συνδέθηκαν με: χαμηλότερη τελική δόση διεγερτικών φαρμάκων και πιο αποτελεσματική διαχείριση των σχετικών συνοδών διαταραχών, ιδιαίτερα της εναντιωματικής διαταραχής και του άγχους. Για τα παιδιά αυτά, η θεραπεία της συνοσηρότητας ήταν εξατομικευμένη.

Βιολογικά ελλείμματα στη ΔΕΠΥ και μηχανισμός δράσης των φαρμάκων

Ελάχιστα στοιχεία σήμερα υποστηρίζουν ότι η ΔΕΠΥ είναι αποτέλεσμα κοινωνικών ή ψυχολογικών παραγόντων ή μεθόδων ανατροφής του παιδιού.

Συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου εμπλέκονται στη διαταραχή και αυτές είναι ο

47 φορές στη χρήση διεγερτικών τα τελευταία 10 χρόνια, ενώ οι ΗΠΑ διατηρούν μεγαλύτερη κατά κεφαλή κατανάλωση διεγερτικών από όλη την Ευρώπη. Η διαφορά στα διαγνωστικά συστήματα DSM-IV και ICD-10 που κυρίως χρησιμοποιούνται στις ΗΠΑ και την Ευρώπη αντίστοιχα, καθώς και το κριτήριο της επηρεασμένης λειτουργικότητας παίζουν ρόλο στα διαφορετικά ποσοστά επιπολασμού και φαρμακοθεραπείας της ΔΕΠΥ σε Αμερική και Ευρώπη. Οι διαφορές στα διαγνωστικά συστήματα, η διαγνωστική προσέγγιση των συνοσηρών διαταραχών (ενιαία ή πολλαπλές διαγνώσεις), το κριτήριο της λειτουργικότητας, φαίνεται ότι δεν αρκούν για να εξηγήσουν τις μεγάλες διαφορές στον επιπολασμό και τα ποσοστά φαρμακοθεραπείας της ΔΕΠΥ ανάμεσα σε διάφορες χώρες. Η «γεωγραφία» της διαταραχής δείχνει ότι η ύπαρξη παιδιατρικών συστημάτων ψυχικής υγείας, και η αξιολόγηση από ειδικές ομάδες παίζει ρόλο στη σωστή διάγνωση. Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι η ΔΕΠΥ υπερδιαγιγνώσκεται σε κοινότητες όπου οι προσδοκίες για ακαδημαϊκές επιδόσεις είναι τέτοιες που η φαρμακοθεραπεία αποτελεί ένα ακόμη «όπλο» για επιδόσεις. Αντίθετα, σε ομάδες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού δυναμικού, όπου συνυπάρχουν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου και όπου θα περίμενε κανείς να αποτελεί η φαρμακοθεραπεία την «εύκολη λύση» φαίνεται ότι η ΔΕΠΥ υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται. Τελικά, τόσο το αν η ΔΕΠΥ αποτελεί πράγματι μια πολύ κοινή διαταραχή όσο και ο βαθμός που πρέπει να αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά είναι άμεσα σχετιζόμενα με το κοινωνικό, οικονομικό και πολιτισμικό πλαίσιο.

Συμπεράσματα

Νευροαπεικονιστικές, πειραματικές και γενετικές μελέτες έδειξαν ότι ΔΕΠΥ σχετίζεται με λειτουργικά ελλείμματα στα κυκλώματα των νευροδιαβιβαστών σε περιοχές του εγκεφάλου και κλινικές μελέτες θεραπείας απέδειξαν ότι η φαρμακοθεραπεία αποτελεί βασικό στοιχείο της αποτελεσματικής θεραπείας στις περιπτώσεις που υπάρχει σημαντική δυσλειτουργία. Η φαρμακοθεραπεία, ωστόσο, μπορεί να ελαττώσει την ελλειμματική προσοχή και την υπερκινητικότητα ενός παιδιού αλλά δε μπορεί από μόνη της να διδάξει ένα παιδί να ελέγχει την προσοχή του, ή τα επίπεδα δραστηριότητας του. Επίσης, η ανακούφιση από τα συμπτώματα δε σημαίνει απαραίτητα βελτίωση στη συνολική λειτουργικότητα του παιδιού. Η ακριβής διάγνωση

της ΔΕΠΥ και των συνοσηρών διαταραχών καθώς και η αξιολόγηση της λειτουργικότητας του παιδιού αποτελούν τις βασικές προϋποθέσεις για τη θεραπεία. Για τις περιπτώσεις που κρίνεται και είναι επιθυμητή, η συνδυασμένη συμπεριφορική και φαρμακευτική θεραπεία, με τη μαθησιακή αποκατάσταση αποτελούν τη βάση της αποτελεσματικής αντιμετώπισης της ΔΕΠΥ.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ ΣΤΗ ΜΑΘΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

Α. Γκίκα: Η επιληψία αποτελεί ένα από τα συχνότερα νευρολογικά προβλήματα στον παιδιατρικό πληθυσμό με την επίπτωσή της να εκτιμάται στις 5-7 νέες περιπτώσεις ανά 10.000 παιδιά έως 15 χρόνων ανά χρόνο και τον επιπολασμό στο 0.5-1%. Η συνειδητοποίηση των επιπτώσεων της επιληψίας στη μάθηση και τη συμπεριφορά έχει ουσιαστική σημασία για τρεις κυρίως λόγους. Πρώτον, βελτιώνει την ποιότητα των πληροφοριών και συμβουλών που παρέχει ο παιδίατρος στους γονείς παιδιών με επιληψία. Δεύτερον, επιτρέπει τον καλύτερο προγραμματισμό των υπηρεσιών υγείας στα παιδιά με επιληψία. Είναι προφανές ότι παράλληλα με τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων, η στήριξη στους τομείς της μάθησης και συμπεριφοράς έχει καθοριστικό ρόλο για την πορεία των παιδιών αυτών προς μια ανεξάρτητη ενήλικη ζωή. Τρίτον, αυξάνει την επιστημονική γνώση όσον αφορά στην επιληψία και στους νευροβιολογικούς μηχανισμούς που τη διέπουν.

Προβλήματα στους τομείς της μάθησης, συμπεριφοράς, ψυχικής υγείας και κοινωνικής προσαρμογής αναγνωρίζονται ως συν-νοσηρότητες της επιληψίας εδώ και πολλά χρόνια. Κλασσικά, τα προβλήματα αυτά θεωρούνταν αποτέλεσμα των συχνών ή παρατεταμένων επιληπτικών κρίσεων, των αντιεπιληπτικών φαρμάκων (ΑΕΦ) ή ακόμα και του κοινωνικού στίγματος που περιέβαλε τη συγκεκριμένη διάγνωση. Ένας συνεχώς αυξανόμενος όγκος βιβλιογραφικών ενδείξεων, ωστόσο, προσανατολίζει προς κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς τόσο για την επιληψία όσο και για τις συν-νοσηρότητές της.

Η κλασσική παιδοψυχιατρική επιδημιολογική μελέτη των Rutter και συν. έδειξε ότι 7% των παιδιών στο γενικό πληθυσμό είχαν προβλήματα ψυχικής υγείας έναντι 12% των παιδιών με μη νευρολογικές παθήσεις, 29% των παιδιών με ιδιοπαθή επιληψία, 38% των παιδιών με δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες και 58% των παιδιών με επιληψία σε συνδυασμό

με δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας πολύ μεταγενέστερης πληθυσμιακής μελέτης, στην οποία τα ποσοστά των προβλημάτων ψυχικής υγείας βρέθηκαν στο 26% για τα παιδιά με ιδιοπαθή μη επιπλεγμένη επιληψία και στο 56% για τα παιδιά με επιληψία σε συνδυασμό με άλλα νευρολογικά προβλήματα ή βαρείες μαθησιακές δυσκολίες.

Τα προβλήματα νοητικής λειτουργίας και μάθησης θεωρούνται επίσης συχνά στα παιδιά με επιληψία. Πληθυσμιακές μελέτες στις προηγούμενες δεκαετίες περιέγραψαν ποσοστά νοητικής υστέρησης (Intelligence Quotient, IQ<70) στο 27-30% των παιδιών με επιληψία. Πιο πρόσφατα ερευνητές έδειξαν ότι σε ένα πληθυσμό 613 παιδιών με επιληψία, περίπου το ένα τέταρτο είχαν IQ χαμηλότερο του φυσιολογικού (IQ<80) ενώ η πρώιμη ηλικία έναρξης της επιληψίας, οι συμπτωματικές αιτιολογίες, οι επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες και η ανάγκη για συνεχιζόμενη φαρμακευτική αγωγή ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με το χαμηλό IQ.

Οι μαθησιακές δυσκολίες παραταύτα στα παιδιά με επιληψία δε συνδέονται απαραίτητα με τη νοητική υστέρηση. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη σε 337 παιδιά με επιληψία και φυσιολογικό IQ, 34% είχαν δυσκολίες στο σχολείο. Σε άλλη πληθυσμιακή μελέτη, ερευνητές από τη Φινλανδία έδειξαν ότι 28% των παιδιών με επιληψία είχαν προβλήματα λόγου ενώ 23% είχαν μαθησιακές δυσκολίες και συγκεκριμένα 18.6% δυσκολίες στο διάβασμα, 17.6% στο γράψιμο και 14.7% δυσκολίες στα μαθηματικά. Ειδικές μαθησιακές δυσκολίες, που αναδεικνύονται με εξειδικευμένες νευρο-ψυχομετρικές δοκιμασίες, έχουν επίσης περιγραφεί σε παιδιά προσχολικής ηλικίας με φυσιολογικό IQ.

Οι Aldenkamp και συν πρότειναν ότι η βαρύτητα της νοητικής υστέρησης και των μαθησιακών δυσκολιών στα παιδιά με επιληψία είναι συνάρτηση του επιληπτικού συνδρόμου και συνεπώς ενδεικτική της σημασίας της υποκείμενης αιτιολογίας.

Οι συμπτωματικές γενικευμένες επιληψίες, για παράδειγμα, στις οποίες περιλαμβάνονται μεταξύ των άλλων τα σύνδρομα West, Lennox-Gastaut και η μυοκλονική-αστατική επιληψία (myoclonic astatic epilepsy, MAE), είναι γνωστές για την πτωχή τους πρόγνωση όσον αφορά στον έλεγχο των σπασμών αλλά και στις συν-νοσηρότητές τους. Πρόσφατα, οι Camfield και Camfield έδειξαν ότι μετά από 20 χρόνια παρακολούθησης σε ένα πληθυσμό 80 παιδιών με συμπτωματικές γενικευμένες επιλη-

ψίες, τα 3/4 είχαν επιβιώσει και μεταξύ αυτών η μεγάλη πλειοψηφία είχαν μέτρια έως βαρεία νοητική υστέρηση. Μεταξύ αυτών, τα παιδιά με σύνδρομο West είχαν την καλύτερη πρόγνωση. Είναι γνωστό ότι ένα μικρό ποσοστό των παιδιών με βρεφικούς σπασμούς και σύνδρομο West και συγκεκριμένα αυτά με ιδιοπαθείς αιτιολογίες έχουν φυσιολογική ψυχοκινητική ανάπτυξη και νοημοσύνη. Αυτό επιβεβαιώνεται και από μια μελέτη σε 214 παιδιά με σύνδρομο West, στα οποία μεταξύ των 147 επιζώντων και μετά από παρακολούθηση 25 χρόνων, 17% είχαν φυσιολογική νοημοσύνη και 6.9% ζούσαν ανεξάρτητη ζωή. Είναι προφανές ότι η διάγνωση της συμπτωματικής γενικευμένης επιληψίας πρέπει να ευαισθητοποιήσει τους γονείς και τους γιατρούς προς έναν πολύ υψηλό κίνδυνο (>85%) νοητικής υστέρησης.

Στο άλλο άκρο του φάσματος βρίσκονται οι ιδιοπαθείς επιληψίες, γενικευμένες και εστιακές, οι οποίες γενικά σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση όσον αφορά τη νοημοσύνη, μάθηση και συμπεριφορά. Ήπιες μαθησιακές δυσκολίες, διαταραχές λόγου και διαταραχές συμπεριφοράς, κυρίως της μορφής της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής – Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), έχουν περιγραφεί στο σύνδρομο της παιδικής επιληψίας με αφαιρέσεις (childhood absence epilepsy, CAE). Επιπρόσθετα, λόγω της μη επαρκούς αναγνώρισής τους, μόνο ένα μικρό ποσοστό των παιδιών αυτών δέχεται κάποια βοήθεια ή παρέμβαση για τις δυσκολίες αυτές.

Ένα άλλο παράδειγμα ιδιοπαθούς επιληψίας είναι η καλοήθης ρολανδική επιληψία ή καλοήθης επιληψία της παιδικής ηλικίας με κεντρο-κροταφικές αιχμές (benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes, BECTS), η οποία κλασσικά θεωρείται ότι συνδέεται με πολύ μικρή συχνότητα μαθησιακών προβλημάτων και προβλημάτων συμπεριφοράς. Τα τελευταία χρόνια, όμως, ήπιες μαθησιακές δυσκολίες και προβλήματα συγκέντρωσης και προσοχής αναγνωρίζονται με αυξανόμενη συχνότητα στα παιδιά με ρολανδική επιληψία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σε πολλές περιπτώσεις οι δυσκολίες αυτές είναι τόσο ήπιες ώστε δεν έχουν λειτουργικές επιπτώσεις στην καθημερινή ζωή και στο σχολείο και αναγνωρίζονται μόνο με εξειδικευμένες νευρο-ψυχομετρικές δοκιμασίες ενώ δυσκολίες ικανές να προκαλέσουν προβλήματα στην οικογένεια και στο σχολείο έχουν περιγραφεί περίπου στο ένα τρίτο παιδιών με ρολανδική επιληψία.

Το βασικό ερώτημα όσον αφορά στις μαθησιακές δυσκολίες στα παιδιά με ρολανδική επιληψία είναι

κατά πόσον αυτές οφείλονται στην υποκείμενη δυσλειτουργία που προκάλεσε την ίδια την επιληψία ή κατά πόσον συνδέονται με την εστιακή ηλεκτρογραφική δραστηριότητα ακόμα και όταν αυτή δε συνοδεύεται από κλινικές επιληπτικές κρίσεις. Επιχειρήματα υπέρ της δεύτερης υπόθεσης αντλούνται από μελέτες συνεχούς ηλεκροεγκεφαλογραφικής παρακολούθησης και παρατηρήσεις παροδικής νοητικής δυσλειτουργίας σχετιζόμενης με περιόδους αυξημένης συχνότητας εστιακών αιχμών. Επιπρόσθετα, παροδικές δυσκολίες όπως νοητική δυσλειτουργία, προβλήματα λόγου ή σιαλόρροια έχουν περιγραφεί σε παιδιά με ρολανδική επιληψία κατά τη διάρκεια πολύ ενεργών φάσεων του συνδρόμου, όπως φάσεων με συνεχείς αιχμές-κύματα κατά τον ύπνο (continuous spike-waves during sleep, CSWS). Είναι προφανές ότι στην περίπτωση της ρολανδικής επιληψίας, οι αποφάσεις για έναρξη θεραπείας υπαγορεύονται με βάση τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων, την εικόνα του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος αλλά και την παρουσία μαθησιακών δυσκολιών.

Ανάμεσα στις ψυχιατρικές συν-νοσηρότητες της επιληψίας, συχνότερες είναι οι διαταραχές του αυτιστικού φάσματος (ΑΦ) και η ΔΕΠΥ. Ο επιπολασμός των διαταραχών ΑΦ υπολογίζεται στο 0.5-1.2% του γενικού πληθυσμού. Είναι γνωστό ότι οι διαταραχές ΑΦ είναι συχνότερες στα παιδιά με επιληψία και αντίστοιχα η επιληψία συχνότερη στα παιδιά με διαταραχές ΑΦ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ιδιαίτερα τα παιδιά με συνδυασμό επιληψίας και νοητικής υστέρησης παρουσιάζουν πολύ συχνά και διαταραχές ΑΦ ενώ ανάπτυξη αυτιστικού φαινότυπου είναι αναμενόμενη σε ορισμένα επιληπτικά σύνδρομα, όπως η βαρεία μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας (severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI) αλλά και σε γενετικά σύνδρομα με επιληψία όπως η οζώδης σκλήρυνση και το σύνδρομο Rett. Παρόλο που έχει μελετηθεί λιγότερο, ο αυτισμός με φυσιολογικό/υψηλό IQ (Asperger syndrome) θεωρείται επίσης συχνότερος στα παιδιά με επιληψία. Ενδιαφέρουσα είναι πρόσφατη μελέτη, η οποία περιέγραψε τις διαφορές ανάμεσα στα παιδιά με διαταραχές ΑΦ με ή χωρίς επιληψία. Η ομάδα με αυτιστικές διαταραχές και επιληψία είχε μεγαλύτερο ποσοστό κοριτσιών και μεγαλύτερο ποσοστό ψυχοκινητικής καθυστέρησης και κινητικών προβλημάτων. Επίσης, σε σχέση με την ομάδα χωρίς επιληψία, τα παιδιά αυτά είχαν συχνότερα και άλλες διαγνώσεις, συνήθως γενετικές ή ψυχιατρικές.

Εξάλλου η ΔΕΠΥ αλλά και μη ειδικές διαταραχές

προσοχής συχνά συνυπάρχουν με την παιδική επιληψία. Ο επιπολασμός της ΔΕΠΥ υπολογίζεται περίπου στο 5% των παιδιών σχολικής ηλικίας ενώ τα ποσοστά αυξάνουν στο 12-39% για τα παιδιά και τους εφήβους με επιληψία. Μη ειδικές διαταραχές προσοχής καθώς και προβλήματα μνήμης έχουν επίσης περιγραφεί με αυξημένη συχνότητα στα παιδιά αυτά.

Ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα μελετών στα οποία προβλήματα μάθησης και συμπεριφοράς εντοπίστηκαν κατά ή και πριν τη διάγνωση της επιληψίας. Δοκιμασίες νοημοσύνης, λόγου και προσοχής σε παιδιά κατά το χρόνο της διάγνωσης και πριν την έναρξη της θεραπείας με ΑΕΦ έδειξαν μια τάση προς ήπια γενικευμένη δυσλειτουργία. Προβλήματα συμπεριφοράς αλλά και ανάγκη ειδικών εκπαιδευτικών υπηρεσιών περιγράφονται και πριν τη διάγνωση της επιληψίας.

Η αιτιολογία των διαταραχών μάθησης και συμπεριφοράς στα παιδιά με επιληψία δεν είναι γνωστή. Η έναρξη τους πριν ή κατά την έναρξη της επιληψίας παραπέμπει σε κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς τόσο για την επιληψία όσο και για τις διαταραχές αυτές. Εναλλακτικά ή και παράλληλα με την κοινή αιτιολογία, η ίδια η επιληπτική δραστηριότητα, όπως ήδη αναφέρθηκε για το σύνδρομο της ρολανδικής επιληψίας, εντείνει τις διαταραχές μάθησης και συμπεριφοράς ενώ σημαντικός είναι και ο ρόλος των ΑΕΦ και ιδιαίτερα της πολυφαρμακίας.

Ειδικά όσον αφορά τα ΑΕΦ, οι παρενέργειές τους όσον αφορά στη μάθηση και στη συμπεριφορά είναι ποικίλες. Μια πολύ χρήσιμη μελέτη στη συζήτηση για τα ΑΕΦ είναι αυτή των Kwan και Brodie, σύμφωνα με την οποία και ανάμεσα σε 470 ασθενείς με επιληψία, πλήρης έλεγχος των κρίσεων με τη χρήση ΑΕΦ επιτεύχθηκε στο 63%. Ο έλεγχος επιτεύχθηκε με το πρώτο φάρμακο στο 47% ενώ από τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στο πρώτο φάρμακο, το 11% ανταποκρίθηκε στο δεύτερο και πολύ μικρά ποσοστά στο τρίτο ή τέταρτο φάρμακο ή σε περισσότερα του ενός. Είναι προφανές η σημασία της επίτευξης ισορροπίας ανάμεσα στον καλύτερο δυνατό έλεγχο της επιληψίας και στην ελαχιστοποίηση των ιατρογενών επιπτώσεων από τη χρήση των ΑΕΦ.

Η συνειδητοποίηση των επιπτώσεων της επιληψίας στη μάθηση και τη συμπεριφορά επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπισή τους από τις υπηρεσίες της υγείας και της εκπαίδευσης. Ιδιαίτερα όσον αφορά στις θεωρούμενες καλότητες επιληψίες, οι δυσλειτουργίες μπορεί να είναι ήπιες

και συνήθως πρέπει να αναζητηθούν ενεργά και με ειδικές δοκιμασίες. Η μη αναγνώρισή τους έχει αρνητικές επιπτώσεις και αυξάνει το άγχος παιδιών και γονέων κυρίως όσο, με την πάροδο του χρόνου, αυξάνουν οι απαιτήσεις στο χώρο του σχολείου και της ευρύτερης κοινωνίας, τις οποίες τα παιδιά αυτά ενδεχομένως δεν μπορούν να εκπληρώσουν. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για τη διαλεύκανση των παθογενετικών μηχανισμών των επιπτώσεων της επιληψίας αλλά και για τον εντοπισμό αποτελεσματικών τρόπων αντιμετώπισής τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ε. ΓΟΥΣΕΤΗΣ

- Friedenstein AJ, Shapiro-Piatezky II, Petrakova KV.* Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol* 1966; 16:381-390.
- Ashton BA, Allen TD, Howlett CR et al.* Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo. *Clin Orthop* 1980; 151:294-307. .
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284:143-147.
- Krause DS, Theise ND, Collector MI et al.* Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105:369-377
- Lamoury FM, Croitoru-Lamoury J, Brew BJ.* Undifferentiated mouse mesenchymal stem cells spontaneously express neural and stem cell markers Oct-4 and Rex-1. *Cytotherapy*. 2006; 8(3):228-42.
- Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhard RL et al.* Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 418:41-49.
- Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al.* Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*. 2002; 99:3838-3843
- Barttholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, et al.* Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol*. 2002 Jan; 30(1):42-8.
- Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al.* Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet*. 2004; 363:1439-1441.
- Alhadlag A and Mao JJ.* Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics. *Stem Cells Dev*. 2004 Aug; 13(4):436-48.
- Bieback K, Kern S, Kluter H, et al.* Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells*. 2004; 22(4):625-34.
- Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA et al.* Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 1999; 5:309-313.
- Horwitz EM, Gordon PL, Koo WKK et al.* Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. *PNAS* 2002; 99:8932-8937.
- Grinnemo KH, Mansson A, Dellgren G, et al.* Xenoreactivity and engraftment of human mesenchymal stem cells transplanted into infarcted rat myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127:1293-1300.
- Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB.* Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res*. 2000; 61:364-370.
- Aggarwal S, Pittenger MF.* Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell response. *Blood*. 2005; 105:1815-22.
- Lazarus HM, Koc ON, Devine SM.* Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11:389-98.
- Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, Lönnies H, et al.* Mesenchymal stem cells for treatment of therapy - resistant graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2006; 81:1390-1397.
- Le Blanc K, Frasson F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al.* Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*. 2008; 371(9624):1579-86.
- K. ΚΑΡΑΜΟΛΕΓΚΟΥ
- Reis, L.A.G., Eisner, M.P., Kosary, C.L.Hankey, B.F., Miller, B.A., Clegg, L., et al.* (2002). SEER cancer statistics review, 1973–1999. Bethesda, MD: National Cancer Institute
- Meadows A.* Pediatric Cancer Survivors : Past History and Future Challenges. Current problems in cancer 2003; 27(3):112-126
- Hewit M, Weiner SL, Simone JV, eds.* Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life. Washington,DC: National Academic Press,2003.
- Population and Public Health Branch, Health Canada.* (2003). Cancer survival. Retrieved November 2, 2003, from http://www.hcsc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/meas-haut/mu_j_e.html
- Gatta G, Corazziari I, Magnani C, Peris-Bonet R, Roazzi P, Stiller*

- C and the EUROCARE Working Group Childhood cancer survival. *Europe Annals of Oncology* 2003; 14 (Supplement 5):v119-v127
- Oeffinger K, Mertens A, Sklar C, Kawashima T, Hudson M, Meadows A et al. Chronic health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1572-1582
- Landier W, Bhatia S. Cancer Survivorship: A Pediatric Perspective. *The Oncologist* 2008; 13: 1181-1192.
- Dickerman J. The Late Effects of Childhood Cancer Therapy. *Pediatrics* 2007; 119:554-568
- Garmey E, Liu Q, Sklar C, Meacham L, Mertens A, Stovall M et al. Longitudinal Changes in Obesity and Body Mass Index Among Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2008; Vol 26, No 28 (October 1):4639-4645
- Lustig R, Post S, Srivannaboon K, Rose S, Danish R, Burghen G, et al. Merchant Risk Factors for the Development of Obesity in Children Surviving Brain Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; Vol. 88, No. 2:611-616
- Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003; Vol 97, No 3 (February 1):663-673.
- Razzouk B, Rose S, Hongeng S, Wallace D, Smeltzer M, Zacher M, et al. Obesity in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma *Journal of Clinical Oncology* 2007; Vol 25, No 10 (April 1):pp. 1183-1189
- Spiegler B, Kennedy K, Maze R, Greenberg M, Weitzman S, Hitzler J, et al. Comparison of Long-Term Neurocognitive Outcomes in Young Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Cranial Radiation or High-Dose or Very High-Dose Intravenous Methotrexate. *Journal of Clinical Oncology* 2006; Vol 24, No 24 (August 20):3858-3864
- Moore B. Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. *J Ped Psychol* 2005; 30(1):51-63
- Neglia J, Robison L, Stovall M, Liu Y, Packer R, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Nov 1; 98(21):1528-37.
- Meadows A, Friedman D, Neglia J, Mertens A, Donaldson S, Stovall M, et al. Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 2.
- Fallat M, Hutter J. Preservation of Fertility in Pediatric and Adolescent Patients with cancer. *PEDIATRICS* 2008; Vol. 121 No. 5:pp. e1461-e1469
- Stevens MC, Hawkins MM. Extent of smoking and age at initiation of smoking among adult survivors of childhood cancer in Britain. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Aug 6; 100(15):1068-81.
- Emmons K, Butterfield R, Puleo E, Park E, Mertens A, Gritz E, et al. Smoking Among Participants in the Childhood Cancer Survivors Cohort: The Partnership for Health Study *Journal of Clinical Oncology* 2003; Vol 21, Issue 2:189-196
- Parsons S, Brown A. Evaluation of Quality of Life Childhood Cancer Survivors: A Methodological Conundrum. *Med Pediatr Onc* 1998; (1 suppl):S46-S53.
- Shankar S, Robison L, Jenney M, Rockwood T, Wu E, Feusner J, et al. Health-Related Quality of Life in Young Survivors of Childhood Cancer Using the Minneapolis-Manchester Quality of life-Youth Form. *Pediatrics* 2005; 115:435-442
- Hudson M, Mertens A, Yasui Y et al. Health Status of Adult Long-term Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Jama* 2003; 290 (12):1583-1592
- American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology Children's Oncology Group. Long Term Follow-Up Care for Pediatric Cancer Survivors. *Pediatrics* 2009; 123:906-915
- World Health Organization: The First Ten Years of the World Health Organization. Geneva, World Health Organization, 1958
- Bradlyn AS, Ritchey AK, Harris CV, et al. Quality of life research in pediatric oncology: Research methods and barriers. *Cancer* 1996; 78:1333-1339
- Bhatia S, Jenney M, Bogue M., Rockwood T, Feusner J., Friedman D, et al. The Minneapolis-Manchester Quality of Life Instrument: Reliability and Validity of the Adolescent Form *J Clin Oncol* 2002:4692-4698.
- Blaauwbroek R, Groenier K, Kamps W, Meyboom-de Jong B, Postma A. Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up. *Ann Onc* 2007; 18(11):1898-1902
- Frobisher C, Winter DL, Lancashire ER, Reulen RC, Taylor AJ, Eiser C. Childhood cancer survivorship :improving care and quality of life. Institute of Medicine National Research Council 2003. Retrieved November 12, 2003, from <http://books.nap.edu/>

- books/0309088984/hlional Research Counciltml/index.html(IOM)
- Π. ΠΕΡΒΑΝΙΔΟΥ
- American Academy of Pediatrics.* Clinical practice guidelines: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000; 105:1158–1170.
- American Psychiatric Association.* Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-IV, 4TH ed. Washington DC: American Psychiatric Press 1994.
- Bangs ME, Bazell P, Danckaerts M, Hoare P, Coghill DR, Wehmeie, PM, Williams DW, Moore, RJ Levine L. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Pediatrics* 2008; 121(2):e314-320.
- Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990; 29:546–557.
- Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366:237-248.
- Biederman J, Faraone SV, Taylor A, Sienna M, Williamson S, Fine C. Diagnostic continuity between child and adolescent ADHD: findings from a longitudinal clinical sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998; 37:305–313.
- Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148:564–577.
- Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry.* 1998; 44:269–273.
- DiScala C, Lescohier I, Barthel M, Li G. Injuries to children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 1998; 102:1415–1421.
- Evans SW, Schultz BK, Sadler JM. Psychosocial interventions used to treat children with ADHD: safety and efficacy. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2008; 46:49–57.
- Greenhill LL, Halperin JMI, Abikoff H. Stimulant medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999; 38:503–512.
- Jensen PS, Shervette RE 3rd, Xenakis SN, Bain MW. Psychosocial and medical histories of stimulant-treated children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1988; 27:798–801.
- Noe L, Hankin C. Health outcomes of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Health care use and work status of caregivers. *Value Health.* 2001; 4:142–143.
- Parens E, Johnston J. Facts, values, and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): an update on the controversies. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2009 Jan 19; 3(1):1.
- Pelham WE, Fabiano GA, Massetti GM. Evidence-based assessment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2005; 34:449–76.
- The MTA Cooperative Group. A 14-month randomised clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:1073–1086.
- Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:409–432.
- Α. ΓΚΙΚΑ
- Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8:171-81.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12:245-53
- Rutter M, Graham P, Yule W. A neuropsychiatric study in childhood. *Clinics in Developmental Medicine* Nos 35/36. Philadelphia: Lippincott, 1970.
- Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45:292-95.
- Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Age at onset of seizures in young children. *Ann Neurol* 1984; 15:127-34.
- Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the metropolitan Atlanta developmental disabilities study. *Epilepsia* 1995; 36:866-72.
- Berg AT, Langfitt T, Testa FM, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: A community-based study. *Epilepsia* 2008; 49:608-14.
- Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, et al. Biologic factors as predictors of social outcome in epilepsy in intellectually normal children: a population based study. *J Pediatr* 1993; 122:869-73.
- Sillanpaa M. Epilepsy in children: prevalence, disability and handicap. *Epilepsia* 1992; 33:444-449.
- Rejnö-Habte Selassie G, Viggedal G, Olsson I, et al. Speech,

- language and cognition in preschool children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50:432-38.
- Aldenkamp AP, Weber B, Overweg-Plandsoen WC, et al. Educational underachievement in children with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational on educational achievement. *J Child Neurol* 2005; 20:175-180.
- Camfield C, Camfield P. Twenty years after childhood-onset symptomatic generalised epilepsy the social outcome is usually dependency or death: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50:859-63.
- Riikonen R. Long-term outcome of west syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996; 37:367-72.
- Caplan R, Siddarth P, Stahl L, et al. Childhood absence epilepsy: behavioural, cognitive and linguistic comorbidities. *Epilepsia* 2008; 49:1838-46.
- Høie B, Sommerfelt K, Waaler PE, et al. The combined burden of cognitive, executive function and psychosocial problems in children with epilepsy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50:530-36.
- Croona C, Kihlgren M, Lundbrg S, et al. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:813-18.
- Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R, et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2001; 57:1071-79.
- Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, et al. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev med Child Neurol* 2000; 42:595-603.
- Binnie CD, De Silva M, Hurst A. Rolandic spikes and cognitive function. *Epilepsy Res* 1992; 6 (Suppl):71-73.
- Völkl-Kernstock S, Bauch-Prater S, Ponocny-Seliger E, et al. Speech and school performance in children with benign partial epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Seizure* 2009 Feb 25 [Epub]
- Baird G, Simonoff E, Pickles A, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the special needs and autism project (SNAP). *Lancet* 2006; 368:210-15.
- Rossi PG, Posar A, Parmeggiani A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorders. *Brain dev* 2000; 22:102-106.
- Tuchman RF, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002; 1:352-358.
- Steffenburg S, Steffenburg S. Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: comorbidity, pre- and perinatal background and seizure characteristics. *Dev med Child Neurol* 2003; 45:724-30.
- Turk J, Bax M, Williams C, et al. Autism spectrum disorder in children with and without epilepsy: impact on social functioning and communication. *Acta Paediatr* 2009; 98:675-81.
- Gonzalez-Heydrich J, Dodds A, Whitney J, et al. Psychiatric disorders and behavioural characteristics of pediatric patients with epilepsy and ADHD. *Epilepsy Behav* 2007; 10:384-88.
- Hermann B, Jones J, Sheth R, et al. Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain* 2006; 129:2609-19.
- Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, et al. Behavior problems in children before first recognised seizures. *Pediatrics* 2001; 107:115-22.
- Berg AT, Smith SN, Frobish D, et al. Special education needs of children with newly diagnosed epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:749-53.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New Engl J Med* 2000; 342:314-19.