

Διαταραχές της δομής του μεσολοβίου - Κλινικές εκδηλώσεις σε παιδιά και εφήβους

ΜΑΡΙΑ ΓΩΓΟΥ*, ΣΤΑΥΡΟΣ ΜΠΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ**

Περίληψη

Το μεσολόβιο είναι ο μεγαλύτερος σύνδεσμος των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων και αποτελείται από περισσότερες από 200 εκατομμύρια νευρικές ίνες, στην πλειοψηφία τους διεγερτικές. Η διάπλάσή του αρχίζει τη 10η εβδομάδα της κύησης και συνεχίζεται μέχρι και τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής. Οι διαταραχές της δομής του μεσολοβίου οφείλονται τόσο σε γενετικά αίτια όσο και σε εξωγενείς παράγοντες (σύνδρομο εμβρυϊκής αλκοόλης) και περιλαμβάνουν αγενεσία του συνδέσμου (πλήρη ή μερική), υποπλασία και δυσγενεσία ορισμένων τμημάτων του. Παιδιά και έφηβοι με διαταραχές της δομής του μεσολοβίου παρουσιάζουν ποικίλα κλινικά ευρήματα, όπως υποτονία, δυσχέρεια στο συντονισμό των κινήσεων, διαταραχές όρασης και ακοής. Επίσης, χαρακτηρίζονται από έλλειψη αυτογνωσίας, δυσκολεύονται να χειριστούν τις διαπροσωπικές τους σχέσεις, δεν αντιλαμβάνονται εύκολα τα συναισθήματα των γύρω τους και η προσωδία του λόγου τους είναι σχεδόν κατηγορημένη. Η θεραπευτική παρέμβαση προϋποθέτει τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων και πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν πιο έγκαιρα, προκειμένου να αξιοποιηθεί κατά το μέγιστο η νευρωνική πλαστικότητα του εγκεφάλου.

Λέξεις κλειδιά: μεσολόβιο, αγενεσία του μεσολοβίου, κλινική εικόνα, νευρωνική πλαστικότητα, φαινόμενα συμπεριφοράς

Ανατομικές γνώσεις - Εμβρυολογική Διάπλαση

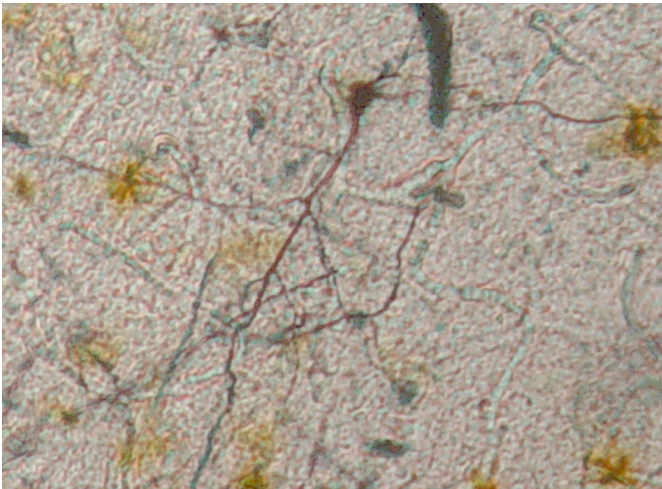
Για τη σωστή λειτουργία του εγκεφάλου είναι απαραίτητη η επικοινωνία μεταξύ των δύο ημισφαιρίων, η

οποία επιτυγχάνεται με τους συνδέσμους του εγκεφάλου, ο μεγαλύτερος από τους οποίους είναι το μεσολόβιο. Άλλοι σύνδεσμοι είναι η ψαλίδα (ο αμέσως μεγαλύτερος σε μέγεθος), ο πρόσθιος σύνδεσμος του εγκεφάλου, ο οπίσθιος σύνδεσμος και ο σύνδεσμος των ιπποκάμπων. Υπολογίζεται ότι το μεσολόβιο απαρτίζεται από >200 εκατομ. συνδεσμικές ίνες, που μπορεί να είναι είτε ομότοπες είτε ετερότοπες. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι ο πρόσθιος σύνδεσμος του εγκεφάλου περιέχει μόλις 50.000 νευρικές ίνες [1]. Επίσης, το μεσολόβιο παρουσιάζει τοπογραφική οργάνωση, δηλαδή οι ίνες που συνδέουν αντίστοιχες περιοχές των δύο ημισφαιρίων κατά κανόνα γειτνιάζουν [2, 3].

Στα πλαίσια της θεωρίας της εξέλιξης εκφράζεται η πεποίθηση ότι το μεσολόβιο αναπτύχθηκε ως αποτέλεσμα του διαρκώς αυξανόμενου μεγέθους του εγκεφάλου των ανώτερων οργανισμών, προκειμένου να καταστήσει δυνατή τη λειτουργική σύνδεση απομακρυσμένων περιοχών των δύο ημισφαιρίων. Πράγματι, μεταξύ των διαφόρων ειδών το μέγεθος του εγκεφαλικού φλοιού παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τον αριθμό των νευρικών ινών που συγκροτούν το μεσολόβιο. Ωστόσο, η σχέση αυτή δεν είναι γραμμική με αποτέλεσμα οι ανώτεροι οργανισμοί να εμφανίζουν στην πράξη μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ των δύο ημισφαιρίων σε σχέση με τους κατώτερους, γεγονός που τους καθιστά πιο επιρρεπείς σε διαταραχές αυτής της συνδεσιμότητας [4-7]. Για πολλά χρόνια υπήρχε διχογνωμία μεταξύ των επιστημόνων για το αν οι συνδεσμικές ίνες του μεσολοβίου είναι διεγερτικές (ευοδώνουν τη μεταφορά νευρικών ώσεων-πληροφοριών μεταξύ των ημισφαιρίων) ή ανασταλτικές (ευοδώνουν την αμοιβαία αναστολή των δύο ημισφαιρίων και έτσι μεγιστοποιούν την ανεξάρτητη λειτουργία του καθενός). Σήμερα θεωρείται ότι οι νευρικές ίνες του μεσολοβίου είναι στην πλειοψηφία τους διεγερτικές [8]. Επιπλέον, μέσα στη μάζα του μεσολοβίου έχουν εντοπιστεί και διάσπαρτα νευρικά κύτταρα (βλ. Εικόνες 1-2).

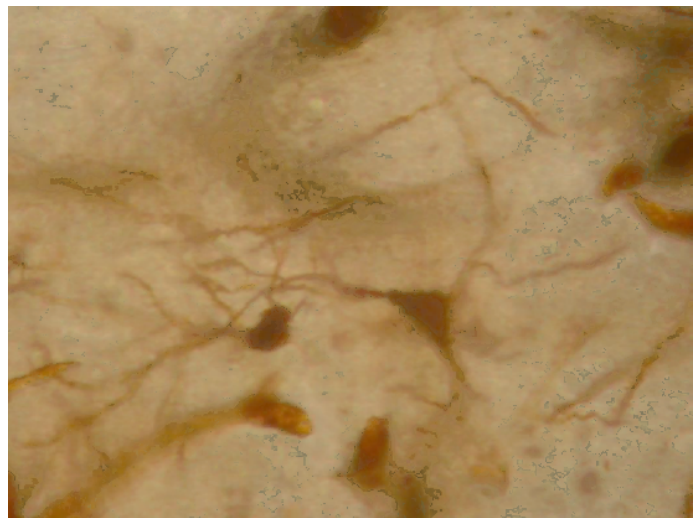
*B' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

**A' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη



Εικόνα 1: Διάσπαρτα νευρωνικά δίκτυα στο μεσολόβιο. Εργαστήριο Α' Νευρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.

Εικόνα 2: Νευρικά κύτταρα μέσα στο μεσολόβιο. Εργαστήριο Α' Νευρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.



Όσον αφορά την εμβρυολογική διάπλαση του μεσολοβίου, οι περισσότερες γνώσεις μας προέρχονται από μελέτες σε πειραματόζωα και κυρίως σε επίμυες [9]. Πρόκειται για μια πολυσταδιακή διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει τα εξής βήματα: δημιουργία και εξειδίκευση των συνδετικών νευρώνων του εγκεφάλου (callosal projection neurons), επέκταση των εμμύελων νευραξόνων τους από το ένα ημισφαίριο στο άλλο διαμέσου τους μέσης γραμμής και στόχευση στο σωστό νευρώνα του αντίθετου ημισφαιρίου [10, 11]. Ιδιαίτερα σημαν-

τικός είναι ο ρόλος της νευρογλοίας του εγκεφάλου, η οποία παρέχει το κατάλληλο υποστηρικτικό μικροπεριβάλλον για τη διαδικασία νευρωνικού σχηματισμού και μετανάστευσης και συγχρόνως εκκρίνει χρήσιμα μόρια καθοδήγησης των νευραξόνων [12]. Οι συνδεσμικοί νευράξονες 'έλκονται' στη μέση γραμμή υπό την επίδραση πρωτεϊνών, όπως οι νετρίνες και η σεμαφορίνη3, που παράγονται από τα κύτταρα της μέσης γραμμής. Οι πρωτεΐνες αυτές αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες-υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια των αναπτυσσό-

μενων νευραξόνων (π.χ. νετρίνες/DCC, νετρίνες/UNC-40, σεμαφ3/νευροπιλίνες) και οι νευρικές ίνες του μεσολοβίου οδεύουν προς το αντίθετο ημισφαίριο [13-16]. Στη συνέχεια, μέσω ενός μηχανισμού που δεν είναι πλήρως κατανοητός, ελαττώνεται η ευαισθησία των υποδοχέων αυτών στη νετρίνη και στη σεμαφορίνη και παράλληλα αυξάνεται η ευαισθησία τους σε πρωτεΐνες που αναστέλλουν τη μετανάστευση των νευραξόνων, αλληλεπιδρώντας με τους αντίστοιχους υποδοχείς (π.χ. πρωτεΐνες Slit/ROBO-1&2 υποδοχείς, πρωτεΐνες WNT/Ryk υποδοχείς). Με τον τρόπο αυτό, οι νευράξονες αδυνατούν να επαναδιασχίσουν τη μέση γραμμή. Αξίζει να αναφέρουμε ότι ο υποδοχέας ROBO-3 (σε αντίθεση με τους ROBO-1&2) διευκολύνει τη μετανάστευση των νευραξόνων πέραν της μέσης γραμμής και επιπλέον ο υποδοχέας UNC-5 της νετρίνης (σε αντίθεση με τους υποδοχείς UNC-40 και DCC) έχει δράση παρόμοια με αυτήν του συμπλέγματος Slit/ROBO [17-19]. Άλλα μόρια απαραίτητα για τη σωστή διάπλαση του μεσολοβίου είναι οι λαμινίνες, διάφορα μόρια προσκόλλησης, αυξητικοί παράγοντες των ινοβλαστών (π.χ. fibroblast growth factor receptor1) και μεταγραφικοί παράγοντες (π.χ. Nfia και Nfib) [20, 21]. Εύκολα διαπιστώνεται, λοιπόν, ότι οι μηχανισμοί που διέπουν το σχηματισμό του μεσολοβίου είναι ιδιαίτερως πολύπλοκοι.

Γενικά, η διεργασία σχηματισμού αρχίζει στο μέσον της 10ης εβδομάδας της κύησης. Τα μέρη του μεσολοβίου που σχηματίζονται πρώτα είναι το γόνυ και το

σώμα (δηλαδή το κεντρικό τμήμα του μεσολοβίου), ενώ το ρύγχος και το σπληνίο σχηματίζονται αργότερα [7, 22]. Ωστόσο, το μεσολόβιο συνεχίζει και μετά τη γέννηση (μέχρι και τα πρώτα χρόνια της ενηλικίωσης) να αναπτύσσεται και να καθίσταται η λειτουργία του όλο και πιο αποτελεσματική [23, 24]. Πιο συγκεκριμένα, στην ηλικία των 11 ετών το πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα του μεσολοβίου έχουν φτάσει στο 90% της ανάπτυξής τους, ενώ στην ηλικία των 20 ετών το 90% των νευρικών ινών του μεσολοβίου έχει εμμυελωθεί [24, 25].

Διαταραχές της δομής του μεσολοβίου

1. Είδη

Οι διαταραχές της δομής του μεσολοβίου θα μπορούσαν να ταξινομηθούν στις ακόλουθες κατηγορίες:

- πλήρης απουσία (αγενεσία) του μεσολοβίου
- αποτυχία σχηματισμού ορισμένων τμημάτων του μεσολοβίου. η απουσία των τμημάτων θα πρέπει να είναι συγγενής και όχι να σχετίζεται με άλλες εκφυλιστικές παθήσεις (π.χ. πολλαπλή σκλήρυνση)
- υποπλασία, που σημαίνει ότι το μεσολόβιο είναι πλήρως σχηματισμένο αλλά μικρότερο του φυσιολογικού για την ηλικία και το φύλο (βλ. Εικόνα 3)



Εικόνα 3: Υποπλασία του μεσολοβίου σε ενήλικα. Ανατομικό παρασκεύασμα από την Α' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ.

- δυσγενεσία, δηλαδή μη φυσιολογικό σχήμα είτε όλου είτε τμήματος του μεσολοβίου [16]

Οι παραπάνω διαταραχές συνυπάρχουν συχνά και με άλλες διαμαρτίες του Κ.Ν.Σ., όπως σύνδρομο Arnold-Chiari, δυσπλασία της παρεγκεφαλίδας και του προμήκου μυελού, σχιζεγκεφαλία, εγκεφαλοκήλη, μηνιγγομυελοκήλη, καθώς και με διαταραχές της αρχιτεκτονικής του εγκεφαλικού φλοιού (π.χ. πολυμικρογυρία, ετεροτοπία φαιάς ουσίας, ελάττωση του αριθμού των νευρώνων Van Economo) [26-28].

Εξέταση εκλογής για τη μελέτη του μεσολοβίου είναι η MRI [29]. Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί μια παραλλαγή της συμβατικής MRI, η απεικόνιση τανυστή διάχυσης (dTI-diffusion tensor imaging), η οποία δίνει τη δυνατότητα καταγραφής του προσανατολισμού ενός ιστού. Μια χρήσιμη παράμετρος της dTI για τη μελέτη του μεσολοβίου είναι η κλασματική ανισοτροπία (FA-fractional anisotropy), η οποία δίνει πληροφορίες για την πυκνότητα των νευρικών ινών σε μια περιοχή, τη διάμετρο των νευραξόνων, καθώς και εμμύελωση της λευκής ουσίας [7]. Απεικονιστικά ευρήματα που μπορεί να συνοδεύουν τις διαταραχές του μεσολοβίου είναι η διόγκωση της 3ης κοιλίας, τα διευρυσμένα ινιακά κέρατα των 2 πλάγιων κοιλιών (οπίσθια κολποκεφαλία), οι υποπλαστικοί ιπποκάμπειο σχηματισμοί, η δυσμορφική έλικα του προσαγωγίου, καθώς και μονήρεις ή πολλαπλοί κυστικοί σχηματισμοί στο εγκεφαλικό παρέγχυμα [30]. Αξίζει να αναφερθεί ότι πλέον είναι δυνατή και η προγεννητική διάγνωση διαταραχών της δομής του μεσολοβίου, ήδη από το 2ο τρίμηνο της κύησης με ειδική υπερηχογραφική εξέταση. Σε περίπτωση μιας αμφιλεγόμενης υπερηχογραφικής εξέτασης αλλά και σε υποψία ύπαρξης συνοδών διαμαρτιών μπορεί να γίνει εμβρυϊκή MRI [31, 32].

2. Επιδημιολογικά δεδομένα

Ως προς τη συχνότητα των παθήσεων του μεσολοβίου, η βελτίωση των απεικονιστικών τεχνικών μάς δίνει τη δυνατότητα να ανιχνεύουμε περιπτώσεις, οι οποίες παλαιότερα θα παρέμεναν αδιάγνωστες. Αυτό τις τελευταίες δεκαετίες έχει οδηγήσει σε μια (πλασματική ίσως) αύξηση της συχνότητας των διαταραχών της δομής του μεσολοβίου. Έτσι, στην Καλιφόρνια των ΗΠΑ κατά το διάστημα 1983-2003 παρατηρήθηκε αγενεσία του μεσολοβίου σε ποσοστό 1,8/10.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών [33]. Αντίθετα, οι πλέον πρόσφα-

τες έρευνες υπολογίζουν τη συχνότητα της αγενεσίας του μεσολοβίου σε 1/ 4.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Ωστόσο, μεταξύ ατόμων με νευροαναπτυξιακές διαταραχές η συχνότητα αγενεσίας του μεσολοβίου εγγίζει το 3-5%. Έχει παρατηρηθεί επίσης ότι τα άρρενα άτομα προσβάλλονται συχνότερα από τα θήλεα. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο σημαντικό αριθμό φυλοσύνδετων συνδρόμων, τα οποία σχετίζονται με διαταραχές της δομής του μεσολοβίου(βλ. Πίνακα 1) [16, 34].

3. Αιτιολογία

Το 30-45% των διαταραχών της δομής του μεσολοβίου οφείλονται σε γνωστά αίτια, στα οποία συμπεριλαμβάνονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες (π.χ. τρισωμία 13, 15, 18), γενετικά σύνδρομα οφειλόμενα σε μεταλλάξεις γονιδίων και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Τα γενετικά σύνδρομα μπορούν να οφείλονται είτε σε μεταλλάξεις γονιδίων κληρονομούμενες με βάση τους νόμους του Mendel είτε σε de novo σποραδικές μεταλλάξεις (1ο κρούσμα στην οικογένεια). Στον πίνακα 1 ακολουθεί μια συνοπτική ταξινόμηση των συνδρόμων αυτών. Ωστόσο, πρέπει να επισημάνουμε ότι σε μεμονωμένη αγενεσία του μεσολοβίου το ποσοστό των περιπτώσεων άγνωστης αιτιολογίας εγγίζει το 75% και το ποσοστό των περιπτώσεων που οφείλονται σε αναγνωρισμένα γενετικά αίτια πέφτει στο 10-15%. [35, 36]

Όσον αφορά τους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, η παρατεταμένη περίοδος ανάπτυξης του μεσολοβίου το καθιστά θεωρητικά ευάλωτο στη δράση πολλών εξωγενών παραγόντων. Σε πρακτικό, όμως, επίπεδο η μόνη επιβεβαιωμένη συσχέτιση αφορά το σύνδρομο εμβρυϊκής αλκοόλης, στο οποίο παρατηρείται αγενεσία του μεσολοβίου σε ποσοστό 7% [37]. Είναι γνωστό ότι το αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δρα ως τερατογόνος παράγοντας, παραβλάπτοντας την ανάπτυξη πολλών συστημάτων του οργανισμού ανάμεσα στα οποία είναι και το Κ.Ν.Σ (π.χ. μικροκεφαλία, αγενεσία μεσολοβίου, υποπλασία παρεγκεφαλίδας) [38, 39]. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφέρουμε ότι η επίδραση του αλκοόλ στο μεσολόβιο είναι βλαπτική ακόμη και στην ενήλικη ζωή, καθώς έχει παρατηρηθεί σημαντική ατροφία του μεσολοβίου σε χρόνιους χρήστες αλκοόλ (π.χ. σε εκείνους με εγκεφαλοπάθεια Wernicke και σύνδρομο των Marchiafava-Bignami-βλ. Εικόνα 4) [40]. Τέλος, υπάρχουν υποθέσεις (που όμως δεν έχουν αποδειχθεί) για συσχέτιση και με άλλους εξωγε-

νείς παράγοντες, όπως είναι η μεγάλη ηλικία της μητέρας (> 40 ετών), διάφοροι λοιμώδεις παράγοντες, μεταβολικές διαταραχές της μητέρας, καθώς και η υποθρομβία της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης [37].

Πίνακας 1: Γενετικά σύνδρομα που συνδέονται με διαταραχές του μεσολοβίου

| Σύνδρομο | Υπεύθυνο γονίδιο | Συνοδά ευρήματα |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|
| CRASH | LICAM gene (Xq28) | υδροκέφαλος, σπαστική παραπληγία, διανοητική καθυστέρηση, προσαγωγή του αντίχειρα (74) |
| XLAG | ARX gene (Xp22 13) | λισεγκεφαλία, διανοητική καθυστέρηση, επιληπτικές κρίσεις, αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα (75) |
| Mowat-Wilson | ZFHx1B gene (2q22) | νόσος Hirschsprung, συγγενείς καρδιοπάθειες, ανωμαλίες ουρογεννητικού συστήματος, μικροκεφαλία, επιληπτικές κρίσεις (76) |
| Donnal-Barrow | LRP2 gene (2q23.3-31.1) | νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, διαταραχές όρασης, διαφραγματοκλήλη-ομφαλοκλήλη, συγγενείς καρδιοπάθειες (77) |
| Andermann (ή νόσος Charlevoix) | SLC12A6 gene (15q13-q14) | περιφερική νευροπάθεια (κινητική-αισθητική) (78) |
| Acrocallosal | GLI3 gene (7p13) | διανοητική καθυστέρηση, κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, πολυδακτυλία (79) |
| Toriello-Carey | ? gene (3q29, 6p25) | συγγενείς καρδιοπάθειες, υποτονία, διανοητική καθυστέρηση, καθυστέρηση ανάπτυξης, κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες (80) |
| Aicardi | ? gene (Xp22) | διανοητική καθυστέρηση, βρεφικοί σπασμοί (81) |
| Wolf-Hirschhorn | απώλεια γονιδίων από το 4p16.3 | μικροκεφαλία, σπασμοί καθυστέρηση της ανάπτυξης, μυϊκή ατροφία, σκολίωση-κύφωση, προσωπείο "αρχαίου Έλληνα πολεμιστή" (82) |
| Menkes | ATP7A gene (Xq13.2-13.3) | ανεπαρκής απορρόφηση Cu, καθυστέρηση ανάπτυξης, σπασμοί, θάνατος <3ο έτος (83) |
| Sotos | NSD1 gene (5q35) | εγκεφαλικός γιγαντισμός, διανοητική καθυστέρηση, κίνδυνος για κακοήθειες, συγγενείς καρδιοπάθειες (84) |
| De Morsier | HESX1 gene (3p21.2-p21.1) | υπο-υποφυσισμός, υποπλασία διαφανούς διαφράγματος/οπτικού χιάσματος (16) |
| Lujan-Fryns | MED12 gene (Xq13) | προσωπείο & σωματότυπος τύπου Marfan, καρδιακές ανωμαλίες (85) |
| Opitz GBBB | ? gene (22q11.2) MID1 gene (Xp22) | υποσπαδίας, υπερηλωρισμός, δυσπλασία λάρυγγα, τραχείας, οισοφάγου (86) |
| Zellweger | 12 PEX genes | διαταραχές όρασης, υποτονία, ίκτερος, αιμορραγία από ΓΕΣ, διανοητική καθυστέρηση (87) |



Εικόνα 4: Τήξη του μεσολοβίου σε ασθενή με σύνδρομο Marchiafava-Bignami. Ο συγκεκριμένος ασθενής παρουσίαζε απραξία άνω άκρων, διαταραχές προσανατολισμού και ήπια νοητική κάμψη. Ανατομικό παρασκεύασμα από την Α' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ.

Κλινικές εκδηλώσεις

Σε γενικές γραμμές, η κλινική εικόνα των παιδιών και εφήβων με διαταραχές στη δομή του μεσολοβίου ποικίλλει σημαντικά και η βαρύτητά της εξαρτάται από την ύπαρξη ή όχι και άλλων διαμαρτιών στο Κ.Ν.Σ. Ως προς τις συχνότητες μεμονωμένων συμπτωμάτων, παρουσιάζουν ευρεία διακύμανση από μελέτη σε μελέτη (πιθανώς λόγω του σχετικά μικρού μεγέθους των δειγμάτων). Άτομα με μεμονωμένη αγενεσία του μεσολοβίου μπορούν να εμφανίζουν όλο το φάσμα των διαταραχών που θα περιγραφούν παρακάτω αλλά η κλινική τους κατάσταση και η πρόγνωσή τους είναι σημαντικά καλύτερες [41]. Όσον αφορά τη σύγκριση

μεταξύ πλήρους και μερικής αγενεσίας, τα στοιχεία είναι διφορούμενα, με τις πιο πρόσφατες έρευνες να δείχνουν ότι στη μερική αγενεσία του συνδέσμου η πρόγνωση είναι καλύτερη [42].

Σε κινητικό επίπεδο τα παιδιά αυτά είναι δυνατό να παρουσιάζουν υποτονία, σπαστικότητα, δυσχέρεια στο συντονισμό των κινήσεων των δύο ημιμορίων του σώματος, αυξημένη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων (η συχνότητά τους κυμαίνεται από 23 έως 85%), διαταραχές πρόσληψης τροφής ήδη από τη βρεφική ηλικία (π.χ. δυσκολία θηλασμού, δυσκολία στη μάσηση, δυσκαταποσία, αναγωγές τροφής) και κινητική απραξία των άνω ή των κάτω άκρων, ανάλογα με την εντόπιση της μεσολοβιακής βλάβης. Επίσης, καθυστερούν, σε

σύγκριση με τα φυσιολογικά συνομήλικα παιδιά, να αποκτήσουν ορισμένες δεξιότητες που αποτελούν σταθμούς-ορόσημα στην παιδική ανάπτυξη (60-80% των εξεταζόμενων παιδιών). Παραδείγματα τέτοιων δεξιοτήτων είναι η ικανότητα βάδισης, η στήριξη της κεφαλής, ο έλεγχος των σφιγκτήρων (με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενούρησης) [43-46]. Η πορεία της ανάπτυξης των παιδιών αυτών είναι γενικά απρόβλεπτη [47].

Όσον αφορά την αισθητική και αισθητηριακή αντίληψη, έχουν αναφερθεί διαταραχές της ακοής (από ήπια βαρηκοΐα έως πλήρη κώφωση) και διαταραχές της όρασης (διαταραγμένη στερεοσκοπική όραση, στραβισμός, νυσταγμός) [48]. Η εξέλιξη των διαταραχών αυτών είναι απρόβλεπτη, καθώς σε παιδιά που αρχικά είχαν διαγνωστεί με σοβαρές διαταραχές ακοής/όρασης μετά την πάροδο κάποιων ετών διαπιστώθηκαν ακοή/όραση φυσιολογικές (αυτόματη ίαση) [49]. Επιπλέον, περίπου το ήμισυ των παιδιών και των εφήβων με διαταραχές του μεσολοβίου (46-56%) εμφανίζουν υψηλή ευαισθησία σε απτικά ερεθίσματα, όπως η αφή (το απλό άγγιγμα) και παραδόξως μεγάλη αντοχή σε επώδυνα ερεθίσματα. Αυτό είναι ιδιαίτερος επικίνδυνος, καθώς προδιαθέτει σε σοβαρούς τραυματισμούς (κατάγματα άκρων, εγκαύματα), οι οποίοι δε γίνονται εύκολα αντιληπτοί και επιπλέον έχει ως αποτέλεσμα ορισμένες παθήσεις (π.χ. οξεία σκληροειδίτιδα) να μη διαγιγνώσκονται έγκαιρα [43].

Ο δείκτης νοημοσύνης τις περισσότερες φορές βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων (συνήθως βέβαια στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα), ωστόσο παραβλάπτονται πολλές από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες [50]. Ειδικότερα, διαταράσσεται η ικανότητα αφαιρετικής σκέψης, επίλυσης (σύνθετων κυρίως) προβλημάτων, καθώς και η ικανότητα για γενίκευση (αναγωγή δηλαδή από το ειδικό στο γενικό). Επίσης, τα παιδιά και οι έφηβοι με διαταραχές του μεσολοβίου δυσκολεύονται σημαντικά να αιτιολογήσουν λογικά τις αποφάσεις και τις θέσεις τους, να επιχειρηματολογήσουν και να κατηγοριοποιήσουν τα διάφορα δεδομένα [16, 51, 52]. Ως προς τις σχολικές επιδόσεις, με την κατάλληλη φροντίδα και βοήθεια από το σπίτι στις πρώτες τάξεις του σχολείου είναι παρόμοιες με εκείνες των υπόλοιπων παιδιών. Ωστόσο, σε μεγαλύτερες τάξεις η σχολική επίδοση αρχίζει να υστερεί και τα παιδιά αδυνατούν να συμβαδίσουν με τους συμμαθητές τους. Κατά κανόνα τα άτομα αυτά δεν παρουσιάζουν αξιόλογη ακαδημαϊκή πορεία. Αυτό θα μπορούσε να

αποδοθεί στις αυξημένες απαιτήσεις των μεγαλύτερων τάξεων αλλά και στη μικρή μείωση του δείκτη νοημοσύνης που παρουσιάζουν τα άτομα αυτά με την πρόοδο της ηλικίας [53]. Επιπλέον, αρκετά από τα παιδιά με διαταραχές στη δομή του μεσολοβίου παρουσιάζουν εκδηλώσεις που θυμίζουν τη Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ). Πιο συγκεκριμένα, η προσοχή τους διασπάται εύκολα από εξωτερικά ερεθίσματα, αδυνατούν να παραμείνουν ακίνητα για πολλή ώρα σε μια θέση και δυσκολεύονται σε εργασίες που απαιτούν πνευματική συγκέντρωση [43]. Επίσης, αξίζει να αναφέρουμε ότι σε παιδιά διαγνωσμένα με ΔΕΠΥ νευροαπεικονιστικά διαπιστώθηκαν σε δεύτερο χρόνο διαταραχές στη διάπλαση ορισμένων τμημάτων του μεσολοβίου (περιπτώσεις δυσγενεσίας του μεσολοβίου, μικρό μέγεθος ρύγχους και σπληνίου) [54].

Όσον αφορά τη χρήση της γλώσσας, οι συγκεκριμένοι ασθενείς διαθέτουν ικανότητα ανάγνωσης και κατονόμασης αντικειμένων, μπορούν να κατανοήσουν απλές προτάσεις και σαφείς οδηγίες και η εκφορά του λόγου τους είναι φυσιολογική, παρόλο που καθυστερούν στην ανάπτυξη της ομιλίας σε σύγκριση με τους συνομηλικούς τους. Ωστόσο, δυσκολεύονται να τηρήσουν γραμματικούς και συντακτικούς κανόνες, να κατανοήσουν τη μεταφορική σημασία ορισμένων λέξεων και φράσεων, καθώς και την ιδιαίτερη έννοια που έχουν ορισμένοι ιδιωτισμοί της εκάστοτε γλώσσας. Αντίθετα, δεν παρουσιάζουν κανένα πρόβλημα με την κατανόηση της κυριολεκτικής σημασίας λέξεων και φράσεων. Επίσης, αδυνατούν να αντιληφθούν το χιούμορ του συνομιλητή τους, να επενδύσουν συναισθηματικά το λόγο τους, να «χρωματίσουν» κατάλληλα τη φωνή τους και να δώσουν έμφαση σε ορισμένες λέξεις. Με άλλα λόγια, η προσωδία του λόγου τους είναι σχεδόν καταργημένη. Συχνό είναι επίσης και το φαινόμενο της αλεξιθυμίας, κατά το οποίο ο ασθενής αδυνατεί να εκφράσει με λόγια αυτά που νιώθει. Παράλληλα, μεταπηδούν από το ένα θέμα στο άλλο χωρίς να διατηρούν ένα λογικό ειρμό, δεν αντιλαμβάνονται εύκολα την κυρία ιδέα ενός κειμένου ή την ακριβή άποψη που εκφράζει ο συνομιλητής τους και δε μπορούν να καταλάβουν τη σημασία που έχουν οι διάφορες μιμικές εκφράσεις του προσώπου καθώς και οι χειρονομίες του συνομιλητή τους (δηλαδή τη γλώσσα του σώματος) [10, 55-57]. Επιπλέον, όταν ένα παιδί ή ένας έφηβος με διαταραχή του μεσολοβίου καλείται να αφηγηθεί μια ιστορία, χρησιμοποιεί κυρίως ρήματα σε

χρόνο ενεστῶτα και ὄχι σε ιστορικούς χρόνους, προτιμᾶ το 1ο και ὄχι το 3ο ενικό πρόσωπο και οι ιστορίες του στερούνται συνήθως φαντασίας, είναι δηλαδή τυποποιημένες ως προς τη δομή και την εξέλιξή τους με λιγοστά πρόσωπα-ἥρωες. Συγχρόνως, το λεξιλόγιο των παιδιῶν αυτῶν είναι ιδιαίτερος φτωχό σε λέξεις που δηλώνουν συναίσθημα και ψυχική διάθεση (κυρίως αρνητικά συναισθήματα: θυμός, θλίψη, αγωνία, απογοήτευση) [58].

Οι παραπάνω διαταραχές θα μπορούσαν να ερμηνευτούν με βάση τη διαφοροποίηση των δύο ημισφαιρίων ως προς τη λειτουργία του λόγου. Το κυρίαρχο (συν. το αριστερό) ημισφαίριο είναι το ημισφαίριο της εξωτερικεύσης του λόγου και της κατανόησης των λεκτικῶν μορφῶν της γλώσσας, ενώ το υπολειπόμενο (συν. το δεξιό) είναι το ημισφαίριο της συναισθηματικῆς εμπέδωσης του λόγου, της κατανόησης της ευρύτερης σημασίας των λέξεων και της ερμηνείας των εκφράσεων του προσώπου. Σε περιπτώσεις διαταραχῶν του μεσολοβίου είναι προφανές ότι η διαδικασία επέκτασης του λόγου και η μεταφορά χρήσιμων πληροφοριῶν ἀπὸ το ένα ημισφαίριο στο ἄλλο παραβλάπεται [59]. Παράλληλα, fMRI μελέτες ἔχουν δείξει ότι στην κατανόηση του χιούμορ εμπλέκονται δομές που εντοπίζονται είτε μόνο στο δεξιό είτε και στα δύο ημισφαίρια.[60]. Είναι αξιοσημείωτο ότι παρόμοιες διαταραχές στη χρήση της γλώσσας παρουσιάζουν ασθενείς με βλάβη στο δεξιό ημισφαίριο ἀλλὰ ἔχοντες φυσιολογικό μεσολόβιο [61].

Τα άτομα με διαταραχές μεσολοβίου θα μπορούσαν γενικά να χαρακτηριστῶν ως άτομα πρόσχαρα και φιλικὰ ἀλλὰ ἀνώριμα για την ηλικία τους. Σε ψυχοκοινωνικό επίπεδο οι ασθενείς αυτοὶ εμφανίζουν συναισθηματικὴ ἀνωριμότητα (χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι ἐπιλέγουν κατὰ κανόνα για φίλους τους άτομα κατὰ πολὺ νεότερά τους), ἔλλειψη αυτογνωσίας, καθώς και ἀδυναμία ἐκτίμησης των συνεπειῶν των πράξεων τους [62]. Ἐπίσης, ἀδυνατοῦν να αναγνωρίσουν τα ὅρια των δυνατοτήτων τους, θεωροῦν ότι είναι ικανοὶ να κάνουν πράγματα που ὁμως υπερβαίνουν κατὰ πολὺ τις ικανότητές τους και με τον τρόπο αὐτό θέτουν συχνὰ τον εαυτό τους σε κίνδυνο. Ἐνα ἄλλο γνώρισμα των ἐφήβων ασθενῶν είναι η ἀνοσογνωσία. ἀρνοῦνται, δηλαδή, να παραδεχτῶν πως παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα και πως ουσιαστικά πάσχουν ἀπὸ κάτι, ἀκόμη και αν οι δυσκολίες που ἀντιμετωπίζουν είναι οφθαλμοφανείς. Ἄλλες πάλι φορές ἀφηγοῦνται ἀνακριβῆ ἢ ἀναληθῆ περιστατικά (πιθανῶς να τα ἔχουν δει

στην τηλεόραση) που ὁμως οι ἴδιοι πιστεύουν ότι ἀνταποκρίνονται στην πραγματικότητα. Αὐτό ἐκλαμβάνεται κατὰ κανόνα ως ψέμα ἀπὸ τον περίγυρό τους και συχνὰ ἔχει δυσάρεστες συνέπειες. Ἐπιπλέον, παιδιά και ἐφήβοι με διαταραχές στο μεσολόβιο δυσκολεύονται να σχεδιάσουν και να οργανώσουν καθημερινές δραστηριότητες και να ἐκτελέσουν καθήκοντα (κάποιες φορές ἀκόμη και ἀπλά). Συγχρόνως, δὲν ἀντιλαμβάνονται εύκολα τις σκέψεις και τα συναισθήματα των γύρω τους, δὲ μπορούν να συμμετάσχουν ενεργὰ και ἀποτελεσματικά σε μια συζήτηση, τα σχόλιά τους χαρακτηρίζονται ως ἀστοχα ἢ ἀνούσια και συχνὰ ἀδυνατοῦν να ἐναρμονίσουν τη συμπεριφορά τους με τις κοινωνικές περιστάσεις. Τα παραπάνω ἔχουν ως ἀποτέλεσμα τα παιδιά αὐτὰ να κλείνονται στον εαυτό τους και να ἀποκόπτονται ἀπὸ τον κοινωνικό περίγυρο [43, 63]. Παράλληλα, ἔχει παρατηρηθεῖ ότι τα καταφέρνουν καλύτερα σε οικείες κοινωνικές καταστάσεις, ενώ ἀντίθετα δύσκολα ἀντεπεξέρχονται σε καινούργιες καταστάσεις, οι οποίες ἀπαιτοῦν λήψη πρωτοβουλιῶν, κοινωνικὴ ευελιξία, πρωτοτυπία στη σκέψη και δημιουργικότητα. Οι ἐκδηλώσεις αὐτές θυμίζουν σε πολλὰ σημεία αὐτισμό ἢ σύνδρομο Asperger. Ὡστόσο, η βασικὴ διαφορά είναι ότι στις διαταραχές του μεσολοβίου ἀπουσιάζουν οι ἐπαναληπτικές συμπεριφορές και οι στερεοτυπίες-ἐμμονές που χαρακτηρίζουν τον αὐτισμό [64]. Παρόλα αὐτὰ, υπάρχουν περιπτώσεις παιδιῶν ἐπὶ χρόνια διαγνωσμένων με αὐτισμό στα οποία ἐνδελεχέστερος νευροαπεικονιστικός ἐλέγχος κατέδειξε διαταραχές στη δομὴ του μεσολοβίου (μικρότερο μέγεθος μεσολοβίου και κυρίως του σπληνίου και του ρύγχους καθώς και ἐλαττωμένη κλασματικὴ ἀνισοτροπία στο γόνυ και στο στέλεχος) [65].

Σε ἀμιγρῶς ψυχικό επίπεδο ἔχουν ἀναφερθεῖ συχνές μεταπτώσεις της ψυχικῆς διάθεσης, ὅπως και ἡπιες ἐκδηλώσεις ἀγχους και κατάθλιψης. Ἀκραίες διαταραχές του συναισθήματος ἐμφανίζονται ἐξαιρετικά σπάνια [43]. Πρόσφατες, πάντως, μελέτες που ἔγιναν σε παιδιά που βρισκόταν στα ἀρχικά στάδια διπολικῆς διαταραχῆς ἀλλὰ και σε ἐφήβους διαγνωσμένους με σχιζοφρένεια ἀποκάλυψαν ἐλάττωση του συνολικού μεγέθους του μεσολοβίου, καθώς και διαταραχές στον προσανατολισμό των νευρικών ινῶν που το συγκροτοῦν [66, 67]. Ἐνα ἐπίσης πρόσφατο και ἐντυπωσιακό εὔρημα είναι ότι άτομα που εἶχαν υποστεί κατὰ την παιδική τους ηλικία σωματικὴ ἢ ψυχικὴ κακοποίηση παρουσιάζουν διαταραχές στο μέγεθος και στη διάπλαση τμημάτων του μεσολοβίου σε σύγκριση με την ομάδα

ελέγχου. Αυτές οι διαταραχές, βέβαια, συνυπάρχουν με διαταραχές της ανάπτυξης και άλλων τμημάτων του εγκεφάλου. Αυτό το εύρημα αποδεικνύει ότι στην ανάπτυξη του μεσολοβίου είναι δυνατό να συμβάλλουν και εξωγενείς-περιβαλλοντικοί παράγοντες(δεδομένης και της παρατεταμένης ανάπτυξής του) [68-70].

Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν παραπάνω παρατηρούνται και σε ασθενείς με ιατρογενή απώλεια του μεσολοβίου, δηλαδή σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή του συνδέσμου στα πλαίσια της θεραπευτικής αντιμετώπισης της επιληψίας, τεχνική συνήθως τις περασμένες δεκαετίες. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν ένα πολύ καλό μοντέλο για τη μελέτη του κλινικού φάσματος των διαταραχών του μεσολοβίου. Ωστόσο, οι κλινικές τους εκδηλώσεις είναι σημαντικά βαρύτερες σε σύγκριση με εκείνες ασθενών με συγγενή απουσία-αγενεσία του μεσολοβίου. Ειδικότερα, τα άτομα αυτά μετά την επέμβαση παρουσιάζουν το λεγόμενο «σύνδρομο λειτουργικής αποσύνδεσης των δύο ημισφαιρίων» (disconnection syndrome) και εμφανίζουν ιδιαίτερος έντονα και εμφανή συμπτώματα ασυνεργίας των δύο ημιμορίων του σώματος. Ωστόσο, οι διαταραχές συμπεριφοράς που παρατηρήθηκαν ήταν πολύ πιο ήπιες από ό,τι θα αναμενόταν. Γενικά, έχει παρατηρηθεί ότι σε όσο μεγαλύτερη ηλικία πραγματοποιείται η χειρουργική εκτομή του μεσολοβίου τόσο μεγαλύτερη είναι η κλινική επιβάρυνση του ασθενούς. Αντίθετα, σε όσο μικρότερη ηλικία γίνεται η εκτομή του μεσολοβίου τόσο ηπιότερες είναι σε βάθος χρόνου οι κλινικές της συνέπειες για τους ασθενείς, ίσως χάρη στη νευρωνική πλαστικότητα [16, 71, 72]. Η ιδιότητα αυτή του Κ.Ν.Σ. είναι ιδιαίτερος έντονη στα πρώτα χρόνια ζωής. Παρόλα αυτά, ένα μέρος της διατηρείται και κατά την ενήλικη ζωή [10].

Θεραπευτικές παρεμβάσεις - Μελλοντικές προοπτικές

Από την προηγηθείσα περιγραφή των κλινικών εκδηλώσεων εύκολα μπορεί να διαπιστώσει κανείς ότι η πρόγνωση και η εξέλιξη των ασθενών με διαταραχές της δομής του μεσολοβίου ποικίλλει και είναι απρόβλεπτη και μοναδική για κάθε ασθενή [43]. Δυστυχώς, τα υπάρχοντα θεραπευτικά μέσα επιτρέπουν μόνο την παρηγορική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και δεν προσφέρουν ριζική αποκατάσταση των βλαβών. Κάθε, πάντως, θεραπευτική παρέμβαση απαιτεί τη συνεργασία σε πολλαπλά επίπεδα ατόμων διαφόρων ειδικο-

τήτων, νευρολόγων, παιδιάτρων, ψυχιάτρων, γενετιστών, φυσιοθεραπευτών, λογοθεραπευτών και ειδικών εκπαιδευτών. Έρευνες έχουν δείξει ότι πάνω από το 60% των παιδιών με διαταραχές στο μεσολόβιο δέχονται κάποιου είδους θεραπευτική παρέμβαση (με συχνότερες τη λογοθεραπεία και τη φυσιοθεραπεία) [48]. Επίσης, η πολυπλοκότητα της κλινικής εικόνας αλλά και η συχνή παρουσία συνοδών διαταραχών του Κ.Ν.Σ. επιβάλλουν οι θεραπευτικές επιλογές να είναι εξειδικευμένες και προσαρμοσμένες στις ιδιαίτερες ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς. Επιπλέον, αρκετές από τις κλινικές εκδηλώσεις δεν εμφανίζονται από τα πρώτα χρόνια ζωής αλλά αρχίζουν να γίνονται αντιληπτές σε μεγαλύτερη ηλικία, όταν αυξάνεται η πολυπλοκότητα των καταστάσεων στις οποίες καλείται ένα παιδί να αντεπεξέλθει [73]. Αυτό σημαίνει ότι χρειάζεται επισταμένη παρακολούθηση των παιδιών αυτών από τους γονείς και τους εκπαιδευτικούς, ώστε να γίνουν όσο το δυνατό νωρίτερα αντιληπτές οι διαταραχές που θα παρουσιαστούν στους διάφορους τομείς ανάπτυξης. Εξάλλου, το ζητούμενο είναι οι θεραπευτικές παρεμβάσεις να αρχίσουν σε όσο το δυνατό μικρότερη ηλικία, ώστε να αξιοποιηθεί κατά το μέγιστο δυνατό η νευρωνική πλαστικότητα του εγκεφάλου. Ένα, πάντως, από τα κρίσιμα ερωτήματα είναι κατά πόσον τα άτομα αυτά θα είναι σε θέση ως ενήλικες να διάγουν μια αυτόνομη ζωή, καθώς ορισμένες από τις κλινικές διαταραχές τους είναι δυνατό να θέσουν τη ζωή τους σε κίνδυνο ή να έχουν νομικές επιπτώσεις (π.χ. ανοσογνωσία, υπερεκτίμηση δυνατοτήτων, μειωμένη αντίληψη του πόνου, παρουσίαση φανταστικών ιστοριών ως αληθή γεγονότα).

Στο μέλλον μένει να αποδειχθεί αν οι ερευνητικές προσπάθειες που γίνονται με τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα αποδώσουν καρπούς και έτσι αν οι επιστήμονες μπορέσουν να χρησιμοποιήσουν τα stem cells για την αποκατάσταση των δομικών βλαβών του μεσολοβίου. Το σίγουρο, πάντως είναι ότι απαιτείται ακόμη πολλή έρευνα στον τομέα των παθήσεων του μεσολοβίου. Καταρχάς στον τομέα της γενετικής η χαρτογράφηση νέων γονιδίων και ο προσδιορισμός της λειτουργίας τους θα μας αποκαλύψει περισσότερα για τους μηχανισμούς διάπλασης του μεσολοβίου και θα ερμηνεύσει ορισμένες ανεξήγητες περιπτώσεις αγενεσίας του. Επίσης, συσχέτιση ορισμένων γενετικών βλαβών με την εμφάνιση συγκεκριμένων κλινικών ευρημάτων (δηλαδή συσχέτιση του γονότυπου με το φαινότυπο) θα επιτρέψει στις οικογένειες των ασθενών

αυτών να λάβουν έγκαιρα (ακόμη και πριν από τη γέννηση) τις κατάλληλες αποφάσεις για το μέλλον, όσον αφορά την εκπαίδευση, την ομαλή ένταξη στην κοινωνία και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ατόμων αυτών. Εξάλλου, η πλήρης διαλεύκανση της γενετικής βάσης θα καταστήσει στο μέλλον τη γονιδιακή θεραπεία όχι απλώς εφικτή αλλά ίσως και θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς αυτούς. Επιπλέον, ο περίπλοκος και πολυσταδιακός μηχανισμός δημιουργίας του μεσο-

λοβίου το καθιστά ένα πολύ καλό μοντέλο για τη συνολική μελέτη και κατανόηση της εμβρυολογικής διάπλασης όλων των συστημάτων του οργανισμού. Παράλληλα, μελετώντας εκτενέστερα τη συσχέτιση του μεσολοβίου με διάφορες νευρολογικές-ψυχιατρικές καταστάσεις μπορούμε να μάθουμε περισσότερα για την παθογένεια των καταστάσεων αυτών και ίσως να χαρραχθούν και νέες θεραπευτικές στρατηγικές.

Summary

Structure disorders of corpus callosum-Clinical features in children and adolescents

M. GOGOU, S. BALOYANNIS:

Corpus callosum is the largest commissure connecting the two cerebral hemispheres consisting of more than 200 million nerve fibers (homotopic or heterotopic), which appear to be primarily excitatory. Corpus callosum is also topographically organized in such a way, that fibers, which connect a given cortical area, are mostly adjacent (regional organization of corpus callosum). The formation of the corpus callosum involves multiple steps, which include correct midline patterning, formation of telencephalic hemispheres, activation and specification of commissural neurons (callosal projections neurons) and axon guidance across the midline to their final target in the contralateral hemisphere. Nerve fibers start to cross the midline during the 10th gestational week, forming first the genu and the body (the central part of corpus callosum). The subsequent growth progresses bidirectionally (both anterior and posterior) throughout pregnancy. Full maturation and myelination of callosal fibers continue throughout childhood and adolescence until young adulthood. Structural disorders of corpus callosum include complete or partial absence (agenesis), hypoplasia and dysgenesis and are often associated with other abnormalities of Central Nervous System (CNS).

MRI is considered to be the most accurate and reliable diagnostic technological method in detecting callosal disorders. One particular model of dMRI data, the diffusion tensor imaging (dTI) is now well established. A useful parameter of dTI is fractional anisotropy (FA). Prenatal diagnosis of complete callosal agenesis is feasible from the midtrimester onwards by expert sonography. Recent studies suggest that agenesis of corpus callosum occurs in at least 1 per 4,000 live births, while other imaging studies have demonstrated that 3–5% of individuals assessed for neurodevelopmental disorders have structural malformations of corpus callosum. For approximately 30–45% of individuals with corpus callosum disorders, the cause is identifiable; ~10% have chromosomal abnormalities and the remaining 20–35% have recognizable genetic syndromes. However, if we only consider individuals with complete agenesis of corpus callosum, then the percentage of patients with recognizable syndromes drops to 10–15%, and thus 75% of cases of complete agenesis of corpus callosum do not have an identified cause. One clear example of environmental influences on callosal development is provided by fetal alcohol syndrome (FAS); the incidence of corpus callosum agenesis in FAS is approximately 7%, with an even higher incidence of other corpus callosum malformations.

In general, clinical signs and symptoms in corpus callosum structure disorders vary widely and their severity depends strongly on the presence of other malformations of CNS. What's more, the prognosis is unpredictable and varies from patient to patient. Children with callosal conditions can demonstrate hypotonia, spasticity, poor motor coordination, cerebral palsy and epilepsy. Developmental delays are also quite common among these children. Vision and hearing deficits, both mild and profound, have also been reported, sometimes with atypical patterns over time. Furthermore, many children are described to have excessive sensitivity to particular tactile sensations (e.g. touch) and an unexpectedly high tolerance to pain. Despite normal IQ scores, children and

adolescents with callosal conditions frequently exhibit cognitive abnormalities. More specifically, they have difficulties in integrating information from multiple sources (e.g. verbal and visual ones), complex reasoning, abstract thinking, problem solving and generalization (the ability to extrapolate from one case to others). Moreover, some of these children often have problems with maintaining attention. One of the most examined domains in patients with corpus callosum disorders is language. These patients lack comprehension of non-literal language (idioms, proverbs, vocal prosody, facial expressions and gestures). Another noticeable characteristic of most individuals with callosal problems is the diminished comprehension of humor, especially certain types of more abstract humor, such as irony or word play. As regards behavioral and emotional disorders, children and adolescents with callosal problems are usually immature for their age or even socially naïve. Furthermore, they lack awareness of others' thoughts and feelings, have poor personal insight and cannot harmonize their behaviour with social circumstances. Besides, they are more successful in routine social interactions, but have marked difficulties in adapting new situations, where creativity, flexibility and initiative taking are of substantial importance. There are also structural similarities between callosal disorders and some psychiatric and neurological disorders. For example, several studies have found an association between altered morphology of corpus callosum in adolescents and children with schizophrenia, bipolar disorder, autism and posttraumatic stress disorder, including changes in size and shape, as well as microstructural changes in callosal regions that are revealed by dMRI. Individuals with congenital absence of corpus callosum appear to be affected differently than those who undergo callosotomies and perform better on tasks related to interhemispheric integration. This could be attributed to early neural plasticity, which allows alternate neural pathways to develop.

Disorders of corpus callosum are conditions that patients and their families must 'learn to live with' rather than 'hope to recover from'. The effectiveness of therapy depends on the successful collaboration of many different specialists (pediatricians, special educators, geneticists, neurologists, psychologists, physical and speech therapists). Research on stem cells and gene therapy may provide in the future a more effective and sophisticated type of rehabilitation by a more individualized therapeutic strategy.

Key Words: corpus callosum, agenesis of corpus callosum, clinical features, children and adolescents, neural plasticity

Βιβλιογραφία

1. Π. Γιγής, Γ. Παρασκευάς: Νευροανατομία. University Studio Press Θεσσαλονίκη 1999, σελ. 80, 118-125
2. Moses P, Courchesne E, Stiles J, Trauner D, Egaas B, Edwards E. Regional size reduction in the human corpus callosum following pre- and perinatal brain injury. *Cereb Cortex*. 2000; 10:1200–10
3. Tovar-Moll F, Moll J, De Oliveira-Souza R, Bramati I, Andreiuolo PA, Lent R. Neuroplasticity in human callosal dysgenesis: a diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex*. 2007; 17:531–41
4. Mihrshahi R. The corpus callosum as an evolutionary innovation. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2006; 306:8–17
5. Dorion AA, Chantome M, Hasbound D, Zouaoui A, Marsault C, Capron C, et al. Hemispheric asymmetry and corpus callosum morphometry: a magnetic resonance imaging study. *Neurosci Res*. 2000; 36:9–13
6. Olivares R, Montiel J, Aboitiz F, Facultad de Ciencias Veterinarias. Species differences and similarities in the fine structure of the mammalian corpus callosum. *Brain Behav Evol*. 2001; 57:98–105
7. Lynn K. Paul: Developmental malformation of the corpus callosum: a review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement. *J Neurodevelop Disord* 2011; 3:3–27
8. Bloom, J. S. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychol. Rev.* 2005; 15: 59–71
9. Donahoo AL, Richards LJ: Understanding the mechanisms of callosal development through the use of transgenic mouse models. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16:127-142
10. Matteo Chiappedi, Maurizio Bejor: Corpus callosum agenesis and rehabilitative treatment. *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:64
11. Ryann M. Fame, Jessica L. MacDonald¹ and Jeffrey D. Macklis: Development, specification, and diversity of callosal projection neurons. *Trends in Neurosciences* January 2011; 34: 41-50
12. Shu, T. & Richards, L. J. Cortical axon guidance by the glial wedge during the development of the corpus callosum. *J. Neurosci.* 2001; 21: 2749–2758

13. Stein E, Tessier-Lavigne M: Hierarchical organization of guidance receptors: silencing of netrin attraction by slit through a Robo/DCC receptor complex. *Science* 2001; 91:1928-1938.
14. Richards LJ, Plachez C, Ren T: Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet* 2004; 66:276-289
15. Tessier-Lavigne M, Goodman CS: The molecular biology of axon guidance. *Science* 1996; 274:1123-1133
16. Lynn K, Paul, Warren S, Brown, Ralph Adolphs, J. Michael Tyszka, Linda J. Richards, Pratik Mukherjee and Elliott H. Sherr: Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nature Neurosci* 2007; 8:287-297
17. Shu, T., Sundaresan, V., McCarthy, M. M. & Richards, L. J. Slit2 guides both precrossing and postcrossing callosal axons at the midline in vivo. *J. Neurosci.* 2003; 23: 8176–8184
18. Andrews, W. et al. Robo1 regulates the development of major axon tracts and interneuron migration in the forebrain. *Development* 2006; 133: 2243–2252
19. Keeble, T. R. & Cooper, H. M. Ryk: a novel Wnt receptor regulating axon pathfinding. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2006; 38: 2011–2017
20. Hebert, J. M. Development of midline cell types and commissural axon tracts requires Fgfr1 in the cerebrum. *Dev. Biol.* 2006; 289: 141–151
21. Kier EL, Truwit CL: The lamina rostralis: modification of concepts concerning the anatomy, embryology, and MR appearance of the rostrum of the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:715-722
22. Huang H, Xue R, Zhang J, Ren T, Richards LJ, Yarowsky P, et al: Anatomical characterization of human fetal brain development with diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 2009; 29:4263–73
23. Kamnasaran, D.: Agenesis of the corpus callosum: Lessons from mice and men. *Clinical and Investigative Medicine* 2005; 28: 267–282
24. Shonkoff J. P., Marshall P. C.: The biology of developmental vulnerability. In J. P. Shonkoff & S. J. Meisels (Eds.), *Handbook of early childhood intervention* (2nd ed.) Cambridge, UK: Cambridge University Press 2000; 2:35-53
25. Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips LJ, Beaulieu C. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage* 2008; 40:1044–55
26. Hets SW, Sherr EH, Chao S, Gobuty S, Barkovich AJ: Anomalies of the corpus callosum: an MR analysis of the phenotypic spectrum of associated malformations. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187:1343-1348
27. Tang PH, Bartha AI, Norton ME, Barkovich AJ, Sherr EH, Glenn OA: Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30:257-263
28. Kaufman JA, Paul LK, Manaye KF, Granstedt AE, Hof PR, Hakeem AY, Allman JM: Selective reduction of Von Economo neuron number in agenesis of the corpus callosum. *Acta Neuropathol* 2008; 116:479-489
29. Fratelli, N., Papageorghiou, A. T., Prefumo, F., Bakalis, S., Homfray, T., Thilaganathan, B. : Outcome of prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum. *Prenatal Diagnosis* 2007; 27: 512–517
30. Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, Erti-Wagner B, Heinrich U, Klopocki E, Kalscheuer VM, Muenke M, von Voss H: Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am J Med Genet A* 2008; 146A:2501-2511
31. Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, Rembouskos G: Disorders of prosencephalic development. *Prenat Diagn* 2009; 29:340-354
32. Glenn, O. A., Goldstein R. B., Li K. C., Young, S. J., Norton, M. E., Busse, R. F., et al. : Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. *Journal of Ultrasound Medicine* 2005; 24: 791–804
33. Glass, H. C., Shaw, G. M., Chen, M., & Sherr, E. H.: Agenesis of the corpus callosum in California 1983–2003: A population-based study. *American Journal of Medical Genetics* 2008; 146A: 2495–2500
34. Wang LW, Huang CC, Yeh TF. Major brain lesions detected on sonographic screening of apparently normal term neonates. *Neuroradiology.* 2004; 46:368–73
35. Bedeschi, M. F. et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr. Neurol* 2006; 34: 186–193
36. Shevell MI: Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. *J Child Neurol.* 2002; 17:896–900
37. Prasad, A. N., Bunzeluk, K., Prasad, C., Chodirker, B. N., Magnus, K. G., & Greenberg, C.R.: Agenesis of the corpus callosum and cerebral anomalies in inborn errors or metabolism. *Congenital Anomalies* 2007; 47: 125–135
38. Jeffrey R, Wozniak, Ryan L, Muetzel, Bryon A, Mueller et al.: Microstructural Corpus Callosum Anomalies in Children with Prenatal Alcohol Exposure: An Extension of Previous Diffusion Tensor Imaging Findings. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009 ; 33: 1825-1835
39. Roebuck, T. M., Mattson, S. N. & Riley, E. P. A review of the neuroanatomical findings in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1998; 22: 339–344
40. Lee ST, Jung YM, Na DL, Park SH, Kim M.: Corpus callosum atrophy in Wernicke's encephalopathy. *J Neuroimaging* 2005; 15:367-372
41. Francesco, P., Maria-Edgarda, B., Giovanni, P., Dandolo, G., & Giulio, B. : Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum: What is the neurodevelopmental outcome? *Pediatrics International* 2006; 48: 298–304
42. Goodyear, P. W., Bannister, C. M., Russell, S. & Rimmer, S.: Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum. *Fetal Diagn.* 2001; 16: 139–145
43. Doherty, D., Tu, S., Schilmoeller, K., & Schilmoeller, G. :Health-related issues in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Child: Care, Health, and Development* 2006; 3: 333–342
44. Ng, Y., McCarthy, C. M., Tarby, T. J., & Bodensteiner, J. B. : Agenesis of the corpus callosum is associated with feeding difficulties. *Journal of Child Neurology* 2004; 19: 443–446
45. Serur, D., Jeret, J. S., & Wisniewski, K.: Agenesis of the corpus callosum: Clinical, neuroradiological and cytogenetic studies. *Neuropediatrics* 1988; 19: 87–91.
46. Sandeep Khanna, Harry T. Chugani, Christina Messa, John G. Curran: Corpus Callosum Agenesis and Epilepsy: PET Findings. *Ped. Neurology* 1994; 10: 221-227

47. Chadie, A., Radi, S., Tresard, L., Charollais, A., Eurin, D., Verspyck, E., et al.: Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Acta Paediatrica* 2008; 97: 420-424
48. Schilmoeller, G., & Schilmoeller, K. : Filling the void: Facilitating family support through networking for children with a rare disorder. *Family Science Review* 2000; 13: 224-233.
49. Skinner, L., & Hickson, L. : A case study of partial agenesis of the corpus callosum: Audiological implications. *The Australian and New Zealand Journal of Audiology* 2002; 24: 36-45
50. Chiarello C. A house divided? Cognitive functioning with callosal agenesis. *Brain Lang.*1980; 11: 128-158
51. Symington SH, Paul LK, Symington MF, Ono M, Brown WS: Social cognition in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Soc Neurosci.* 2010; 5:296-308
53. Finlay, D. C., Peto, T., Payling, J., Hunter, J., Fulham, W. R., & Wilkinson, I.: A study of three cases of familial related agenesis of the corpus callosum. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2000; 22: 731-742
54. Hutchinson A, Mathias J, Banich M.: Corpus callosum morphology in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *europsychology* 2008; 22:341-349
55. Brown W. S., Symington M., Van Lancker-Sidtis D., Dietrich R. & Paul L. K.: Paralinguistic processing in children with callosal agenesis: emergence of neurolinguistic deficits. *Brain Lang* 2005; 93: 135-139
56. Paul L. K., Van Lancker-Sidtis D., Schieffer B., Dietrich R. & Brown W. S. : Communicative deficits in agenesis of the corpus callosum: nonliteral language and affective prosody. *Brain Lang.* 2003; 85: 313-324
57. Warren S., Brown, Lynn K. Paul, Melissa Symington, Rosalind Dietrich: Comprehension of humor in primary agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia* 2005; 43: 906-916
58. Anne A. Turk, Warren S. Brown, Melissa Symington, Lynn K. Paul: Social narratives in agenesis of the corpus callosum: Linguistic analysis of the Thematic Apperception Test *Neuropsychologia* 2010; 48: 43-50
59. Friederici, A. D. & Alter, K. Lateralization of auditory language functions: a dynamic dual pathway model. *Brain Lang* 2004; 89: 267-276
60. Gallagher H. L., Happae F., Brunswick N., Fletcher P. C., Frith U. & Frith C. D.: Reading the mind in cartoons and stories: An fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia* 2000; 38: 11-21
61. Lehman-Blake M.: Affective language and humor appreciation after right hemisphere brain damage. *Seminars in Speech and Language* 2003; 24: 107-119
62. Paul LK, Lautzenhiser A, Brown WS, Hart A, Neumann D, Spezio M, Adolphs R: Emotional arousal in agenesis of the corpus callosum. *Int J Psychophysiol* 2006; 61:47-56
63. Brown, W. S., & Paul, L. K.: Cognitive and psychosocial deficits in agenesis of the corpus callosum with normal intelligence. *Cognitive Neuropsychiatry* 2000; 5: 135-157
64. Badaruddin D. H., Andrews G. L., Boelte S., Schilmoeller K. J., Schilmoeller G., Paul L. K. et al.: Social and behavioural problems of children with agenesis of the corpus callosum. *Child Psychiatry and Human Development* 2007; 38: 287-302
65. Casanova MF, El-Baz A, Elnakib A, Switala AE, Williams EL, Williams DL, Minshew NJ, Conturo TE: Quantitative analysis of the shape of the corpus callosum in patients with autism and comparison individuals. *Autism* 2011; 15:223-38
66. Baloch HA, Brambilla P, Soares JC. : Corpus callosum abnormalities in pediatric bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9:949-55
67. Micoulaud-Franchi JA, Bat-Pitault F, Da Fonseca D, Rufo M. : Early onset schizophrenia and partial agenesis of corpus callosum. *Arch Pediatr.* 2011;18:189-92
68. Michael D. De Bellisa, Matcheri S. Keshavana, Heather Shifflett, Satish Iyengar, Sue R. Beersa, Julie Halla, Grace Moritza : Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biol Psychiatry.* 2002; 52:1066-78
69. De Bellis MD, Keshavan MS: Sex differences in brain maturation in maltreatment-related pediatric posttraumatic stress disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003; 27(1-2):103-17
70. Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH: Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008 ;20:292-301
71. Brown W. S., Jeeves M. A., Dietrich R. & Burnison, D. S.: Bilateral field advantage and evoked potential interhemispheric transmission in commissurotomy and callosal agenesis. *Neuropsychologia* 1999;37: 1165-1180
72. Serrien DJ, Nirkko AC, Wiesendanger M. Role of the corpus callosum in bimanual coordination: a comparison of patients with congenital and acquired callosal damage. *Eur J Neurosci.* 2001;14:1897-1905
73. Moutard M. L., Kieffer V., Feingold J., Kieffer F., Lewin F., Adamsbaum C. et al.(2003). Agenesis of the corpus callosum: Prenatal diagnosis and prognosis. *Child's Nervous System* 2003; 19: 471-476
74. Zhang L.: CRASH syndrome: does it teach us about neurotrophic functions of cell adhesion molecules? *Neuroscientist* 2010; 16:470-4
75. Spinosa MJ, Liberalesso PB, Vieira SC, Olmos AS, Löhner A Jr.: Lissencephaly, abnormal genitalia and refractory epilepsy: case report of XLAG syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006 ;64:1023-6
76. Dastot-Le Moal F, Wilson M, Mowat D, Collot N, Niel F, Goossens M.: ZFX1B mutations in patients with Mowat-Wilson syndrome. *Hum Mutat.* 2007 ;28:313-21
77. Kantarci S, Al-Gazali L, Hill RS et al: Mutations in LRP2, which encodes the multiligand receptor megalin, cause Donnai-Barrow and facio-oculo-acoustico-renal syndromes. *Nat Genet.* 2007 ; 39:957-9
78. Deda G, Caksen H, Içağasıoğlu D. : Do we consider Andermann syndrome in infants with agenesis of corpus callosum. *Genet Couns.* 2003;14:249-52
79. Hodgson BD, Davies L, Gonzalez CD.: Acrocallosal syndrome: a case report and literature survey. *J Dent Child (Chic).* 2009; 76:170-7
80. Maretti MB, Haddad AS, Ferreira MC, Guaré Rde O, Alonso LG.: Toriello Carey syndrome: genetic, clinical, and oral considerations: a case report. *Spec Care Dentist.*

- 2011;31:68-72
81. Guadagni MG, Faggella A, Piana G, D'Alessandro G.: Aicardi syndrome: a case report. *Eur J Paediatr Dent.* 2010; 11: 146-8.
 82. Battaglia A, South S, Carey JC : Clinical utility gene card for: Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19: doi:10.1038/ejhg.2010.186
 83. Poulsen L, Møller LB, Plunkett K, Belmont J, Tümer Z, Horn N.: X-linked Menkes disease: first documented report of germ-line mosaicism. *Genet Test* 2004; 8:286-91
 84. Lucio-Eterovic AK, Singh MM, Gardner JE, Veerappan CS, Rice JC, Carpenter PB. : Role for the nuclear receptor-binding SET domain protein 1 (NSD1) methyltransferase in coordinating lysine 36 methylation at histone 3 with RNA polymerase II function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 ; 28: 107
 85. Van Buggenhout G, Fryns JP.: Lujan-Fryns syndrome (mental retardation, X-linked, marfanoid habitus). *Orphanet J Rare Dis* 2006 10;1:26
 86. Lacassie Y, Arriaza MI.: Opitz GBBB syndrome and the 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet.* 1996 Mar 29;62:318
 87. Jonathan A Phelan, Lisa H. Lowe, Charles M. Glasier: Pediatric neurodegenerative white matter processes: leukodystrophies and beyond. *Ped Radiol* 2008; 38:729-749