



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

**Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

**«Η ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΑ  
ΚΑΙ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ  
ΤΩΝ ΑΝΩΤΕΡΩΝ ΝΟΗΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ»**

**ΜΑΡΙΑ ΛΙΜΑ**

**Ιατρός**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Ιανουάριος 2022



**FACULTY OF MEDICINE  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
UNIVERSITY OF THESSALY**



**POSTGRADUATE PROGRAMM OF  
NEUROREHABILITATION**  
**Director:** Ass. Professor EYTHIMIOS DARDIOTIS

**Postgraduate Thesis**

**“THE CEREBELLUM  
AND ITS CONTRIBUTION TO THE REHABILITATION  
OF HIGHER MENTAL FUNCTIONS”**

**MARIA LIMA  
M.D.**

Submitted to meet part of the requirements for the acquisition of the Postgraduate Specialization  
Diploma of "NEUROREHABILITATION"

Larissa, January 2022

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή:

**ΜΑΡΙΑ ΛΙΜΑ**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

2020-2021

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**Επιβλέπων:**

ΣΤΑΥΡΟΣ Ι. ΜΠΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ

ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Σταύρος Ι. Μπαλογιάννης, Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας Α.Π.Θ.
2. Ευθύμιος Γ. Δαρδιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ.
3. Δημήτριος Π. Μπόγδανος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων Π.Θ.

**Τίτλος εργασίας στα Αγγλικά:**

***“THE CEREBELLUM AND ITS CONTRIBUTION TO THE REHABILITATION  
OF HIGHER MENTAL FUNCTIONS”***



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Σταύρο Μπαλογιάννη για την τιμή που μου έκανε να αναλάβει με προθυμία την επίβλεψη της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής μου Εργασίας και για την υποστήριξή του στην περάτωση αυτής. Τον ευχαριστώ από καρδιάς, διότι πάντοτε στέκεται αρωγός και οδηγός στις επιστημονικές μας αναζητήσεις, πλουτίζοντάς μας με την σοφία του και ενισχύοντάς μας με την πολύτιμη ηθική συμπαράστασή του σε κάθε επίπεδο.

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Ευθύμιο Δαρδιώτη για την συμμετοχή του στην Τριμελή Επιτροπή της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής μου Εργασίας. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερος για τους νέους ορίζοντες που μας άνοιξε με το συγκεκριμένο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών της Νευροαποκατάστασης, καθώς και για την πολύτιμη υποστήριξή του στις πρώτες συγγραφικές επιστημονικές μας προσπάθειες.

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Δημήτριο Μπόγδανο για την συμμετοχή του στην Τριμελή Επιτροπή της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής μου Εργασίας.

ΛΙΜΑ ΜΑΡΙΑ

## Περίληψη

Η παρεγκεφαλίδα συνδέθηκε με την ψυχή και τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες ήδη από τα ελληνιστικά χρόνια, όπου μελετήθηκε πρώτη φορά συστηματικά κυρίως από τον Ερασίστρατο. Στο πέρασμα των αιώνων η άποψη αυτή παραγκωνίστηκε· η παρεγκεφαλίδα καθιερώθηκε ως η βασική εγκεφαλική δομή, η οποία ρυθμίζει και συντονίζει την κίνηση. Από τον 20ο αιώνα επανέρχεται στο προσκήνιο η υπόθεση ότι η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει στα νευρωνικά κυκλώματα που είναι υπεύθυνα για τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Η παρούσα διπλωματική εργασία ανασκοπεί πληθώρα μελετών, η οποία επιβεβαιώνει αυτή την ιδιότητα της παρεγκεφαλίδας, και είναι πλέον κοινώς αποδεκτό ότι αυτή συμμετέχει καθοριστικά στην επιτέλεση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών· στον λόγο, στην προσοχή, στην αντίληψη, στις οπτικοχωρικές λειτουργίες, στον προσανατολισμό, στην μνήμη, στην μάθηση, στον συγχρονισμό, στο συναίσθημα, στην κοινωνική νοημοσύνη, στην ενσυναίσθηση, στην πρόβλεψη συμπεριφορών, στα όνειρα και εν γένει στο σκέπτεσθαι. Η παρεγκεφαλίδα αναδεικνύεται ως ο κύριος σταθεροποιητής του νευρικού συστήματος και της ανθρωπίνης δράσης, όχι μόνο της κίνησης, αλλά και της σκέψης και του συναισθήματος, προσδίδοντας την γενικότερη ευταξία. Έτερος σκοπός της παρούσης διπλωματικής εργασίας είναι να απαντήσει στο ερώτημα εάν και με ποιους τρόπους δύναται η παρεγκεφαλίδα να συμβάλλει στην αποκατάσταση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών. Η ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας καταδεικνύει πως η παρεγκεφαλίδα πράγματι μπορεί να έχει ενεργή συμβολή στην αποκατάσταση γνωσιακών ελλειμμάτων, μέσω εξατομικευμένων προγραμμάτων Γνωστικής Αποκατάστασης και Εικονικής Πραγματικότητας, Φαρμακευτικής ενίσχυσης, Τεχνικών Νευρικού Ερεθισμού παρεγκεφαλίδας, όπως ο Ηλεκτρικός Διακρανιακός Ερεθισμός (tDCS, TACS), ο Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (rTMS, TBS) και ο Εν τω Βάθει Ηλεκτρικός Ερεθισμός (DBS), και Μεταμόσχευσης Νευρικών/Βλαστικών κυττάρων στον παρεγκεφαλιδικό ιστό. Ειδικότερα, οι διάφορες τεχνικές παρεγκεφαλιδικού ερεθισμού εμφανίζουν πολύ σημαντικά αποτελέσματα και αναμένεται να αποτελέσουν το άμεσο μέλλον της αποκατάστασης των ανώτερων νοητικών λειτουργιών ποικίλης παθογένειας. Κοινός παρονομαστής όλων των ανωτέρω μεθόδων είναι η προαγωγή της νευρωνικής πλαστικότητας στην παρεγκεφαλίδα και δι' αυτής στο υπόλοιπο νευρικό σύστημα.

**Λέξεις Κλειδιά:** Παρεγκεφαλίδα, Ανώτερες Νοητικές / Γνωσιακές / Γνωστικές Λειτουργίες, Γνωστική/Γνωσιακή Αποκατάσταση, Τεχνικές Νευρικού Ερεθισμού, Νευροπλαστικότητα.

## **Abstract**

The cerebellum has been associated with the soul and the higher mental functions since the Hellenistic years, where it was first studied systematically, mainly by Erasistratus. Over the centuries this view has been sidelined; the cerebellum has been established as the basic brain structure that regulates and coordinates movement. From the 20th century, the idea that the cerebellum participates in the neural circuits that are responsible for the cognitive functions comes to the foreground again. The present dissertation reviews a plethora of studies that confirm this property of the cerebellum, given that it is now commonly accepted that it participates decisively in the performance of higher mental functions; in speech, attention, perception, visual-spatial functions, orientation, memory, learning, synchronization, emotion, social intelligence, empathy, predicting behaviors, dreaming and thinking. The cerebellum emerges as the main stabilizer of the nervous system and human action, not only concerning movement, but also thought and emotion, giving the general order, the “eutaxia” (eutaxy). Another purpose of this dissertation is to answer the question of whether and in what ways the cerebellum can contribute to the rehabilitation of higher mental functions. A review of the modern literature shows that the cerebellum can indeed have an active contribution in this field, through individualized programs of Cognitive Rehabilitation and Virtual Reality, Pharmaceutical approach, Neural Stimulation in cerebellum, such as transcranial Direct Current Stimulation (tDCS, TACS), Transcranial Magnetic Stimulation (TMS, rTMS, TBS), Deep Brain Stimulation (DBS), and Nerve/Stem Cell Transplantation in cerebellar tissue. In particular, the various cerebellar stimulation techniques give very important results and are expected to be the protagonists of the restoration of the cognitive functions of various pathogenesis. The common denominator of all of the above methods is the promotion of neuroplasticity in the cerebellum, and via it to the entire nervous system.

**Key words:** Cerebellum, Higher Mental / Cognitive Functions, Cognitive Rehabilitation, Non-invasive Transcranial Brain Stimulation (NTBS), Neuroplasticity.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>ΣΕΛ. 9-13</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>ΣΕΛ. 13-35</b>
<b>(1) ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑ.....</b>	<b>ΣΕΛ. 13-29</b>
2.1.1 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ.....	ΣΕΛ. 15-19
2.1.2 ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΟΣ ΦΛΟΙΟΣ.....	ΣΕΛ. 19-22
2.1.3 ΠΥΡΗΝΕΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ.....	ΣΕΛ. 22-24
2.1.4 ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΑ ΣΚΕΛΗ.....	ΣΕΛ. 24-25
2.1.5 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ.....	ΣΕΛ. 25-28
2.1.6 ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ.....	ΣΕΛ. 29
<b>(2) ΑΝΩΤΕΡΕΣ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ.....</b>	<b>ΣΕΛ. 29-34</b>
2.2.1 ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ.....	ΣΕΛ. 35
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>ΣΕΛ. 35-56</b>
<b>(1) Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ ΣΤΙΣ ΑΝΩΤΕΡΕΣ ΝΟΗΤΙΚΕΣ     ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ.....</b>	<b>ΣΕΛ. 36-41</b>
<b>(2) ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΝΩΤΕΡΩΝ     ΝΟΗΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ.....</b>	<b>ΣΕΛ. 41-56</b>
3.2.1 ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ.....	ΣΕΛ. 41-44
3.2.2 ΕΙΚΟΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	ΣΕΛ. 45
3.2.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	ΣΕΛ. 46
3.2.4 ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ.....	ΣΕΛ. 46-53
3.2.4.1 Διακρανιακός Ηλεκτρικός Ερεθισμός (tDCS).....	ΣΕΛ. 47-48
Διακρανιακός Εναλλασσόμενος Ηλεκτρικός ερεθισμός (TACS).....	ΣΕΛ. 48
3.2.4.2 Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (TMS, rTMS).....	ΣΕΛ. 49-51
«Θήτα» Ενεργοποίηση (TBS).....	ΣΕΛ. 51
3.2.4.3 Εν τω Βάθει Εγκεφαλικός Ερεθισμός (DBS).....	ΣΕΛ. 52-53
3.2.5 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΥΡΙΚΩΝ / ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	ΣΕΛ. 54-56
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....</b>	<b>ΣΕΛ. 57-61</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>ΣΕΛ. 62-71</b>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από αρχαιοτάτων χρόνων οι άνθρωποι σε διάφορα μέρη της γης φαίνεται να γνώριζαν εμπειρικά ή να διαισθάνονταν την σημασία της κεφαλής και του εγκεφάλου στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Σύμφωνα με εθνολογικές μελέτες, φαίνεται ότι πίστευαν πως η ψυχή, και συνεπώς και οι ανώτερες ψυχικές και νοητικές λειτουργίες που την χαρακτηρίζουν, εδρεύουν σε συγκεκριμένα μέλη ή όργανα του ανθρωπίνου σώματος (2, 3). Αρκετοί λαοί πίστευαν πως η έδρα της ψυχής πρέπει να ήταν στην κεφαλή, αφού διατηρούσαν διάφορες συνήθειες με τις κεφαλές νεκρών προσώπων, οικείων ή εχθρικών, όπως η «κεφαλοφαγία». Οι Ίνκας γύρω στο 5000 π.Χ. προχωρούσαν σε τρυπανισμό του κρανίου (κρανιοτομή) για να απομακρύνουν πνεύματα και δαιμόνια που μπορεί να προκαλούσαν ψυχικές διαταραχές ή επιληψία (4), καταδεικνύοντας έτσι τον ρόλο που απέδιδαν στην κεφαλή και τον εγκέφαλο ως έδρα ανώτερων νοητικών λειτουργιών. Αυτή η θεώρηση αργότερα ονομάστηκε εγκεφαλοκεντρική, ενώ από την άλλη η πλέον διαδεδομένη άποψη στην αρχαία Αίγυπτο, η οποία είχε υποστηρικτές και στον αρχαίο ελληνικό κόσμο, ήταν η καρδιοκεντρική θεώρηση, ότι δηλαδή η ψυχή και η νόηση εδρεύουν στην καρδιά.

Οι πρώτες προσπάθειες συστηματικότερης κατανόησης και μελέτης της νόησης έγιναν από τους αρχαίους Έλληνες προσωκρατικούς φιλοσόφους, οι οποίοι άρχισαν να διερωτώνται για τον εαυτό τους και να εμβαθύνουν μέσα στην ανθρώπινη σκέψη και ύπαρξη, θέτοντας έτσι ουσιαστικά τα πρώτα θεμέλια της φιλοσοφίας των Νευροεπιστημών. Ο Ηράκλειτος στην Έφεσο της Ιωνίας της Μικράς Ασίας (6<sup>ος</sup>-5<sup>ος</sup> αιών. π.Χ.) ανάλωσε την ζωή του προσπαθώντας να βρει και να γνωρίσει τον εαυτό του, ασκούμενος στο «έδιξησάμην έμεωυτόν» (Πλούταρχος, Προς Κολώτην 20, III8c.), μέσα στα πλαίσια αναζητήσεως του Λόγου, και υποστήριζε ότι διά αυτής της ασκήσεως και αναζητήσεως έμαθε τα πάντα (Διογένης Λαέρτιος, IX 5) (5). Στην άλλη όχθη της Μεσογείου στην Ελέα της Μεγάλης Ελλάδος, ο Παρμενίδης (6<sup>ος</sup>-5<sup>ος</sup> αιών. π.Χ.) προσπάθησε και αυτός εντατικά να εμβαθύνει στο Είναι και το Γίγνεσθαι. Ο πλέον προσκείμενος όμως στις Νευροεπιστήμες θα μπορούσε να θεωρηθεί ο Εμπεδοκλής ο Ακραγαντινός (5<sup>ος</sup> αιώνας π.Χ.), ιατρός και ιερέυς. Παρότι δίδεται και έχει καθιερωθεί η εντύπωση ότι η φιλοσοφία του είναι υπέρ της καρδιοκεντρικής θεωρήσεως της σκέψεως, καθώς αναφέρει ότι το αίμα που περιβάλλει την καρδιά συνδέεται με την νόηση (Απόσπ. 105), εν τούτοις, ο Εμπεδοκλής πιθανότατα εννοεί την κυκλοφορία του αίματος από την καρδιά, και διά αυτού την άρδευση και την λειτουργία όλων των υπολοίπων οργάνων, κατ' επέκτασιν και του εγκεφάλου, που αποτελεί το όντως κέντρο της νοήσεως. Επιπροσθέτως, ο Εμπεδοκλής, ορίζοντας την Φιλότητα και το Νείκος ως τις δύο κυρίαρχες δυνάμεις που παλεύουν εντός της ψυχής του ανθρώπου και καθορίζουν την

συμπεριφορά του, εισήλθε βαθύτερα από κάθε άλλον φιλόσοφο της εποχής του στον χώρο της ψυχικής εκφράσεως των εγκεφαλικών λειτουργιών (5).

Ο πρώτος όμως κατ' ουσίαν Νευροφιλόσοφος και Νευροεπιστήμων θεωρείται δικαίως, ο Αλκμαίων ο Κροτωνιάτης (5<sup>ος</sup> αιώνας π.Χ.) (6), πυθαγόρειος φιλόσοφος και ιατρός, ο οποίος πρώτος επεσήμανε ευθέως ότι ο εγκέφαλος είναι η έδρα των νοητικών λειτουργιών. Βασιζόμενος σε ανατομικές παρατηρήσεις αποφάνθηκε ότι: «Εν τω εγκεφάλω είναι το ηγεμονικόν» (Αέτιος, IV, 17, 1 στον Diels, 1961) (2). Ο Ιπποκράτης στον κυρίως ελλαδικό χώρο (5<sup>ος</sup> αιώνας π.Χ.), μέσα από ανατομικές μελέτες όρισε και αυτός τον εγκέφαλο ως έδρα της ψυχής, της νόησης και των συναισθημάτων, σε αντίθεση με την τότε επικρατούσα καρδιοκεντρική θεώρηση και συνέδεσε ψυχικές καταστάσεις με την επίδραση των τεσσάρων χυμών, συλλαμβάνοντας ουσιαστικά την φύση των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο. Ο Αλκμαίων επιπλέον, διέκρινε την αίσθηση, από την αντίληψη και την κατανόηση, θεωρώντας ότι τα αισθητήρια όργανα μεταφέρουν στον εγκέφαλο ερεθίσματα, τα οποία εν συνεχεία αντιλαμβάνεται ο εγκέφαλος και τα συνδέει με την σκέψη και τις γνωστικές λειτουργίες (5).

Είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι η ανωτέρω διαπίστωση του Αλκμαίωνα αποτελεί το σύγχρονο δόγμα του μηχανισμού της νόησης και των λειτουργιών της. Μέχρι το 1950 η Πειραματική Ψυχολογία προσπαθούσε να μελετήσει και να ερμηνεύσει τις νοητικές λειτουργίες και την συμπεριφορά ακολουθώντας το δόγμα του *Συμπεριφορισμού*. Σύμφωνα με τον Συμπεριφορισμό, η *εκπεφρασμένη ή εμφανής* συμπεριφορά είναι το παν και η *αντίληψη* υποβαθμίζεται σε μία παθητική διεργασία. Ο εγκέφαλος απαντάει παθητικά, σχεδόν αντανακλαστικά, στα ερεθίσματα τα οποία δέχεται, χωρίς να δίδεται σημασία στον πιθανό ρόλο του εγκεφάλου στην επεξεργασία των ερεθισμάτων. Μόλις το 1960-1970 οι θεμελιωτές της *Γνωστικής Ψυχολογίας*, ανήγαγαν την *αντίληψη* σε κύριο διαμορφωτή της ανθρώπινης συμπεριφοράς και υποστήριξαν ότι αποτελεί *ενεργητική δημιουργική διεργασία* διά της οποίας επιτελείται η *εσωτερική αντιπροσώπευση των πληροφοριών* (7). Η *Γνωστική Νευροεπιστήμη* αποτελεί πλέον την σκέπη, κάτω από την οποία η Γνωστική Ψυχολογία έτυχε να ανθίσει μαζί με τεχνικές κυτταρικής μελέτης του εγκεφάλου, την νευροβιολογία των συστημάτων, τεχνικές απεικόνισης του εγκεφάλου (Positron Emission Tomography - PET, Magnetic Resonance Tomography - MRI, ηλεκτροεγκεφαλογραφία κ.λπ.) και την επιστήμη των υπολογιστών. Έτσι, η Γνωστική Νευροεπιστήμη καλείται να μελετήσει την συμπεριφορά και τις νοητικές λειτουργίες, δίδοντας βαρύτητα πρωτίστως στην μελέτη των εσωτερικών αντιπροσωπεύσεων των νοητικών γεγονότων στον εγκέφαλο.

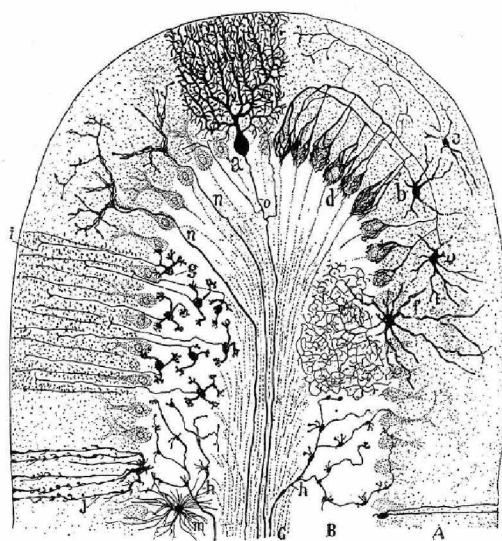
Το επόμενο εύλογο ερώτημα το οποίο ήρθε στο προσκήνιο και κλήθηκε να απαντηθεί κατά τα ελληνιστικά χρόνια ήταν το *πού ακριβώς* εδράζονται οι νοητικές λειτουργίες στον εγκέφαλο.

Ο Ηρόφιλος και ο Ερασίστρατος (4<sup>ος</sup>-3<sup>ος</sup> αιώνας π.Χ.) μεταφέροντας στην νευροανατομία την αγωνία των φιλοσόφων για την έδρα της ψυχής και της νόησης, εισαγάγουν ουσιαστικά την τοπογραφική ανατομική και προσπαθούν να απαντήσουν επιστημονικά σε αυτά τα ερωτήματα. Αμφότεροι οι Ίωνες αλεξανδρινοί ιατροί προσδιορίζουν πλέον πιο συγκεκριμένα την έδρα της ψυχής, του πνεύματος και των νοητικών λειτουργιών στην **παρεγκεφαλίδα** και το παρακείμενο κοιλιακό σύστημα της 4<sup>ης</sup> κοιλίας (Galen (pp.602-604) (8, 9). Ο Ηρόφιλος περιέγραψε, μεταξύ άλλων, την κάτω γωνία του ρομβοειδούς βόθρου, την οποία ονόμασε γραφικό κάλαμο, λόγω της ομοιότητάς της με την γραφίδα. Ο περίφημος γραφικός κάλαμος του Ηροφίλου, αποτελούσε κατ' αυτόν, το ουσιωδέστερο σημείο της περιοχής, το οποίο έχει άμεση σχέση με την εντόπιση της ψυχής και την διατήρηση αυτής στο σώμα, και κατ' επέκτασιν την διατήρηση του ανθρώπου στην ζωή (8). Αξίζει να αναφερθεί επίσης ότι μελέτησε και περιέγραψε τα «χοριοειδή πλέγματα» και την παραγωγή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) εξ αυτών (8). Ο δε Ερασίστρατος μελέτησε πρώτος αυτός συστηματικά την παρεγκεφαλίδα, 2.000 χρόνια πριν από τον Flourens (1794-1867), την διαχώρισε λειτουργικώς από τον εγκέφαλο και πρωτοπεριέγραψε το αποκαλούμενο σήμερα, λανθασμένα, τρήμα του Monro (1697-1767) (10). Επιπλέον, της απέδωσε ορθώς τον ρόλο της ως κυρίου αρμοστή της βουλευτικής κινητικότητας, την οποία συντονίζει αρμονικώς, παρέχοντας την «κινητική ευταξίαν» (8).

Ο μέγας συνεχιστής της ελληνιστικής ιατρικής κατά τα πρωτοχριστιανικά πλέον χρόνια, Γαληνός εκ Περγάμου, πίστευε ότι ο άνθρωπος είναι μια ενιαία ψυχοσωματική ενότης, η οποία εκφράζεται διά του εγκεφάλου. Η ψυχή, η οποία δημιουργείται ανεξαρτήτως του σώματος, εμφυτεύεται σε αυτό υπό του θείου, το ενεργοποιεί και διά του εγκεφάλου καθίσταται εφικτή η λειτουργική έκφραση της (11). Όσον αφορά τον οπίσθιο εγκέφαλο, συγκεκριμένα την παρεγκεφαλίδα και την 4<sup>η</sup> κοιλία, θεωρεί και αυτός ότι εκεί οριοθετείται η ζωή από τον θάνατο, αφού η παρεγκεφαλίδα διά του σκώληκος προστατεύει την έξοδο της ψυχής από την 4<sup>η</sup> κοιλία. Όταν ο σκώληκας ανέρχεται προς τα άνω και οπίσω και διευρύνεται το τρήμα της επικοινωνίας της 4<sup>ης</sup> κοιλίας με την μείζονα δεξαμενή, όπως συμβαίνει όταν ο άνθρωπος πυρέσσει, η ψυχή εξέρχεται εκ του κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου και επέρχεται ο θάνατος (2). Για τους επόμενους πολλούς αιώνες ο Γαληνός αποτέλεσε το θεμέλιο και το θέσφατο της ιατρικής σκέψεως, επάνω στο οποίο αναπτύχθηκε η Ιατρική της δύσεως. Το βιολογικό του δόγμα, ο «γαληνισμός», επικράτησε στην δυτική ιατρική για δεκατέσσερις αιώνες, καθώς και στον αραβικό κόσμο κατά τον μεσαίωνα, και μετά τα μισά του 16<sup>ου</sup> αιώνα, ιδίως με τις ανατομικές έρευνες του Ανδρέα Vesalius, άρχισε να αντικρούεται και αντικαθίσταται από νεότερες αντιλήψεις (12).

Την σκυτάλη της μελέτης της νόησης και των λειτουργιών της θα πάρει η Ψυχολογία, η οποία βασίζεται σε γραπτά δυτικών συγγραφέων, όπως ο Rene Descartes (17<sup>ος</sup> αιώνας), John Locke (17<sup>ος</sup> αιώνας), David Hume (18<sup>ος</sup> αιώνας), Charles Darwin (19<sup>ος</sup> αιώνας), οι οποίοι επαναφέρουν ως ένα βαθμό στο προσκήνιο την ελληνική κλασική φιλοσοφία. Στα τέλη του 18<sup>ου</sup> αιώνα ο Franz Joseph Gall καθιερώνοντας την τοπογραφική ανατομική του εγκεφάλου, όρισε την παρεγκεφαλίδα ως το κέντρο της αγάπης (13), συνδέοντας την και πάλι με ανώτερες νοητικές λειτουργίες (7).

Η εφεύρεση του σύνθετου μικροσκοπίου τον 18<sup>ο</sup> αιώνα άνοιξε έναν νέο ορίζοντα επιστημονικής δράσης και ο νευρικός ιστός αποτέλεσε αντικείμενο ενδελεχούς μελέτης στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα. Ο Ιταλός Camillo Golgi διά της τεχνικής της χρώσεως των νευρώνων διά νιτρικού αργύρου που ανέπτυξε, έδωσε στον Ισπανό Santiago Ramon y Cajal την δυνατότητα να εμβαθύνει στην ιστολογία του νευρικού συστήματος και να περιγράψει την νευρωνική θεωρία. Η παρεγκεφαλίδα ήταν αυτή που απετέλεσε το πεδίο μάχης της νευρωνικής θεωρίας. Εξάλλου στην παρεγκεφαλίδα είχε μπορέσει νωρίτερα ο Johannes Evangelista Purkinje το 1837, να ρίξει μια πρώτη ματιά στα μεγαλύτερα νευρικά κύτταρα που απαρτίζουν τον εγκέφαλο, βαφτίζοντας τα με το όνομά του (14). Ο Santiago Ramon y Cajal περιέγραψε αναλυτικά την μικροσκοπική ανατομική της παρεγκεφαλίδος (15).



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του παρεγκεφαλιδικού φλοιού υπό την γραφίδα του Santiago Ramon y Cajal, σύμφωνα με παρασκευάσματά του με χρώση βαρέων μετάλλων, 1909. Ανατύπωση από: Μπαλογιάννης Σ. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ, τόμος V. Θεσσαλονίκη: Π. Πουρνάρα; 2005.(1)

Η παρεγκεφαλίδα παραμένει ακόμη και σήμερα ως ένα μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητη και μυστηριώδης. Η κυτταροβρίθεια της είναι τόσο μεγάλη, ώστε να υπερβαίνει αυτή ολόκληρου του υπολοίπου εγκεφάλου και συνεπώς οι λειτουργίες της αναμένεται να είναι πολύ περισσότερες. Η οριστική καθιέρωση της παρεγκεφαλίδας ως συντονιστή της κίνησης από τον Gordons Holmes το 1939 (16), θεωρήθηκε μέχρι πρόσφατα ως ο αποκλειστικός ρόλος της. Οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες που ίσως αποδίδονταν σε αυτήν τοποθετήθηκαν σε άλλα κέντρα

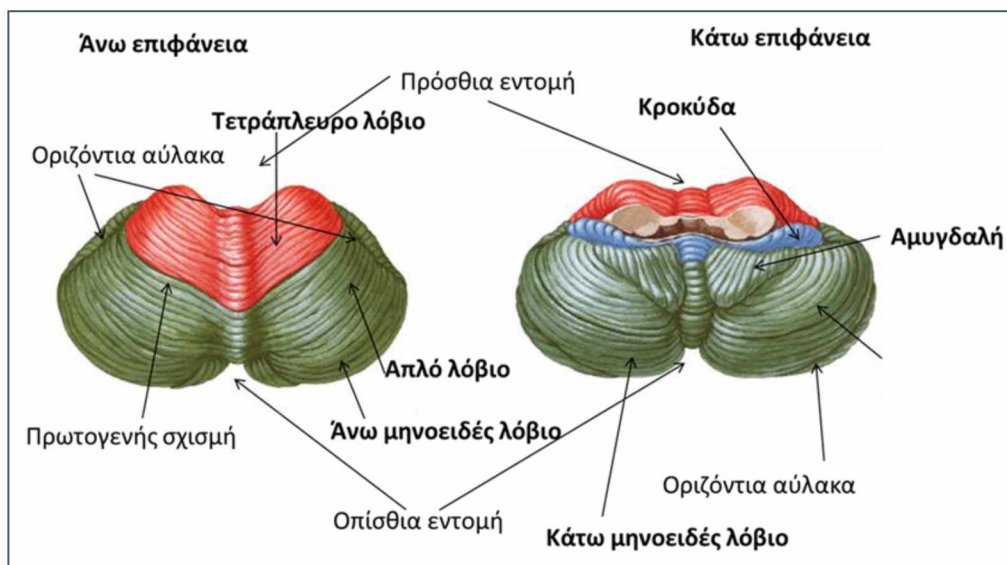


του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), όπως στον προμετωπιαίο κυρίως φλοιό, στην αμυγδαλή και το μεταχιακό σύστημα. Τις τελευταίες όμως δεκαετίες του 20<sup>ου</sup> αιώνα η ιατρική επιστήμη έρχεται μάλλον να δικαιώσει τους Έλληνες ιατρούς των ελληνοιστικών χρόνων, οι οποίοι απέδιδαν στην παρεγκεφαλίδα, σχεδόν 2000 χρόνια πριν, την έδρα ανώτερων νοητικών λειτουργιών. Πλέον οι ενδείξεις ότι η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει σε ανώτερες νοητικές λειτουργίες είναι πολλές και από όλους τους τομείς της ιατρικής επιστήμης. Το νέο ερώτημα το οποίο αρχίζει να αναφύεται, είναι το εάν και κατά πόσον θα μπορούσε η παρεγκεφαλίδα να συμβάλλει και στην αποκατάσταση ανώτερων νοητικών λειτουργιών, όταν αυτές βλάπτονται σε διάφορες νευρολογικές παθήσεις. Τα δεδομένα είναι θετικά και ενθαρρυντικά και σε αυτά θα αναφερθούμε εκτεταμένα στη συνέχεια της διπλωματικής εργασίας.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2- ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

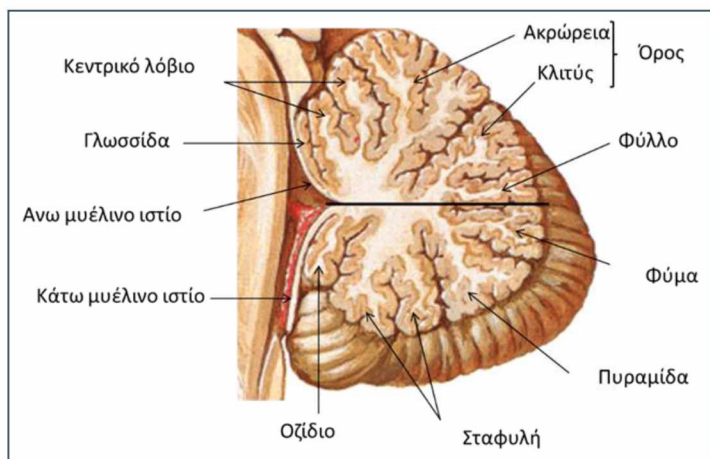
### **(1) ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑ**

Η παρεγκεφαλίδα εδράζεται στον οπίσθιο εγκεφαλικό βόθρο, καταλαμβάνει το 10% του συνολικού όγκου του εγκεφάλου (17) <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s3/chapter05.html>, οπισθίως της γέφυρας και του προμήκους -μεταξύ των οποίων βρίσκεται η 4<sup>η</sup> κοιλία- (Εικ.4), και στην άνω επιφάνειά της καλύπτεται από το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας, εκ της σκληράς μήνιγγας. Η επιφάνεια της αποτελείται από παράλληλες εγκάρσιες προεξοχές, τις έλικες (φύλλα), οι οποίες αφορίζονται μεταξύ τους από οριζόντιες αύλακες. Δύο βαθιές εγκάρσιες σχισμές την χωρίζουν σε τρεις κύριους λοβούς, τον πρόσθιο (τετράπλευρο λόβιο), τον οπίσθιο (άνω επιφάνεια: απλό λόβιο, άνω μηνοειδές λόβιο, και κάτω επιφάνεια: κάτω μηνοειδές λόβιο, διγαστορικό λόβιο και αμυγδαλή) και τον μικρό λοβό της κροκύδας, ο οποίος συνδεόμενος με το κεντρικό οζίδιο του σκώληκος και δια αυτού με την έτερη κροκύδα, σχηματίζουν το κροκυδο-οζώδες λόβιο. Στην κάτω επιφάνεια της παρεγκεφαλίδας φαίνονται δύο επιμήκεις αύλακες, που αφορίζουν τον σκώληκα, εκατέρωθεν αυτού η διάμεση μοίρα, και τα ημισφαίρια (7, 17) <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s3/chapter05.html> (Εικ. 2).



Εικόνα 2. Άνω και κάτω επιφάνεια παρεγκεφαλίδας. Η κόκκινη περιοχή αντιστοιχεί στον πρόσθιο λοβό, η πράσινη στον οπίσθιο λοβό και η μπλε στο κροκυδοσώδες λόβιο. Ανατύπωση από: F. Netter, Ανατομία του ανθρώπου, Άτλας βασικών ιατρικών επιστημών, Frank H. Netter, Τόμος 1, 3<sup>η</sup> έκδοση, Εκδόσεις Πασαλιδή, Copyright 2004.

Η οργάνωση της παρεγκεφαλίδας γίνεται περισσότερο επιμήκως παρά σε οριζόντιες ζώνες (18) κι έτσι προκύπτουν οι εξής περιοχές: ο σκώληκας, η παρασκώλιος ή διάμεση περιοχή και τα πλάγια ημισφαίρια. Κάθε παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο επικοινωνεί με το αντίπλευρο εγκεφαλικό ημισφαίριο κυρίως μέσω δύο οδών, αφενός μιας προσαγωγού οδού μέσω της γέφυρας, αφετέρου μίας απαγωγού που προβάλλει πρώτα στον βαθύτερο παρεγκεφαλιδικό πυρήνα και εν συνεχεία διά του θαλάμου καταλήγει στον αντίπλευρο εγκεφαλικό φλοιό (19). Ο σκώληκας προβάλλει κυρίως στο στέλεχος και στον Νωτιαίο Μυελό (NM) και απαρτίζεται από την γλωσσίδα, το κεντρικό λόβιο, το όρος (ακρώρεια, κλιτύς), το φύλλο, το φύμα, την πυραμίδα, την σταφυλή και το οζίδιο (Εικ. 3). Η επικοινωνία με το υπόλοιπο ΚΝΣ γίνεται διά των παρεγκεφαλιδικών σκελών, τα οποία συνδέουν την παρεγκεφαλίδα με το στέλεχος, περικλείοντας εντός αυτών την 4<sup>η</sup> κοιλία.



Εικόνα 3. Οβελιαία τομή παρεγκεφαλίδας στο επίπεδο του σκώληκα. Ανατύπωση από: F. Netter, Ανατομία του ανθρώπου, Άτλας βασικών ιατρικών επιστημών, Frank H. Netter, Τόμος 1, 3<sup>η</sup> έκδοση, Εκδόσεις Πασαλιδή, Copyright 2004.



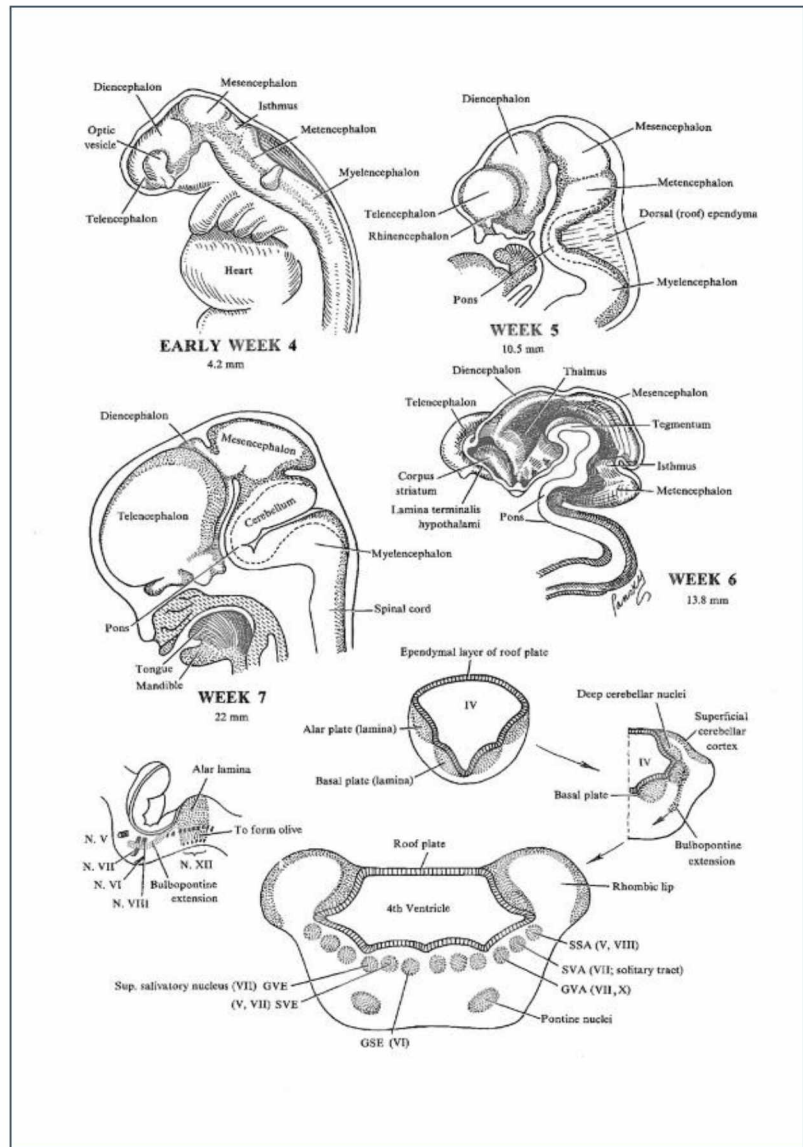


*Εικόνα 4. Ανατομικά παρασκευάσματα παρεγκεφαλίδος εκ του εργαστηρίου της Α' Νευρολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ. Ευγενική παραχώρηση του Καθηγητού κ. Στ. Ι. Μπαλογιάννη.*

### **2.1.1 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ**

Κατά την ενδομήτριο ανάπτυξη του ανθρώπου, το νευρικό σύστημα αρχίζει να διαμορφώνεται πολύ νωρίς κατά την 2<sup>η</sup> έως 3<sup>η</sup> εβδομάδα, προερχόμενο από το εξώδερμα, και συγκεκριμένα από το ραχιαίο κεντρικό επιμήκες μόρφωμα της **μυελικής πλάκας**. Τα κύτταρα στα πλάγια χείλη της μυελικής πλάκας πολλαπλασιάζονται σταδιακά, οδηγώντας στην έπαρση και πάχυνσή τους, σχηματίζοντας την **μυελική αύλακα**. Ακολουθεί η περαιτέρω κοίλανση της αύλακας και η υπερύψωση των πλαγίων χειλών της, των **μυελικών πτυχών**, τα οποία θα συνενωθούν ραχιαία προς την μέση γραμμή προς σχηματισμό του **μυελικού σωλήνα**. Η σύγκλειση των μυελικών πτυχών άρχεται από το μέσον την μυελικής αύλακας με κατεύθυνση αρχικώς κεφαλικά και στην συνέχεια ουραία, αφήνοντας αρχικά ανοιχτά τα άκρα του μυελικού σωλήνα, τον **πρόσθιο και οπίσθιο νευρόπορο**, τα οποία θα συγκλεισθούν κατά την 4<sup>η</sup> εβδομάδα. Ο νευρικός σωλήνας θα αποκολληθεί από το λοιπό υπερκείμενο εξώδερμα, αφήνοντας έναν πληθυσμό νευροεξωδερμικών κυττάρων να διαχωρισθεί από αυτόν, σχηματίζοντας την **νευρική ακρολοφία**, δηλαδή την γαγγλιακή ακρολοφία των οπισθίων ριζών και της συμπαθητικής αλύσου του ΝΜ (1, 20).

Το κεφαλικό τμήμα του νευρικού σωλήνα αναπτύσσεται ταχύτερα από το υπόλοιπο, σχηματίζοντας τρία πρωτογενή εγκεφαλικά κυστίδια, το **προσεγκεφαλικό**, το **μεσεγκεφαλικό** και το **ρομβοεγκεφαλικό**, από τα οποία θα σχηματιστούν αντιστοίχως ο πρόσθιος εγκέφαλος, ο μέσος εγκέφαλος και ο ρομβοεγκέφαλος. Ταυτόχρονα, ο μυελικός σωλήνας κάμπτεται κοιλιακά προς σχηματισμό της κεφαλικής και αυχενικής καμπής. Ο **πρόσθιος εγκέφαλος** θα δώσει τον τελικό εγκέφαλο, ο οποίος θα εξελιχθεί σε δύο τελεγκεφαλικά κυστίδια, εκ των οποίων θα προέλθουν τα εγκεφαλικά ημισφαίρια και τα οφθαλμικά κυστίδια. Οπισθίως θα προκύψει ο διεγκεφαλος, εκ του οποίου θα προέλθει ο οπτικός θάλαμος, ο υποθάλαμος, ο μεταθάλαμος και ο επιθάλαμος. Οι κοιλότητες των τελεγκεφαλικών κυστιδίων θα αποτελέσουν τις πλάγιες κοιλίες, οι οποίες επικοινωνούν με την κοιλότητα του διεγκεφάλου, την τρίτη κοιλία, διά των τρημάτων του Μονρο. Ο **ρομβοεγκέφαλος** θα δώσει τον μετεγκέφαλο, από όπου θα διαμορφωθεί η γέφυρα, η παρεγκεφαλίδα και το πρόσθιο τμήμα της 4<sup>ης</sup> κοιλίας, και τον μυελεγκέφαλο, από τον οποίο θα προέλθει ο προμήκης και το οπίσθιο τμήμα της 4<sup>ης</sup> κοιλίας.



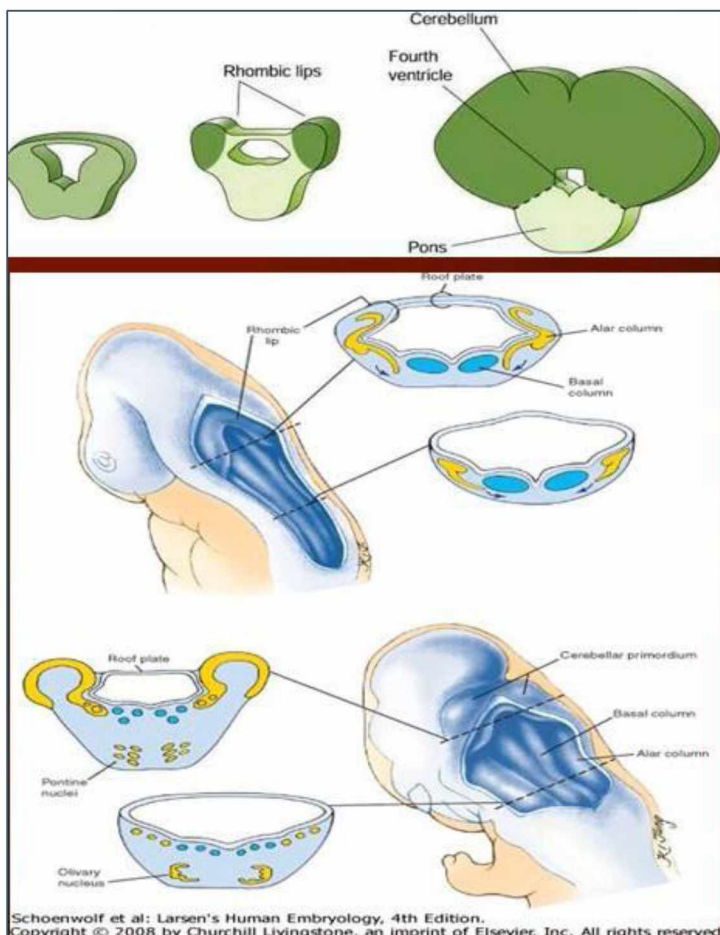
Εικόνα 5. Εμβρυολογία νευρικού συστήματος κατά την 4<sup>η</sup> έως 7<sup>η</sup> εβδομάδα, στα ανώτερα σχέδια. Εγκάρσια τομή μυελικού σωλήνα στο ύψος της 4<sup>ης</sup> κοιλίας, στα κατώτερα σχέδια. Ανατύπωση από: Bailey FR. and Miller AM. *Textbook of Embryology* (1921) New York: William Wood and Co.

Εκεί όπου η ανάπτυξη γίνεται με βραδύτερο ρυθμό, δεν σχηματίζονται κοιλότητες, δηλαδή κοιλίες, όπως στον **μεσεγκέφαλο**, όπου παραμένει ο σωλήνας χωρίς να διευρυνθεί δίδοντας τον



μετέπειτα υδραγωγό του Sylvius (21). Το υπόλοιπο ουραίο τμήμα του νευρικού σωλήνα θα αποτελέσει τον νωτιαίο μυελό (Εικ. 5).

Πιο αναλυτικά για την παρεγκεφαλίδα, από την 5<sup>η</sup> εμβρυική εβδομάδα αρχίζει να αναπτύσσεται από το ραχιαίο πτερυγοειδές πέταλο του μετεγκεφάλου, συγκεκριμένα εκ της πλαγίας μοίρας του ραχιαίου πετάλου του προσθίου τμήματος του ρομβομερούς 1 (r1), υφιστάμενη αμφοτερόπλευρη έκπτυξη, σχηματίζοντας τα ρομβικά χείλη (rhombic lip) (1, 22). Τα δύο πέταλα συνενώνονται εν τέλει στην μέση γραμμή, κατά την 7<sup>η</sup> εμβρυική εβδομάδα, σχηματίζοντας τον σκώληκα, ενώ η περαιτέρω ανάπτυξη των πλαγίων τους θα αποτελέσει τα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια (Εικ. 6). Η ατελής σύντηξη των δύο πετάλων θα οδηγήσει σε απλασία ή υποπλασία του σκώληκα. Επιπλέον, από το σημείο της σύντηξης των πετάλων θα αναπτυχθούν στην συνέχεια τα κύτταρα του Purkinje (9<sup>η</sup>-10<sup>η</sup> εμβρυική εβδομάδα), τα κύτταρα



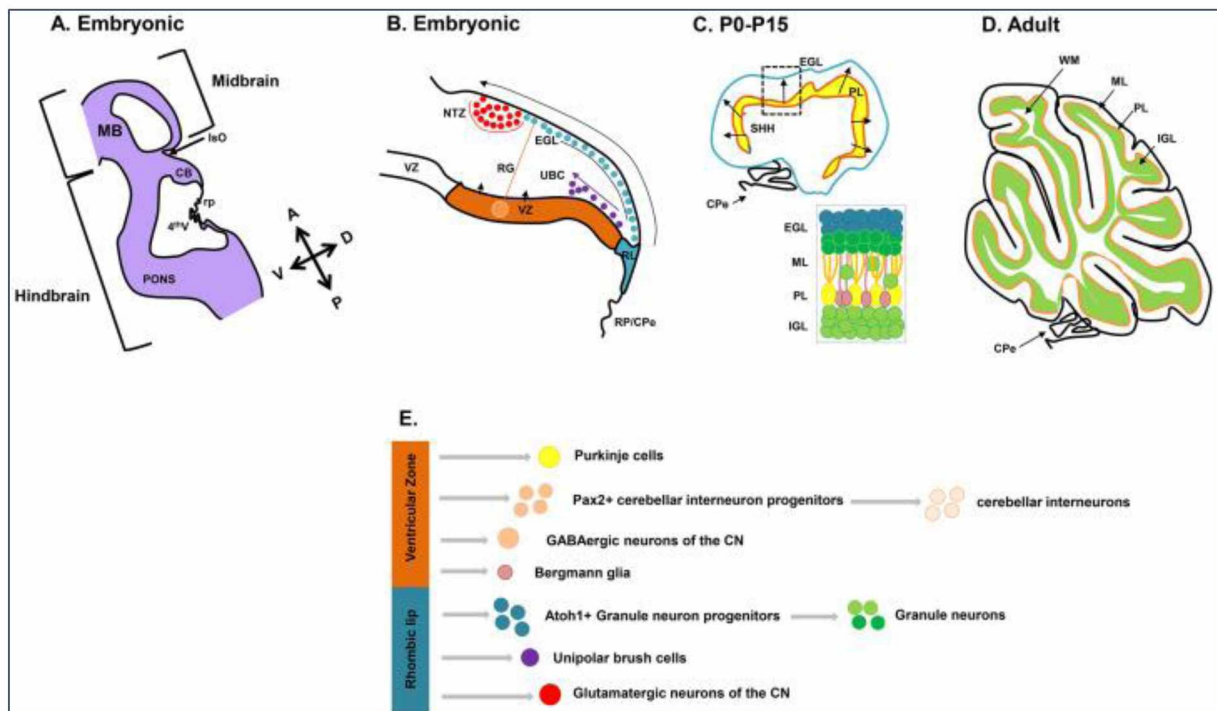
του Golgi, τα καλαθιοφόρα και πολλά νευρογλοιακά κύτταρα. Ο επιπολής παρεγκεφαλιδικός φλοιός θα προέλθει από κύτταρα που μετανάστευσαν από την **επενδυματική** στιβάδα (ependymal layer of roof plate, Εικ. 5). Ο φλοιός της παρεγκεφαλίδας θα αναπτυχθεί εν εκτάσει κατά τον 3<sup>ο</sup> έως 5<sup>ο</sup> εμβρυικό μήνα. Η **περικοιλιακή ζώνη** (ventricular zone) (Εικ. 7) είναι το νευροεπιθήλιο το οποίο θα αποτελέσει την οροφή της 4<sup>ης</sup> κοιλίας. Τα κύτταρα τα οποία προέρχονται από αυτήν είναι τα κύτταρα του Purkinje,

Εικόνα 6. Τρισδιάστατη απεικόνιση και εγκάρσιες τομές εμβρύου. Ανατύπωση από: Schoenwolf et al: *Larsen's Human Embryology, 4<sup>th</sup> Edition*. Copyright 2008 by Churchill Livingstone, Elsevier.

τα καλαθοφόρα, τα αστεροειδή, του Golgi, του Lugaro και τα κύτταρα του κηροπηγίου (candelabrum). Όλα τα ανωτέρω χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστή το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), και βρίσκονται στις δύο εξώτερες στιβάδες του παρεγκεφαλιδικού φλοιού, εκτός από τα κύτταρα του Golgi και Lugaro που είναι στην κοκκιώδη στιβάδα (15). Από την άλλη τα κύτταρα των **ρομβικών χειλέων** χρησιμοποιούν το **γλουταμινικό οξύ**, και είναι οι μεγάλοι προσαγωγοί νευρώνες από τον διεγκέφαλο και το στέλεχος, τα κοκκιώδη προσαγωγά κύτταρα και τα μονόπολα ψηκτροειδή κύτταρα (20) (Εικ. 7). Οι εν τω βάθει νευρώνες της παρεγκεφαλίδας προέρχονται είτε από την περικοιλιακή ζώνη, είτε από τα ρομβικά χείλη (Εικ. 5). Οι εν τω βάθει πυρήνες της παρεγκεφαλίδας θα προέλθουν από νευρωνικές μάζες εκ του κέντρου της παρεγκεφαλίδας, κατά τον 3<sup>ο</sup>- 4<sup>ο</sup> μήνα, θα αρχίσουν να ωριμάζουν κατά τον 6<sup>ο</sup> μήνα (1) και θα παραμείνουν κοντά στην οροφή της 4<sup>ης</sup> κοιλίας, στο βάθος της λευκής ουσίας της παρεγκεφαλίδας (15). Τα παρεγκεφαλιδικά φύλλα αναπτύσσονται εκτενώς τον 7<sup>ο</sup> εμβρυικό μήνα, με την μετανάστευση των κυττάρων να συνεχίζεται και επ' ολίγον διάστημα και μετά την γέννηση.

Ο φλοιός της παρεγκεφαλίδας κατά την γέννηση είναι τετράστιβος. Κύτταρα από την εξώτερο στιβάδα, την έξω κοκκιώδη του Obersteiner, τα λεγόμενα μεταμιτωτικά κοκκιώδη θετικά στην ρεελίνη κύτταρα - “reelin-positive postmitotic granule neurons”, θα μεταναστεύσουν κατά τον 6<sup>ο</sup> μήνα της ζωής στην έσω κοκκιώδη στιβάδα, καταργώντας την έξω κοκκιώδη, ώστε να προκύψει η γνωστή τρίστιβος παρεγκεφαλίδα (23). Η ρεελίνη, η οποία καθοδηγεί την μετανάστευση των νευρικών κυττάρων, παράγεται στην παρεγκεφαλίδα από πρόδρομα νευρικά κύτταρα στην πυρηνική μεταβατική ζώνη (nuclear transitory zone - NTZ) και μεταμιτωτικούς νευρώνες στο βάθος της έξω κοκκιώδους στιβάδας και στην έσω κοκκιώδη στιβάδα (Εικ. 7). Η παθολογική παραμονή της έξω κοκκιώδους στιβάδας θα οδηγήσει σε υπερπλασία αυτής και στην ανάπτυξη του παιδικού όγκου του μυελοβλαστώματος, όπως παρατηρείται σε υπέρμετρο δράση του γονιδίου sonic hedgehog (Shh), το οποίο επιπλέον καθορίζει και την αναλογία κυττάρων Purkinje προς κοκκιώδη, σε συνεργασία με το γονίδιο Wnt-3. Άλλα γονίδια τα οποία συνδέονται με την εμβρυογένεση της παρεγκεφαλίδας είναι των οικογενειών En, Hox, Enr, και gbx2, obx2, fgf8. Κατά την μετανάστευση των κυττάρων αυτών θα αναπτυχθούν συνάψεις με τα κύτταρα του Purkinje. Κάθε κύτταρο του Purkinje συνάπτεται με πληθώρα κοκκιωδών κυττάρων σε μια αναλογία στον άνθρωπο περίπου 1:3000, ενώ σε άλλα είδη η αναλογία είναι σαφώς μικρότερη. Από το πέρας του 7<sup>ου</sup> μήνα έως και μετά την γέννηση, οι δενδρίτες του Purkinje συνάπτονται επίσης με αναρριχητικές ίνες προερχόμενες από τον κάτω

ελαϊκό πυρήνα, ενώ βρυώδεις ίνες από νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικά δεμάτια συνάπτονται με κοκκιώδη κύτταρα (24).



Εικόνα 7. Οβελιαία (A.) και εγκάρσια (B.) τομή εμβρύου, απεικόνιση κυττάρων στην αρχική εμβρυική τετράστιβο παρεγκεφαλίδα (C.) και εν συνεχεία στην ενήλικη τρίστιβο (D.). Σχεδιάγραμμα εμβρυολογικής προέλευσης παρεγκεφαλιδικών κυττάρων (E.). Ανατύπωση από: *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 154 (3rd series) The Cerebellum: From Embryology to Diagnostic Investigations* M. Manto and T.A.G.M. Huisman, Editors. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00002-3>. Copyright © 2018 Elsevier B.V. (24)

### 2.1.2 ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΟΣ ΦΛΟΙΟΣ

Έτσι, διαμορφώνεται εν τέλει η τρίστιβος παρεγκεφαλίδα. Η νέα εξωτερική στιβάδα θα είναι πλέον η **μοριώδης**, στην οποία αναπτύσσονται οι παράλληλες ίνες, δηλαδή οι τελικοί νευράζονες των κοκκιωδών κυττάρων, τα αστεροειδή κύτταρα (stellate cells) και τα καλαθιοφόρα (basket cells), λειτουργούντα ως ενδιάμεσοι νευρώνες (7) και το δενδριτικό δίκτυο των κυττάρων του Purkinje. Ο σχηματισμός των πλουσίων δενδριτικών ακανθών είναι, πιθανώς προγραμματιζόμενη, ιδιότητα του κυττάρου Purkinje, ενώ η μετασυναπτική τους διαφοροποίηση σχετίζεται άμεσα με τις επαφές τους με τα αστροκύτταρα, σύμφωνα με μελέτες σε πειραματόζωα (25). Τα καλαθιοφόρα κύτταρα ονομάζονται έτσι, καθώς ως κάλαθο φέρουν τους νευράζονες τους προστατευτικά γύρω από τα σώματα των κυττάρων του Purkinje. Τα ανωτέρω



κύτταρα του Purkinje διατάσσονται εν σειρά στην **γαγγλιακή στιβάδα** και αποτελούν το κεντρικό κύτταρο της παρεγκεφαλίδας, το οποίο είναι το μεγαλύτερο του ανθρωπίνου οργανισμού, 50-60μ., κατά την ήβη και ενηλικίωση φθάνει μέχρι και 110μ. (Εικ. 8).



*Εικόνα 8. Κύτταρο του Purkinje εκ του οξιδίου της παρεγκεφαλίδος ατόμου ηλικίας 63 ετών. Χρώσις δι' εμποτισμού των κυττάρων διά νιτρικού αργύρου κατά Golgi (Μεγ.1200X). Εκ του εργαστηρίου της Α' Νευρολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ. Ευγενική παραχώρηση του Καθηγητού κ. Στ. Ι. Μπαλογιάννη.*

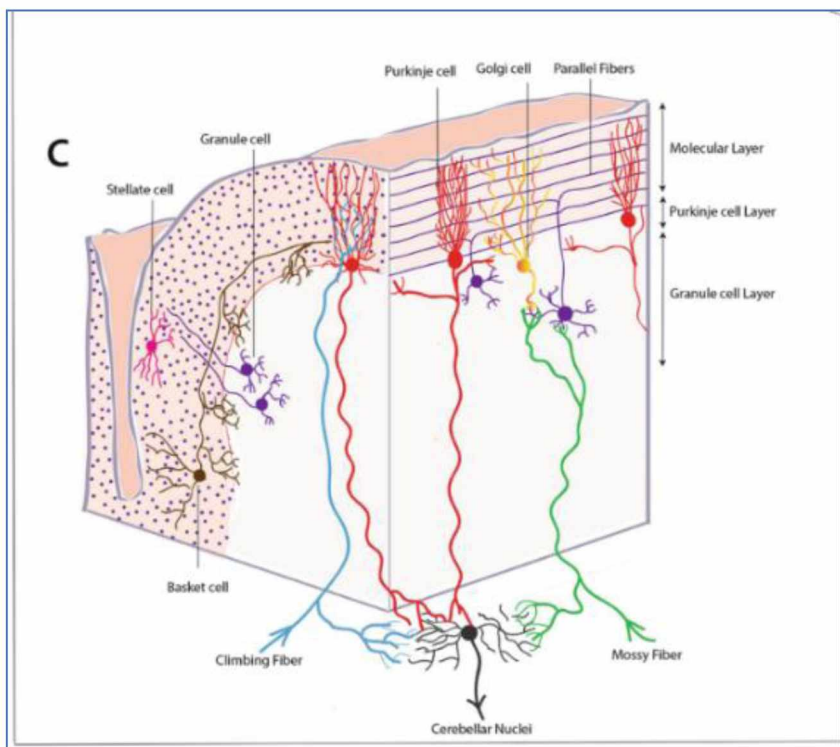
Τέλος, στην εσωτερική **κοκκιώδη στιβάδα**, υπάρχει σειρά πολλών μικρών κυττάρων σε πυκνή διάταξη, τα κοκκιώδη κύτταρα (granule cells), σε αριθμό  $10^{10}$ , υπερβαίνουν τον συνολικό αριθμό των κυττάρων του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, περίπου 80% των κυττάρων του εγκεφάλου (26). Η αναλογία αυτών των κυττάρων ως προς τα Purkinje διαφέρει, όπως προαναφέρθηκε ποικίλει στα διάφορα είδη. Στον βάτραχο σε 1 κύτταρο Purkinje αντιστοιχούν 8 κοκκιώδη, ενώ στον άνθρωπο περίπου 3000, γεγονός το οποίο φανερώνει την λεπτομερή ανάλυση που γίνεται στον άνθρωπο από αυτά τα κύτταρα των πληροφοριών που προσέρχονται στην παρεγκεφαλίδα. Μαζί με τις σφαιρικές απολήξεις των προσαγωγών βρυωδών ινών σχηματίζουν συνάψεις, τα παρεγκεφαλιδικά σπειράματα (7) ή αλλιώς νησίδια του Ramon y Cajal. Κατά το 1<sup>ο</sup> έτος της ζωής αναφέρεται επίσης σε αυτή την στιβάδα και το κύτταρο του Golgi στην εξωτερική παρυφή της στιβάδας, ένας κατασταλτικός νευρώνας. Επιπλέον, εδώ ανευρίσκονται βλαστικά κύτταρα και το νευροεπιθηλιακό κύτταρο του Golgi, αστροκυτταρικής προελεύσεως, φέροντας προστατευτικό μανδύα γύρω από το κύτταρο του Purkinje (Εικ. 9).

Διεγερτικές προσαγωγές ίνες προσέρχονται από όλο το νευρικό σύστημα διά της γέφυρας και των βρυωδών ινών (mossy fibers) στα κοκκιώδη κύτταρα, και στη συνέχεια διά αυτών ανέρχονται στην μοριώδη στιβάδα διά των παραλλήλων ινών, καταλήγοντας στο πλούσιο δενδριτικό δίκτυο των κυττάρων του Purkinje. Κάθε κύτταρο Purkinje δέχεται συγκλίνουσες από 200.000 παράλληλες ίνες κοκκιωδών κυττάρων και κάθε κοκκιώδες από πολλές βρυώδεις ίνες. Οι έτερες προσαγωγές διεγερτικές ίνες, οι αναρριχητικές (climbing fibers), προέρχονται



από την κάτω ελαία του προμήκου και έχουν απευθείας σύνδεση με το δενδριτικό δίκτυο των κυττάρων Purkinje, αλλά δίδουν ίνες και παραπλεύρως στους εν τω βάθει πυρήνες. Ελίσσονται γύρω από 1 έως και 10 κύτταρα του Purkinje, ενώ κάθε κύτταρο Purkinje δέχεται μόνο από 1 αναρριχητική ίνα, με πολλές συνάψεις κυρίως στην εγγύς μοίρα των δενδριτών (Εικ. 9). Ένα δυναμικό ενεργείας σε μία αναρριχητική ίνα προκαλεί πολύ μεγάλα διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά στα κύτταρα του Purkinje, κάθε μεγάλο προσυναπτικό δυναμικό δίδει μία υψηλής συχνότητας ριπή μικρότερων δυναμικών ενεργείας. Οι αναρριχητικές ίνες έχουν τον κύριο λόγο επί τα κύτταρα του Purkinje και μπορούν να ενισχύσουν προσωρινά ή να προκαλέσουν ύφεση των βρυωδών ιών (7), διά της λεγόμενης ετεροσυναπτικής αναστολής, συμβάλλοντας στην κινητική μάθηση. Κατά τον James Albus οι ασυμφωνίες μεταξύ της επιδιωκόμενης και της πραγματοποιούμενης κίνησης διορθώνονται από την παρεγκεφαλίδα μέσω της ετεροσυναπτικής αναστολής των βρυωδών από τα αναρριχητικές ίνες (7). Οι αναρριχητικές ίνες, σε αντίθεση με τις βρυώδεις, δεν κάνουν στάση στην κοκκιώδη στιβάδα αλλά ανεβαίνουν απευθείας στην μοριώδη, εκφορτίζοντας κατά ριπάς, και δίδοντας στα κύτταρα του Purkinje έναν ευθύ «ασπασμό», παραφράζοντας μία παρόμοια περιγραφή του Santiago Ramon y Cajal. Αυτό το σημείο του εγκεφάλου είναι το μοναδικό στο οποίο εφαρμόζεται ο νόμος του «όλου ή ουδενός». Κατά την αγγειακή άνοια, βλάπτεται μεταξύ άλλων και αυτό το σύστημα της έλαιο-παρεγκεφαλιδικής επικοινωνίας, με μορφολογικές και μορφομετρικές αλλαγές στις σχετικές

δομές και τις αναρριχητικές ίνες, ενώ κλινικά παρατηρείται και δικαιολογείται η δυσκολία των ασθενών αυτών σε λεπτές και επιδέξιες κινήσεις (27). Οι νευροδιαβιβαστές των προσαγωγών διεγερτικών αυτών ιών είναι το γλουταμινικό και το ασπαρτικό οξύ.



Εικόνα 9. Η παρεγκεφαλίδα μακροσκοπικώς (Α) και σε οβελιαία μέση τομή (Β). Τρισδιάτη μικροσκοπική απεικόνιση φλοιού και εν τω βάθει νευρώνων παρεγκεφαλίδας. Ανατύπωση από: Rahimi

Balaei M., Ashtari N., Bergen H. (2017) *The Embryology and Anatomy of the Cerebellum*. In: Marzban H. (eds) *Development of the Cerebellum from Molecular Aspects to Diseases*. Contemporary Clinical Neuroscience. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-59749-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-59749-2_2) (20)

Στην συνέχεια το κύτταρο του Purkinje θα αποτελέσει τον φυγόκεντρο κατασταλτικό GABA-εργικό νευρώνα του παρεγκεφαλιδικού φλοιού, ο οποίος θα προωθήσει την συνισταμένη πληροφορία που προέκυψε από τα διεγερτικά δυναμικά των κεντρομόλων νευρώνων, αλλά και τα κατασταλτικά κυρίως των τοπικών φλοιωδών κυκλωμάτων, στους εν τω βάθει πυρήνες της παρεγκεφαλίδας, και κυρίως στον οδοντωτό. Επιπλέον όμως, ορισμένα κύτταρα Purkinje θα στείλουν απευθείας απαγωγές ίνες στους αιθουσαίους πυρήνες του στελέχους. Τέλος, παράπλευροι παλίνδρομοι κλάδοι φέρουν σε ενδοεπικοινωνία τα κύτταρα του Purkinje αναμεταξύ τους, εξυπηρετώντας καθ' αυτόν τον τρόπο την ενότητα του συστήματος.

Εις το όλον φλοιϊκό νευρωνικό δίκτυο της παρεγκεφαλίδος, οι διάμεσοι νευρώνες, ήτοι τα αστεροειδή, τα καλαθιοφόρα κύτταρα, τα κύτταρα του Lugaro και τα κύτταρα του Golgi, ενεργοποιούμενα υπό των αναρριχητικών και των βρυωδών ινών, ασκούν κατασταλτική δράση επί του σώματος και των δενδριτικών κλάδων των κυττάρων του Purkinje και εν μέρει επί των παραλλήλων ινών, δημιουργούνται ούτως έναν κατασταλτικό κλωβό επί των κυττάρων του Purkinje, διά του οποίου αυξάνεται ουσιωδώς η λειτουργική ευελιξία και η πλαστικότητα του παρεγκεφαλιδικού φλοιού.

### 2.1.3 ΠΥΡΗΝΕΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ

Τέλος, οι εν τω βάθει πυρήνες θα δώσουν την τελική «απάντηση» της παρεγκεφαλίδος στο υπόλοιπο ΚΝΣ. Υπάρχουν τέσσερα ζεύγη πυρήνων στη λευκή ουσία της παρεγκεφαλίδας, ο οδοντωτός, ο σφαιροειδής, ο εμβολοειδής και ο οροφιαίος, οι οποίοι λαμβάνουν πληροφορίες από τον φλοιό και από παράπλευρους κλάδους των ανιόντων δεματίων. Οι πρώτοι παρεγκεφαλιδικοί εν τω βάθει πυρήνες που δημιουργούνται προέρχονται από το ρομβικό χείλος και μεταναστεύουν εφαπτόμενοι στην πυρηνική μεταβατική ζώνη. Η πλειοψηφία των νευρώνων είναι διεγερτικοί που προβάλλουν σε θέσεις έξω από την παρεγκεφαλίδα, συμπεριλαμβανομένου του θαλάμου, του ερυθρού πυρήνα, του δικτυωτού σχηματισμού και των αιθουσαίων πυρήνων. Ωστόσο, ένας μικρός πληθυσμός νευρώνων είναι GABA-εργικοί και προβάλλουν στον κατώτερο ελαϊκό πυρήνα (1, 28).

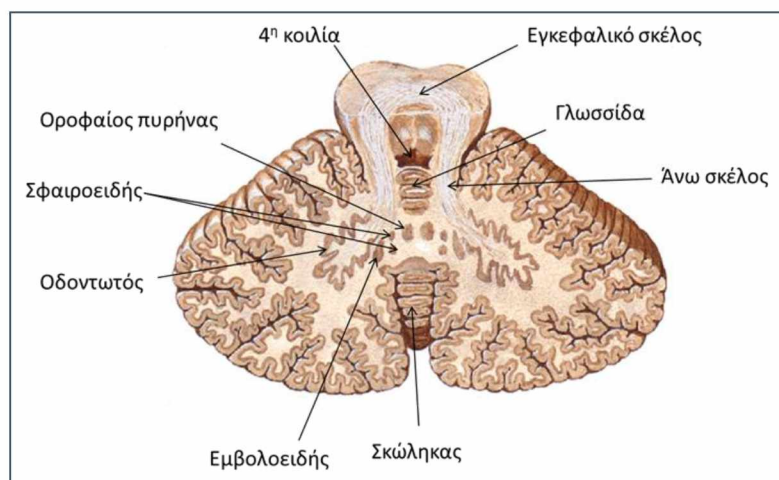
Ο **οροφιαίος πυρήνας** είναι ο μικρότερος και πιο κεντρικός και δέχεται πληροφορίες από κύτταρα Purkinje κροκυδο-οζώδους λοβίου, της αιθουσαίας δηλαδή παρεγκεφαλίδας, και



κυρίως του σκώληκα που λαμβάνουν πληροφορίες και αυτοί από το αιθουσαίο σύστημα, άμεσα ή έμμεσα διά των αιθουσαίων πυρήνων. Εν συνεχεία θα επιστρέψουν απαγωγές ίνες στον αιθουσαίο και δικτυωτό πυρήνα του εγκεφαλικού στελέχους (1, 28).

Πλευρικά προς τους ανωτέρω πυρήνες βρίσκονται οι **σφαιροειδείς** και **εμβολοειδείς** πυρήνες. Αυτοί οι πυρήνες λαμβάνουν πληροφορίες από τα κύτταρα Purkinje του σκώληκα και τις διάμεσες περιοχές του πρόσθιου λοβού, οι οποίες με τη σειρά τους λαμβάνουν πληροφορίες από τον σφηνοειδή πυρήνα και τον επικουρικό σφηνοειδή πυρήνα και τους πυρήνες του Clarke. Οι πυρήνες αυτοί στέλνουν προβολές κυρίως στον ερυθρό πυρήνα του μεσεγκεφάλου και στον κοιλιακό πλάγιο πυρήνα του θαλάμου, ο οποίος τις διαβιβάζει στον μετωπιαίο κινητικό, προκινητικό και συμπληρωματικό κινητικό φλοιό (1, 28).

Τέλος, ο **οδοντωτός πυρήνας**, που έχει πολλές πτυχώσεις (οδοντώσεις) ώστε να επιτελεί πολλές λειτουργίες σε μικρό όγκο, είναι ο εξώτερος, μεγαλύτερος και σημαντικότερος εν τω βάθει πυρήνας. Λαμβάνει ανασταλτικές ώσεις από τα κύτταρα του Purkinje των μεγάλων παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων και διεγερτικές ώσεις από τις παράπλευρες ίνες των αναρριχητικών και βρυωδών ιών. Αυτός εν συνεχεία θα προβάλλει την πληροφορία στον ερυθρό πυρήνα και τον κοιλιακό πλάγιο πυρήνα του θαλάμου, για να καταλήξουν πάλι στον μετωπιαίο λοβό (1, 28).



Εικόνα 10. Εγκάρσια τομή παρεγκεφαλίδας, στο ύψος των εν τω βάθει πυρήνων της. Ανατύπωση από: F. Netter, *Ανατομία του ανθρώπου*, Άτλας βασικών ιατρικών επιστημών, Frank H. Netter, Τόμος 1, 3η έκδοση, Εκδόσεις Πασαλίδη, Copyright 2004.

Τελικά, όλο το ολοκλήρωμα αυτών των διεργασιών που επιτελούνται στα κύτταρα του φλοιού της παρεγκεφαλίδος έρχεται και εναποτίθεται επάνω στους εν τω βάθει πυρήνες, με κυρίαρχο τον οδοντωτό πυρήνα, ο οποίος παίρνει την συνισταμένη και αποφασίζει τί τελικό σήμα θα στείλει. Η πληροφορία θα μεταφερθεί εν συνεχεία διά των παρεγκεφαλιδικών σκελών σε όποιο σημείο του ΚΝΣ χρειάζεται.



*Εικόνα 11. Ανατομικά παρασκευάσματα παρεγκεφαλίδος εκ του εργαστηρίου της Α' Νευρολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ. Ευγενική παραχώρηση του Καθηγητού κ. Στ. Ι. Μπαλογιάννη.*

#### **2.1.4 ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΙΚΑ ΣΚΕΛΗ**

- *Μέσα παρεγκεφαλιδικά σκέλη*

Το κυρίως προσαγωγό σύστημα ιών στην παρεγκεφαλίδα είναι τα **μέσα παρεγκεφαλιδικά σκέλη**, τα οποία φέρουν τις φλοιο-παρεγκεφαλιδικές συνδέσεις. Ο φλοιός του εγκεφάλου, με κυρίαρχο τον μετωπιαίο λοβό, στέλνει πληροφορίες στους γεφυρικούς πυρήνες και διά της γεφυρο-παρεγκεφαλιδικής οδού και των μέσων σκελών στο αντίπλευρο παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο. Επίσης, προσαγωγές ίνες από τους πυρήνες της ραφής της μέσης γραμμής του μεσεγκεφάλου, πορεύονται και αυτές διά των μέσων σκελών της παρεγκεφαλίδας προς αυτήν (21, 29).

- *Κάτω παρεγκεφαλιδικά σκέλη*

Τα **κάτω παρεγκεφαλιδικά σκέλη** αποτελούνται τόσο από προσαγωγές όσο και από απαγωγές ίνες σημαντικών ρυθμιστικών κυκλωμάτων. Το *αιθουσαίο-παρεγκεφαλιδικό* σύστημα στέλνει τις προσαγωγές του ίνες από του αιθουσαίους πυρήνες και το αιθουσαίο-κοχλιακό νεύρο (8<sup>η</sup> εγκεφαλική συζυγία) προς το κροκυδο-οζώδες λόβιο και τον οροφιαίο πυρήνα, ενώ από εκεί η απαγωγός οροφιαίο-προμηκική δεσμίδα θα επιστρέψει στους αιθουσαίους πυρήνες. Έτσι, ρυθμίζονται οι κινητικές λειτουργίες που απορρέουν από τον ΝΜ.

Η ελαιο-παρεγκεφαλιδική οδός με τις αναρριχητικές ίνες προς το δενδριτικό πεδίο των κυττάρων του Purkinje, θα επιστρέψει από τον οδοντωτό πυρήνα πίσω στην ελαία διά του παρεγκεφαλιδο-ελαϊκού δεματίου στα κάτω παρεγκεφαλιδικά σκέλη.

Αντιστοίχως, υπάρχει επικοινωνία με τον δικτυωτό σχηματισμό και τον οροφιαίο πυρήνα διά των κάτω σκελών, ενώ η επικοινωνία του δικτυωτού σχηματισμού με τον μεγάλο οδοντωτό πυρήνα γίνεται διά των *άνω σκελών*.

Τέλος, το οπίσθιο νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικό δεμάτιο που μεταφέρει τις ιδιοδεκτικές πληροφορίες του κορμού και των κάτω άκρων προσάγεται επίσης διά των κάτω σκελών. Αντιστοίχως, το πρόσθιο προσάγεται διά των *άνω σκελών* (21, 29).

#### • *Άνω παρεγκεφαλιδικά σκέλη*

Το κυρίαρχο απαγωγό σκέλος της παρεγκεφαλίδας είναι τα *άνω παρεγκεφαλιδικά σκέλη*. Πληροφορίες από τον παρεγκεφαλιδικό πλέον φλοιό ρέουν προς τους εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικούς πυρήνες, με κυρίαρχο τον οδοντωτό, και από εκεί οδεύουν αντιπλευρώς προς τον εγκεφαλικό φλοιό, διά της οδοντωτο-θαλαμικής οδού. Έτσι, σχηματίζεται ένα μεγάλο ρυθμιστικό κύκλωμα επικοινωνίας μεταξύ φλοιού εγκεφάλου και παρεγκεφαλίδας διά των ανωτέρω οδών, μέσω των κάτω και άνω παρεγκεφαλιδικών σκελών.

Το έτερο απαγωγό δεμάτιο των άνω σκελών είναι το οδοντωτο-ερυθραίο και το οδοντωτο-δικτυωτό. Ο ερυθρός πυρήνας είχε ήδη στείλει προσαγωγές ίνες προς την παρεγκεφαλίδα διά της κεντρικής καλυπτρικής δεσμίδας προς την ελαία και η ελαία έδωσε την ελαιο-γεφυρο-παρεγκεφαλιδική οδό με τις περίφημες αναρριχητικές ίνες με τα *μέσα σκέλη*. Έτσι, σχηματίζεται το λεγόμενο τρίγωνο των Guillain και Mollaret.

Εξάιρεση προσαγωγών ινών στο άνω σκέλος είναι το πρόσθιο νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικό και το τετραδυμο-παρεγκεφαλιδικό δεμάτιο (21, 29).

### 2.1.5 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ

Οι πρώτες σύγχρονες περιγραφές ανθρώπων με βλάβες στην παρεγκεφαλίδα έγιναν από τον Gordon Holmes, γύρω στα 1920-1930, σε ασθενείς με τραύματα από πυροβόλο όπλο. Σε αυτούς τους ανθρώπους παρατηρούνταν ανωμαλίες συντονισμού εκουσίων κινήσεων, δηλαδή αταξία, καθυστέρηση στην έναρξη αντίδρασης, στο εύρος και την δύναμη της κίνησης, δηλαδή δυσμετρία, καθώς και στον ρυθμό και την «κανονικότητα» αυτής (7). Πλέον είναι γνωστό ότι ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας είναι να βελτιώνει την ακρίβεια των κινήσεων, συγκρίνοντας τις

κατιούσες κινητικές εντολές με πληροφορίες για την προκαλούμενη κινητική δράση. Επίσης, συμμετέχει στην εξαρτημένη μάθηση κινητικών αποκρίσεων και στην άδηλη μνήμη (7). Η παρεγκεφαλίδα επικοινωνεί με όλο τον εγκέφαλο, όπως με τον εγκεφαλικό φλοιό, το στέλεχος, τα βασικά γάγγλια, τον υποθάλαμο, το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ), καθώς και με δομές ανώτερων γνωστικών λειτουργιών, όπως ο κάτω μετωπιαίος λοβός που σχετίζεται με την ανάλυση των ευγενεστέρων συναισθημάτων και με τον ιππόκαμπο όπου εδράζεται η μνήμη. Μέσω των βρυωδών ινών καταφθάνουν πληροφορίες από όλο τον εγκέφαλο, ενώ μόνο η ελαία έχει το προνόμιο να επικοινωνεί διά των αναρριχητικών ινών, διότι σχετίζεται με την σταθερότητα της κεφαλής και της μαλθακής υπερώας, που χρήζει μεγαλύτερας επιδεξιότητας.

Η παρεγκεφαλίδα διαχωρίζεται αδρώς σε τρεις ανατομικές-λειτουργικές περιοχές (7, 30, 31) (Εικ.12):

**(1) Αιθουσαίο-παρεγκεφαλίδα ή Αρχαιοπαρεγκεφαλίδα ή κροκυδοοζώδες λόβιο,**

η οποία δέχεται ιδιοδεκτικές ίνες από αιθουσαίους πυρήνες, διά της ελαίας και των αναρριχητικών ινών και επιστρέφει απευθείας απαγωγές πληροφορίες στους αιθουσαίους πυρήνες, χωρίς την παρεμβολή των εν τω βάθει πυρήνων. Ρυθμίζει κυρίως την ισορροπία του σώματος κατά την στάση και την βάδιση (7), και σχετίζεται με την στατικότητα και την κινητικότητα της κεφαλής και των οφθαλμών. Με αυτόν τον τρόπο η παρεγκεφαλίδα εποπτεύει επάνω στους αιθουσαίους πυρήνες και καθιστά εφικτή την στατικότητα και την σταθεροποίηση της κεφαλής (1).

Βλάβες στο κροκυδοοζώδες λόβιο οδηγούν σε διαταραχές ισορροπίας, διαταραχές της αυχενικής κινητικότητας, κορμική αταξία, με αδυναμία στάσης-βάδισης και από τον έλεγχο της οφθαλμοκίνησης παρατηρούνται νυσταγμός και διαταραχή των σακκαδικών κινήσεων.

**(2) Νωτιαίο-παρεγκεφαλίδα ή Παλαιοπαρεγκεφαλίδα ή πρόσθιος λοβός,**

που περιλαμβάνει τον πρόσθιο-ανώτερο σκώληκα και τον διάμεσο του φλοιό, τα ενδιάμεσα ημισφαίρια, και τμήμα του οπίσθιου (νεοπαρεγκεφαλίδα), ή αλλιώς την κεντρική μοίρα του σκώληκα (πρόσθιου και οπίσθιου) και την διάμεση μοίρα. Δέχεται προσαγωγές ίνες από ιδιοδεκτικά όργανα μυών και τενόντων των κάτω και άνω άκρων, διά του οπίσθιου και πρόσθιου νωτιαίοπαρεγκεφαλιδικού δεματίου αντιστοίχως. Η βασική λειτουργία φαίνεται να σχετίζεται με την στάση και τον μυϊκό τόνο. Διά των εν τω βάθει πυρήνων ελέγχει την έσω και έξω μοίρα των κατιόντων κινητικών συστημάτων και τις εκτελούμενες κινήσεις των άκρων (7). Όλη η ισορροπία του ανθρώπου, η δυνατότητά του να βαδίζει χωρίς να πέφτει, να ανεγείρεται, στηρίζεται στον συντονισμό που έχουν τα δεμάτια του ΝΜ με τη μέση γραμμή της παρεγκεφαλίδας, στον σκώληκα (1, 30).

Σε βλάβες στον πρόσθιο λοβό έχουμε αυξημένες αντιδράσεις μυών σε παθητική κάμψη/έκταση, αυξημένα τενόντια αντανακλαστικά, αύξηση αντανακλαστικών θέσης και ειδικά των θετικών υποστηρικτικών αντανακλαστικών. Βλάβες εν γένει στην νωτιαιο-παρεγκεφαλίδα οδηγούν σε αταξία στάσης-βάδισης, δηλαδή βάδιση με ευρεία βάση και τάση πτώσης προς την πλευρά της βλάβης.

### **(3) Εγκεφαλο-παρεγκεφαλίδα ή Νεοπαρεγκεφαλίδα ή οπίσθιος λοβός,**

που περιλαμβάνει τα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια και μεσαίες διαιρέσεις του σκόληκα. Δέχεται πληροφορίες από τον φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, διά των γεφυρικών πυρήνων του στελέχους και των μέσων σκελών. Απαγωγές ίνες καταλήγουν διά του οδοντωτού πυρήνα στον θάλαμο και από εκεί στον προκινητικό μετωπιαίο φλοιό. Σχετίζεται με τον συντονισμό των άκρων, των επιτηδευμένων κινήσεων, τον σχεδιασμό και την έναρξή τους (7).

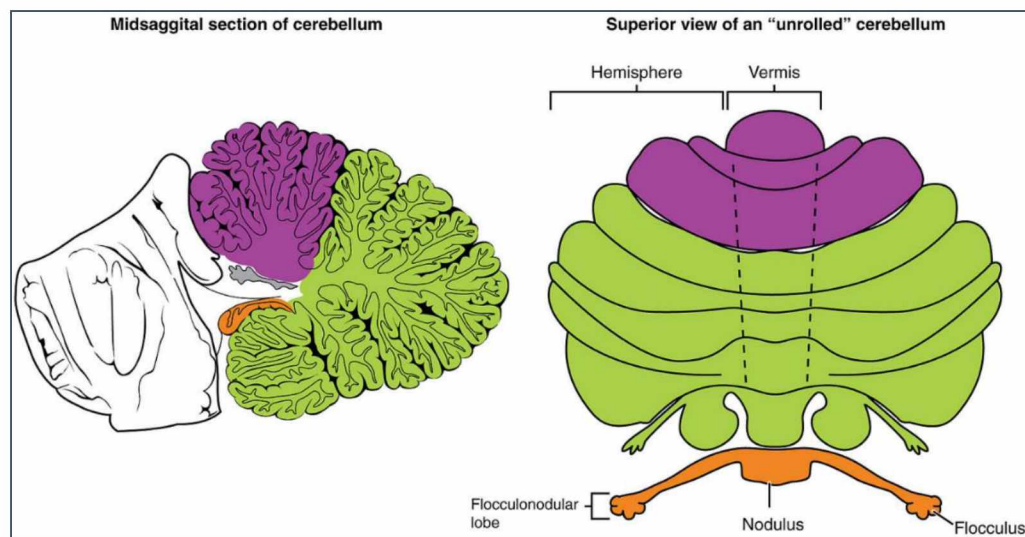
Σε ημισφαιρικές βλάβες προκλήθηκε υποτονία και αδεξιότητα ομόπλευρου άκρου. Εάν συμπεριλαμβάνεται στην βλάβη και ο οδοντωτός πυρήνας, τότε τα φαινόμενα είναι εντονότερα και αταξικά, με τρόμο του τελικού σκοπού. Στις βλάβες δηλαδή των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων παρατηρείται αταξία άκρων με τα φαινόμενα της δυσμετρίας, δυσδιαδοχοκινησίας και το φαινόμενο της αναπάλσεως, “rebound” ή Gordon – Holmes φαινόμενο.

Τα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια με τα λόβιά τους είναι αυτά που συνδέονται με όλες τις περιοχές του εγκεφάλου, με τον μετωπιαίο λοβό και την βουλητική κινητικότητα, με εξωπυραμιδικές περιοχές, με αισθητικές περιοχές και μάλιστα με σωματοτοπική αντιπροσώπευση. Ο βρεγματοκροταφονιακός συνειρμικός φλοιός συνδέεται με την έξω μοίρα της παρεγκεφαλίδας, προς ολοκλήρωση των αισθητικών πληροφοριών, ώστε να συμμετάσχει η παρεγκεφαλίδα στον σχεδιασμό και προγραμματισμό της κίνησης. Ταυτοχρόνως, ενημερώνοντας η παρεγκεφαλίδα τον προμετωπιαίο φλοιό, στέλνει πληροφορίες στον ΝΜ για τις εν εξελίξει εντολές, και κατ’ αυτόν τον τρόπο ελέγχει, διορθώνει, επανορθώνει και εκτελεί κινητικές εντολές (7, 32). Ακόμη συνδέεται με τον ινιακό λοβό, τις οπτικές εικόνες και τα οπτικά ερεθίσματα, την εσωτερική οπτικοποίηση εικόνων και σκέψεων. Πολλές φορές ο άνθρωπος όταν σκέφτεται κάτι το βλέπει υπό μορφή εικόνας μέσα του, και η έννοια της εικόνας έχει σχέση με την μεταφορά του οπτικού ερεθίσματος, με την εγγραφή του στην παρεγκεφαλίδα και με την επαναφορά του στην παρεγκεφαλίδα (1). Τέλος περιοχές του μετωπιαίου λοβού που αφορούν την σκέψη, την κριτική ικανότητα, τον προγραμματισμό του μέλλοντος και του κροταφικού λοβού που αποτελεί το κέντρο των συναισθημάτων και εν μέρει το κέντρο της συμπεριφοράς, συνδέονται επίσης με τα ημισφαίρια της παρεγκεφαλίδας.

Συνεπώς, οι ανώτερες γνωστικές λειτουργίες φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την Νεοπαρεγκεφαλίδα, γεγονός αναμενόμενο, αφενός διότι αυτό το τμήμα επικοινωνεί με τον



εγκεφαλικό φλοιό, όπου εδράζονται συν τοις άλλοις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες, αφετέρου διότι αποτελεί το εξελικτικά νεότερο και κατ' επέκτασιν διανοητικά ανώτερο τμήμα αυτής. Συγκεκριμένα, η συμμετοχή του οπισθίου λοβού και του σκώληκα φαίνεται τελικά να είναι η κυρίαρχη δομή των γνωστικών λειτουργιών της παρεγκεφαλίδας. Στο ειδικό κομμάτι θα αναφερθούμε εκτεταμένως σε μελέτες, οι οποίες καταδεικνύουν τον ρόλο της παρεγκεφαλίδας στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες και σε ποιες συγκεκριμένες περιοχές της αυτές επιτελούνται.



Εικόνα 5 Σχηματική απεικόνιση παρεγκεφαλίδας σε μέση οβελιαία τομή (αριστερά) και αναδιπλούμενης σε κάτοψη (δεξιά), με χρωματική αντιστοίχιση: μωβ – πρόσθιος λοβός, πράσινο – οπίσθιος λοβός, πορτοκαλί – κροκυδοσζώδες λόβιο. Ανατύπωση από: OpenStax College. Source Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013. ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1613\\_Major\\_Regions\\_of\\_the\\_Cerebellum-02.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1613_Major_Regions_of_the_Cerebellum-02.jpg))

Τέλος, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι δεν υπάρχει στιγμή που η παρεγκεφαλίδα δεν συμμετέχει στις εγκεφαλικές διεργασίες. Ακόμα και όταν ο άνθρωπος κοιμάται, μπορεί ο φλοιός των εγκεφαλικών ημισφαιρίων να μην συμμετέχει καθόλου στην αντίληψη της ζώσης πραγματικότητας, όμως η παρεγκεφαλίδα πιθανότατα εργάζεται πυρετωδώς και διά αυτής ονειρευόμαστε. Έρευνες με fMRI καταδεικνύουν ενεργοποίηση του κυκλώματος της παρεγκεφαλίδας με το μετωπο-βρεγματικό δίκτυο κατά την φάση REM του ύπνου (33), η οποία παραδοσιακά σχετίζεται με τα όνειρα, και ιδίως κατά τις πρωινές ώρες. Οι δυσλειτουργίες της παρεγκεφαλίδας οδηγούν σε διαταραχή του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης και σε διαταραχές ύπνου (33), ενώ σε γενετικές παρεγκεφαλιδικές διαταραχές, όπως η αταξία Friedreich, το σύνδρομο Joubert και οι νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες, παρατηρούνται υπνηλία κατά την ημέρα, περιοδικές λιμβικές διαταραχές του ύπνου, υπνική άπνοια κ.α. (34).



## 2.1.6 ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ

Η άρδευση της παρεγκεφαλίδας γίνεται από την οπίσθια κυκλοφορία, το σπονδυλοβασικό σύστημα, μέσω τριών παρεγκεφαλιδικών αρτηριών: της οπίσθιας κάτω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας (PICA), της πρόσθιας κάτω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας (AICA) και της άνω παρεγκεφαλιδικής αρτηρίας (SCA). Η **οπίσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία** εκφύεται από την σπονδυλική και αρδεύει τον φλοιό του οπίσθιου τμήματος της κάτω παρεγκεφαλίδας και το κατώτερο τμήμα της υποκείμενης λευκής ουσίας, καθώς και ίνες του κάτω παρεγκεφαλιδικού σκέλους. Η **πρόσθια κάτω παρεγκεφαλιδική αρτηρία** εκφύεται από την βασική αρτηρία και αρδεύει τον φλοιό του πρόσθιου τμήματος της κάτω παρεγκεφαλίδας και την υπερκείμενη λευκή ουσία. Οι άνω κλάδοι της μπορεί να εκτείνονται στο πλάγιο τμήμα του οδοντωτού πυρήνα και επιπλέον αιματώνει το οπίσθιο τμήμα του μέσου παρεγκεφαλιδικού σκέλους, ενώ οι περιφερειακοί κλάδοι της βασικής αρτηρίας τροφοδοτούν το πρόσθιο τμήμα του μέσου παρεγκεφαλιδικού σκέλους καθώς ενώνεται με την γέφυρα.

Η **άνω παρεγκεφαλιδική αρτηρία** εκφύεται προ του διχασμού της βασικής προς οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες και αρδεύει την ανώτερη επιφάνεια της παρεγκεφαλίδας και το μεγαλύτερο μέρος της λευκής ουσίας της παρεγκεφαλίδας. Επιπλέον αιματώνει τους εν τω βάθει πυρήνες, εκτός από το πλευρικό τμήμα του οδοντωτού πυρήνα που μπορεί να αιματώνεται από την πρόσθια κάτω παρεγκεφαλιδική. Τέλος, αιματώνει το άνω παρεγκεφαλιδικό σκέλος μαζί με κλάδους της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας (20).

## (2) ΑΝΩΤΕΡΕΣ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Η νόηση είναι το σύνολο των λειτουργιών, οι οποίες πραγματοποιούνται στον εγκέφαλο και καθορίζουν την δράση και την συμπεριφορά του ανθρώπου, από μία απλή κινητική δραστηριότητα έως την σύνθετη και αφηρημένη σκέψη (7). Οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες ή αλλιώς γνωστικές/γνωσιακές λειτουργίες (cognitive functions) είναι όλες αυτές οι ανθρώπινες νοητικές διαδικασίες, τις οποίες ο Uriic Neisser, γνωστός ως σύγχρονος ιδρυτής της γνωστικής ψυχολογίας, όρισε ως «μια δυναμική διαδικασία που περιλαμβάνει μηχανισμούς με τους οποίους προσαγωγά αισθητικά ερεθίσματα μετατρέπονται, περικόπτονται, επεξεργάζονται, αποθηκεύονται, ανακαλούνται και χρησιμοποιούνται» (35). Η γνωστική ψυχολογία, επηρεασμένη ακόμα και σήμερα ως ένα βαθμό από την μαθηματική σκέψη του René Descartes

(17<sup>ος</sup> αιώνας), λειτουργεί αποδομώντας ένα σύστημα στα βασικά συστατικά του. Έτσι, οι γνωστικές / ανώτερες νοητικές λειτουργίες θα μπορούσαν να ταξινομηθούν στις εξής:

**Συνείδηση και Εγρήγορση**

**Γλώσσα**

**Προσοχή (εστιασμένη, παρατεταμένη, επιλεκτική, εναλλασσόμενη, διαμοιρασμένη)**

**Αντίληψη**

**Οπτικοχωρικές/-αντιληπτικές λειτουργίες**

**Μάθηση**

**Μνήμη (βραχυπρόθεσμη, μακροπρόθεσμη, δηλωτική, άδηλη)**

**Δράση**

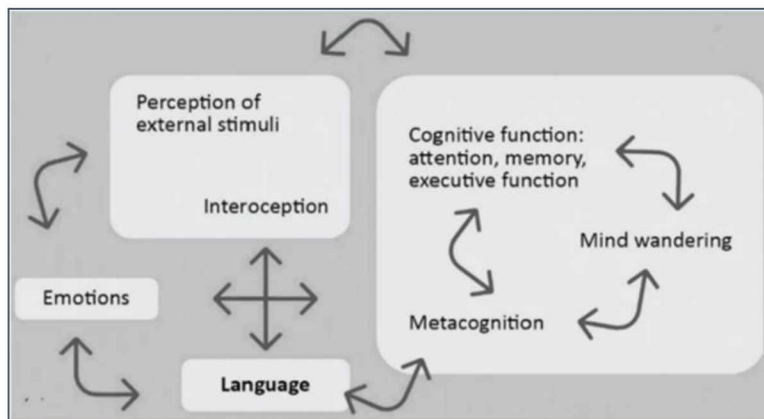
**Εκτελεστικές λειτουργίες/Επιτελικές (στοχοθεσία, στρατηγικές, ικανότητες)**

**Συναίσθημα**

**Επίγνωση (metacognition)**

και εν γένει **το Σκέπτεσθαι.**

Μία άλλη μεταγενέστερη προσέγγιση της μελέτης της νόησης ακολουθεί περισσότερο την συστηματική βιολογία, την γενική θεωρία των συστημάτων – “general systems theory” (GST) του Bertalanffy, η οποία ουσιαστικά συνέβαλλε στην επιστροφή σε μια Αριστοτελική προσέγγιση, πιο ολιστική. Το αριστοτελικό δόγμα, ότι το όλον είναι κάτι πάνω και υπεράνω από τα επιμέρους του και όχι μόνο το άθροισμα αυτών (36), ισχύει σαφέστατα και για την νόηση και τις ανώτερες λειτουργίες της. Παρ’ όλα αυτά, η ανωτέρω ταξινόμηση έχει βάση και εξυπηρετεί κάποιους σκοπούς, όπως την περαιτέρω εμβάθυνση, κατανόηση και μελέτη της εκάστοτε νοητικής λειτουργίας, την ακριβέστερη διάγνωση των νοητικών ελλειμμάτων ασθενών με γνωστικές δυσλειτουργίες και κατ’ επέκταση τον καθορισμό του αντίστοιχου θεραπευτικού πλάνου και προγράμματος γνωστικής αποκατάστασης, το οποίο θα στοχεύσει πρωτίστως στην επάνοδο των σχετικών νοητικών λειτουργιών. Επιπλέον, η εντοπιστική Νευροεπιστήμη προσεγγίζει τις εγκεφαλικές λειτουργίες, μεταξύ αυτών και τις ανώτερες νοητικές, με παρόμοιο τρόπο. Αφενός οι περιοχές του εγκεφάλου είναι εξειδικευμένες ανά λειτουργία και υπάρχει η λεγόμενη εντοπιστική, αφετέρου κάθε περιοχή επικοινωνεί και συλλειτουργεί με άλλες, συνθέτοντας ένα λειτουργικό σύνολο το οποίο δεν είναι ένα απλό άθροισμα των επιμέρους. Οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες, οι οποίες πράγματι *απαρτίζονται* από επιμέρους στοιχεία, θα υπακούσουν και αυτές στην αρχή της εντοπιστικής του εγκεφάλου, χωρίς όμως να εδράζονται σε απλά στοιχειώδη και στεγανά νευροανατομικά κέντρα, αλλά σε σύνθετα εγκεφαλικά λειτουργικά κυκλώματα και διασυνδέσεις διαφορετικών περιοχών (7, 37). Παρακάτω τίθεται μία σχηματική απεικόνιση της σύγχρονης προσέγγισης των ανώτερων νοητικών λειτουργιών.



Εικόνα 13. Σχηματική απεικόνιση μιας σύγχρονης προσέγγισης ανώτερων νοητικών λειτουργιών. Ανατύπωση από Birle C, Slavoaca D, Balea M, Livint Popa L, Muresanu I, Stefanescu E, et al. *Cognitive function: holarchy or holacracy? Neurol Sci.* 2021;42(1):89-99.(36)

Οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες επιτελούνται πρωτίστως στον εγκεφαλικό φλοιό, σε συνειρμικές κυρίως περιοχές (31) και είναι το αποτέλεσμα της δράσης των νευρωνικών αυτών κυκλωμάτων, υπό την επίδραση της γενετικής του εκάστοτε ατόμου και της επιγενετικής των περιβαλλοντικών συνθηκών (38). Ο εγκεφαλικός φλοιός θα μπορούσε να διαιρεθεί σε πέντε βασικούς λειτουργικούς υποτύπους (31):

- (1) Στις πρωτοταγείς αισθητικοκινητικές περιοχές
- (2) Στις δευτεροταγείς συνειρμικές περιοχές
- (3) Στις τριτοταγείς συνειρμικές περιοχές
- (4) Στο παραλιμβικό σύστημα
- (5) Στο μεταιχμιακό/λιμβικό σύστημα.

Καθώς η πληροφορία μεταδίδεται από τις πρωτοταγείς περιοχές στις ανώτερες, αυξάνεται η πολυπλοκότητα της επεξεργασίας και η σύνθεση των πληροφοριών. Τριτοταγείς συνειρμικές περιοχές όπου εδράζονται ανώτερες νοητικές λειτουργίες είναι ο προμετωπιαίος φλοιός, ο βρεγματο-ινιακός φλοιός και τμήματα της παραιπποκάμπειας έλικας. Όπως είναι γνωστό, ο ανθρώπινος εγκεφαλικός φλοιός δημιουργεί πτυχώσεις αυξάνοντας κατά πολύ τον όγκο του και είναι εξάστιβος, καταδεικνύοντας έτσι την εξελικτική ανωτερότητα του ανθρώπινου νου. Η περαιτέρω επεξεργασία από τις ανώτερες φλοιικές αυτές δομές θα λάβει χώρα σε παραλιμβικές και μεταιχμιακές περιοχές, εξελικτικά κατώτερες. Οι παραλιμβικές περιοχές αποτελούνται από τον οσφρητικο-μετωπιαίο φλοιό, την νήσο του Reil, τον κροταφικό πόλο, τον παραιπποκάμπειο φλοιό και την έλικα του προσαγωγίου (31), όπου ανώτερες νοητικές λειτουργίες συνδυάζονται με συναισθηματικές και σπλαγχνικές πληροφορίες. Εν συνεχεία το μεταιχμιακό σύστημα, με τον

ιπόκαμπο, την αμυγδαλή, τον πυρήνα του Meynert, τον υπομέλανα τόπο, την κεντρική φαιά ουσία περί τον υδραγωγό του Sylvius, τον απιοειδή φλοιό και την λεγόμενη διαφραγματική περιοχή (δηλαδή παροσφρητική άλω και υπομεσολόβια έλικα), εμπλέκεται με ανώτερες νοητικές λειτουργίες, της μνήμης, της ρύθμισης των συναισθημάτων, στα κίνητρα, στην αυτόνομη και στην ενδοκρινή λειτουργία, καθώς επικοινωνεί και με τον υποθάλαμο.

Το ανώτατο επίπεδο σύνθεσης και οργάνωσης είναι στις λεγόμενες **διατροπικές (transmodal) περιοχές**, οι οποίες είναι συνδυασμός τριτοταγών, παραλιμβικών και μεταιχμιακών περιοχών (π.χ. περιοχή Wernicke, οπίσθιος βρεγματικός φλοιός, ιπποκαμπο-εντερο-ρινικό σύμπλεγμα), με σκοπό την ενοποίηση και σύνθεση των αντιληπτικών πληροφοριών από τα επιμέρους συστήματα, προς ολοκλήρωση μιας αντιληπτικής εμπειρίας. Έτσι για παράδειγμα οι λέξεις αποκτούν νόημα και διάφορες σκηνές και γεγονότα γίνονται εμπειρίες (31, 39).

Οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες καθορίζονται από πέντε βασικά εγκεφαλικά δίκτυα, κατά τον Bradley (31). Αυτά είναι:

- (1) **Το γλωσσικό δίκτυο**, με κυρίαρχες τις περιοχές Wernicke και Broca.
- (2) **Το οπτικο-χωρικό/-αντιληπτικό δίκτυο** με διατροπικές περιοχές των προσθίων μετωπιαίων οφθαλμικών, την οπίσθια βρεγματική περιοχή και το πλείστον του ινιακού λοβού.
- (3) **Της μνήμης και του συναισθήματος**, στον ιπόκαμπο, τον λεγόμενο ρινικό εγκέφαλο και την αμυγδαλή.
- (4) **Των εκτελεστικών λειτουργιών και της λειτουργούσης ή εν εγρηγόρσει μνήμης**, που βασίζεται σε διατροπικές περιοχές στον πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και πιθανώς στον κατώτερο βρεγματικό φλοιό
- (5) **Της αναγνώρισης προσώπου-αντικειμένου**, στον κροταφικό πόλο και στον και την ινιοκροταφική περιοχή (39).

Κατ' επέκτασιν, βλάβες των συνειρμικών περιοχών οδηγούν σε πιο σφαιρικές βλάβες, όπως η ανομική αφασία, η ημιαμέλεια, η αμνησία και η νοσοαγνωσία. Αποσύνδεση δευτεροταγών συνειρμικών περιοχών από τις διατροπικές στις οποίες συμμετέχουν θα οδηγήσει σε συγκεκριμένη επιλεκτική αντιληπτική βλάβη, κατονομαστικές αφασίες συγκεκριμένων κατηγοριών, προσωποαγνωσία, λεκτική κώφωση ή λεκτική τύφλωση.

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει στο σύστημα των κατοπτρικών νευρώνων. Η ενσυναίσθηση, η κατανόηση της συμπεριφοράς των άλλων ανθρώπων, η μάθηση μέσω

παρατήρησης είναι ανώτερες νοητικές λειτουργίες οι οποίες εξυπηρετούνται και από τους λεγόμενους κατοπτρικούς νευρώνες. Συγκεκριμένα η κατανόηση της εκούσιας συμπεριφοράς των άλλων γίνεται κυρίως από περιοχές του κατοπτρικού συστήματος του βρεγματικού-προκινητικού μετωπιαίου λοβού και της κάτω μετωπιαίας έλικας, ενώ το μεταιχμιακό σύστημα της νήσου του Reil και της πρόσθιας μοίρας της μέσης μετωπιαίας έλικας αναγνωρίζει την συναισθηματική συμπεριφορά. Τα κοινωνικά ελλείμματα που παρατηρούνται στο φάσμα των αυτιστικών διαταραχών πιθανώς βασίζονται σε δυσλειτουργία του αυτού συστήματος (40).

Πιο αναλυτικά, το **μετωπο-υποφλοιώδες σύστημα**, με τον μετωπιαίο φλοιό, το ραβδωτό σώμα, την ωχρά σφαίρα, την μέλαινα ουσία και τον θάλαμο, υπηρετεί εκτός από την κίνηση, την νόηση και την συμπεριφορά (41), με διασυνδέσεις και με άλλα υποφλοιώδη και φλοιικά κέντρα. Κύριοι νευροδιαβιβαστές αυτού του κυκλώματος είναι η ντοπαμίνη, το γλουταμινικό, το GABA, η ακετυλοχολίνη (Ach), η νορεπινεφρίνη (NE), η σεροτονίνη και παράγοντες της έσω εκκρίσεως ως είναι τα ανδρογόνα, τα οιστρογόνα, τα κορτικοειδή και η θυροξίνη. Πιο συγκεκριμένα η **ραχιαία προμετωπιαία περιοχή (dorsolateral)** σχετίζεται με εκτελεστικές λειτουργίες, σχεδιασμό του μέλλοντος, διατήρηση προσοχής, επίλυση προβλημάτων, μάθηση, ανάκτηση απομακρυσμένης μνήμης, χρονική αλληλουχία γεγονότων, αλλαγή συμπεριφορών και φυσικά δημιουργία κινητικών προγραμμάτων. Έτσι, στις υποφλοιώδεις άνοιες ή σε αγγειακές άνοιες, N. Parkinson, N. Huntington, που επηρεάζονται αυτά τα κυκλώματα έχουμε διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών, με επιβράδυνση της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, ελλείμματα ανάκτησης μνήμης, αλλαγές στην διάθεση και τη συμπεριφορά, καθώς και συνοδούς κινητικές βλάβες, διαταραχές βάδισης και δυσαρθρία.

Το **ρινο-μετωπιαίο κύκλωμα (orbitofrontal cortex - OFC)** κοινωνεί μετωπιαίες λειτουργίες με το μεταιχμιακό σύστημα και έχει ως αποτέλεσμα τις κατάλληλες απαντήσεις σε κάθε κοινωνική περίσταση, την ενσυναίσθηση, την ευαισθησία στις διαπροσωπικές σχέσεις και την κρίση. Πολύ σημαντική λειτουργία για τον ψυχισμό του ατόμου είναι ο συνδυασμός σκέψεων, αναμνήσεων και εν γένει εμπειριών με αντίστοιχες συναισθηματικές και σπλαγγχνικές αποκρίσεις. Ακόμα πιο σημαντικό είναι ότι εδώ γίνεται η λήψη των αποφάσεων, η αξιολόγηση του κόστους και οφέλους κάθε συμπεριφοράς με το αντίκτυπο της στο περιβάλλον. Η **έσω κάτω μετωπιαία επιφάνεια** αξιολογεί την ανταμοιβή, ενώ η **πλάγια** την τιμωρία. Υπάρχει επίσης μια προσθιοπίσθια κλίση της ανταμοιβής, όπου πιο δευτερεύοντα και γενικά οφέλη, όπως το χρήμα, κωδικοποιούνται σε πρόσθιες περιοχές, ενώ πιο απτοί παράγοντες, όπως η γεύση στις οπίσθιες, οι οποίες τελευταίες έχουν σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση της συναισθηματικής σημασίας των ερεθισμάτων. Δυσλειτουργία αυτού του κυκλώματος οδηγεί σε αντικοινωνικές συμπεριφορές με απόσυρση, έκφραση οργής, επιθετικότητα και παρορμητική λήψη αποφάσεων.

Ασθενείς με βλάβες του OFC εμφανίζουν ελλειμματική παραγωγή και αναγνώριση συναισθηματικών εκφράσεων από το πρόσωπο, την φωνή ή τις μιμικές κινήσεις των χεριών. Σε αμφοτερόπλευρες βλάβες OFC εκδηλώνονται ελλείμματα συμπεριφοράς επί της «θεωρίας του νου», σύμφωνα με την οποία, ο καθένας καταλαβαίνει τους άλλους με βάση τις προθέσεις του, τις επιθυμίες, την διάνοια και τον χαρακτήρα του (42). Η σχιζοφρένεια (43), Η μετωποκροταφική άνοια (44), N. Huntington και σχετικές χωροκατακτητικές βλάβες σχετίζονται με δυσλειτουργία αυτού του συστήματος.

Η **πρόσθια έλικα του προσαγωγίου** περιλαμβάνει τον επικλινή πυρήνα του διαφανούς διαφράγματος, επικοινωνεί με τον **ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό** και τον αμυγδαλοειδή πυρήνα και σχετίζεται με την συμπεριφορά με κίνητρα. Βλάβες αυτού του κυκλώματος οδηγούν σε απάθεια, αβουλία, ακινητική αλαλία (mutismus) και πιθανώς σε μειωμένη δημιουργική και νέα σκέψη (39, 45).

Ο **μέσος προμετωπιαίος φλοιός (medial prefrontal cortex)** σχετίζεται με την ενσυναίσθηση και την αναγνώριση ενός ηθικού διλήμματος. Ο **κοιλιακός μέσος μετωπιαίος λοβός (ventromedial frontal)** συμβάλλει στην λήψη αποφάσεων αξιολογώντας την αξία των ερεθισμάτων προς τους καθορισμένους επιθυμητούς στόχους και κρίνοντας το αποτέλεσμα (46).

Τέλος, η **παρεγκεφαλίδα**, όπως ρυθμίζει την κινητική ευταξία, έτσι καλείται να ρυθμίσει και την νοητική ευταξία και το συναίσθημα, μέσω ενός κυκλώματος ανατροφοδότησης με τον υπόλοιπο εγκέφαλο. Διαμεσολαβητής εγκεφαλικού φλοιού και παρεγκεφαλίδας είναι οι γεφυρικοί πυρήνες και το γεφυροπαρεγκεφαλιδικό σωματίο, όπως ήδη προαναφέρθηκε. Ανώτερες νοητικές λειτουργίες όπως ο λόγος, η εν εγρηγόρσει ή λειτουργική μνήμη, χωρικές και εκτελεστικές λειτουργίες φαίνεται να ενεργοποιούν τον οπίσθιο παρεγκεφαλιδικό λοβό. Ο οπίσθιος σκόληκας πιθανόν να λειτουργεί ως μια υποθετική μεταιχμιακή παρεγκεφαλιδική περιοχή που ρυθμίζει την συναισθηματική επεξεργασία (47). Χαρακτηριστικές δυσλειτουργίες που έχουν περιγραφεί σε παρεγκεφαλιδικές βλάβες είναι μεταξύ άλλων η διάσπαση προσοχής, προβλήματα εκτελεστικά και λειτουργικής μνήμης, λανθασμένη κρίση, μειωμένη λεκτική ευφράδεια και συναισθηματικού τύπου προβλήματα όπως απόσυρση, ευερεθιστότητα, άγχος, καθώς και ιδεοψυχαναγκαστικές συμπεριφορές, άρσεις αναστολών, κατάθλιψη και ψυχώσεις (31). Στο ειδικό μέρος της εργασίας θα ακολουθήσει αναλυτική περιγραφή του ρόλου της παρεγκεφαλίδας στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, με παράθεση σημαντικών σχετικών ερευνητικών εργασιών.

## 2.2.1 ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Η γνωστική αποκατάσταση είναι το σύνολο των δραστηριοτήτων οι οποίες πραγματοποιούνται στα πλαίσια ενός προγράμματος αποκατάστασης, από μία εξειδικευμένη ομάδα αποκατάστασης, προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα γνωστικά ελλείματα ενός ασθενούς. Κάθε πρόγραμμα είναι εξατομικευμένο ως προς τον ασθενή, την πάθηση του, αλλά και τα συγκεκριμένα γνωστικά ελλείματα που παρουσιάζει και οι στόχοι του είναι λειτουργικοί. Βασικές ανώτερες νοητικές λειτουργίες οι οποίες πλήττονται και υπάρχουν παρεμβάσεις για την βελτίωση-αντιμετώπισή τους είναι αυτές της προσοχής, της μνήμης, των επιτελικών λειτουργιών και των οπτικο-αντιληπτικών λειτουργιών.

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες, τεχνικές και μέσα τα οποία χρησιμοποιούνται πλέον σε ένα πρόγραμμα γνωστικής αποκατάστασης. Παραδοσιακά την πρώτη θέση κατέχουν οι διάφορες ασκήσεις γνωστικής αποκατάστασης, ουσιαστικά ασκήσεις ενδυνάμωσης που στοχεύουν σε επιμέρους νοητικές λειτουργίες, εξατομικευμένες στα ελλείματα του εκάστοτε ασθενούς, όπως το πρόγραμμα RehaCom (48). Οι αφασίες για παράδειγμα διαχειρίζονται συστηματικά και αποτελεσματικά από εξειδικευμένα προγράμματα λογοθεραπείας. Η τεχνολογία του νευρικού ερεθισμού καταλαμβάνει όλο και μεγαλύτερη θέση στην αποκατάσταση γενικότερα, καθώς όμως και στην γνωστική αποκατάσταση, με τον Διακρανιακό Ηλεκτρικό Ερεθισμό - Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), τον Διακρανιακό Μαγνητικό Ερεθισμό - Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), τον Εν τω βάθει εγκεφαλικό ερεθισμό - Deep Brain Stimulation (DBS) κ.α.. Η προσθήκη προγραμμάτων εικονικής πραγματικότητας σε συνδυασμό με τα ανωτέρω μπορεί να προσφέρει ακόμα καλύτερα αποτελέσματα. Η φαρμακευτική προσέγγιση έχει και αυτή τον ρόλο της, ενώ η μεταμόσχευση νευρικού ιστού είναι ένα νέο πεδίο το οποίο φαίνεται εξίσου πολλά υποσχόμενο. Η περαιτέρω ανάλυση των τεχνικών γνωστικής αποκατάστασης θα ξέφευγε από τους στόχους της διπλωματικής αυτής εργασίας. Για τον λόγο αυτό οι ανωτέρω τεχνικές θα μελετηθούν στο ειδικό μέρος, συναρτήσει μόνο της αποτελεσματικότητας και της θέσης τους, στον ρόλο της παρεγκεφαλίδας στην αποκατάσταση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσης διπλωματικής εργασίας είναι να απαντήσει με αποδεικτικά στοιχεία της υπάρχουσας βιβλιογραφίας στο ερώτημα, εάν και κατά πόσο η παρεγκεφαλίδα δύναται να



συμβάλει στην αποκατάσταση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών, αφού πρώτα στοιχειοθετηθεί επαρκώς η συμμετοχή της σε αυτές.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τον σκοπό αυτό μελετήσαμε την υπάρχουσα διεθνή βιβλιογραφία και καταλήξαμε σε μία ανασκόπηση και σύνοψη των δεδομένων, τα οποία αναφέρονται:

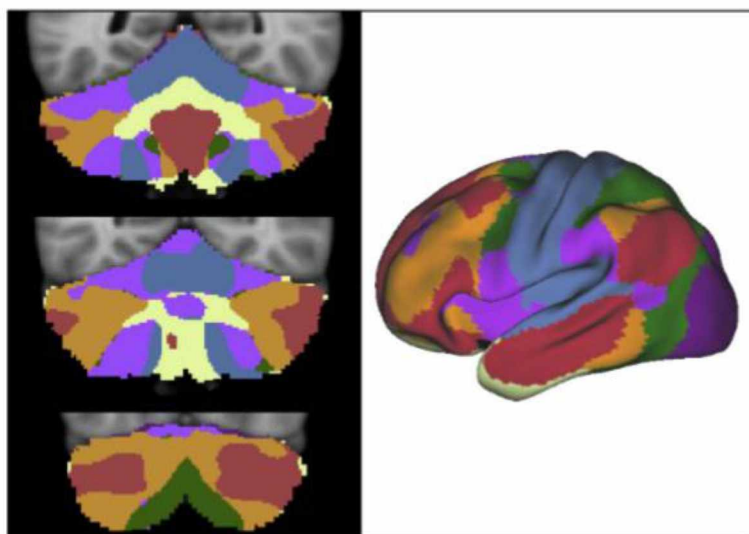
1<sup>ον</sup> - Στον ενεργό ρόλο της παρεγκεφαλίδας στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες.

2<sup>ον</sup> - Στην συμβολή της παρεγκεφαλίδας και στην δυνητική συμμετοχή της στην αποκατάσταση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### **(1) Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ ΣΤΙΣ ΑΝΩΤΕΡΕΣ ΝΟΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ**

Στα τέλη της δεκαετίας του 1970 και στις αρχές του 1980 ήλθε στο προσκήνιο έρευνα σχετικά με τον ρόλο της παρεγκεφαλίδας σε μη κινητικές λειτουργίες. Τα αποτελέσματα ήταν αναμενόμενα δεδομένης της φυλογενετικής και των διασυνδέσεων της παρεγκεφαλίδας με όλο τον υπόλοιπο εγκέφαλο, και συγκεκριμένα με δομές στις οποίες εδράζονται ανώτερες νοητικές λειτουργίες, όπως ο προμετωπιαίος, ο οπίσθιος βρεγματικός, ο άνω κροταφικός και ο μεταιχμιακός λοβός. Μία πρώτη σύγχρονη συστηματική προσέγγιση του ρόλου της παρεγκεφαλίδας στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες έγινε από την ομάδα των Henrietta Leiner, Alan Leiner και Robert Dow. Αυτοί τόνισαν μία σημαντική παρατήρηση, ότι ο οδοντωτός πυρήνας της παρεγκεφαλίδας είναι μεγαλύτερος στον άνθρωπο και στον πίθηκο, συγκριτικά με άλλα είδη, με παράλληλη επέκταση και του προμετωπιαίου φλοιού (49), υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει σε ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Στην συνέχεια



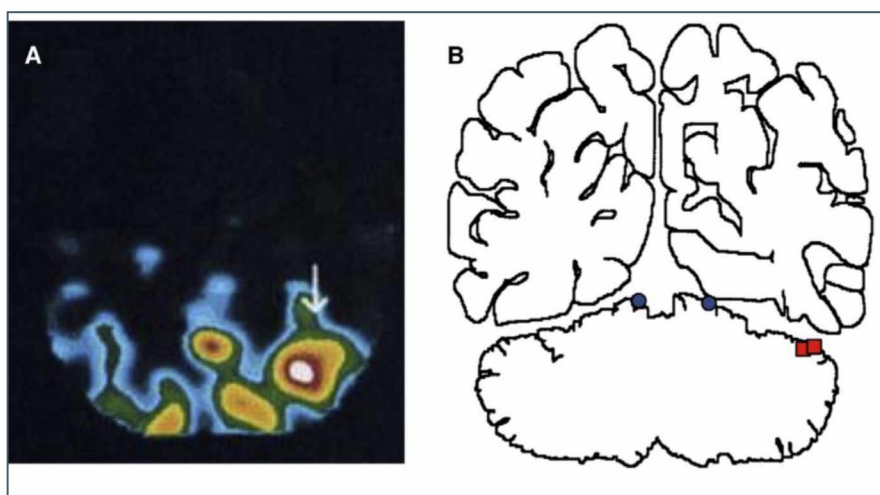
εξελίχθηκαν οι τεχνικές νευροαπεικόνισης και το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στην έμμεση χαρτογράφηση της λειτουργίας του εγκεφάλου στους ανθρώπους (50).

*Εικόνα 14. Στεφανιαίες τομές (αριστερά) με χρωματική απεικόνιση των ισχυρότερων λειτουργικών*



δικτύων της παρεγκεφαλίδας με τον εγκεφαλικό φλοιό. Με μπλε είναι ο σωματο-αισθητικοκινητικός φλοιός. Ισχυρή είναι η εκπροσώπηση των δευτεροταγών και τριτοταγών ζωνών του εγκεφαλικού φλοιού στην παρεγκεφαλίδα, όπως το δίκτυο των εκτελεστικών λειτουργιών (πορτοκαλί) και το δίκτυο που ενεργοποιείται σε κατάσταση ηρεμίας (default network) (κόκκινο). Ανατύπωση από: Buckner RL. *The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging*. *Neuron*. 2013;80(3):807-15. (50).

Η πρώτη σημαντική έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση, έγινε με χρήση PET σε υγιείς εθελοντές και μελέτησε γλωσσικές δεξιότητες. Κατά την δοκιμασία της δημιουργίας λέξεων (ρημάτων από τα ουσιαστικά τους), παρατηρήθηκε μία έντονη ενεργοποίηση του δεξιού παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου, μαζί με την αναμενόμενη ενεργοποίηση της αριστερής εγκεφαλικής περιοχής που συμμετέχει στην σημασιολογική επεξεργασία των λέξεων, ξεχωριστή από την αναμενόμενη ενεργοποίηση του πρόσθιου παρεγκεφαλιδικού λοβού στα πλαίσια της κίνησης (19). Εν συνεχεία, αντίστοιχη έρευνα με functional MRI (fMRI) ανακάλυψε την ενεργοποίηση της παρεγκεφαλίδας και συγκεκριμένα του οδοντωτού πυρήνα κατά την επίλυση παζλ, καταδεικνύοντας τον ρόλο της στην γνωσιακή ευελιξία (51).



Εικόνα 15. (A) PET, ενεργοποίηση δεξιού ημισφαιρίου παρεγκεφαλίδας κατά την άσκηση δημιουργίας ρημάτων από ουσιαστικά, σε μία από τις πρώτες μελέτες νευροαπεικόνισης της νόησης. (B) Ένα αντίστοιχο διάγραμμα της ίδιας δοκιμασίας, όπου με μπλε φαίνονται οι κινητικές περιοχές, ενώ με το κόκκινο οι γνωστικές. Ανατύπωση από: Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. *Positron emission tomographic studies of the processing of single words*. *Journal of cognitive neuroscience*. 1989;1(2):153-70. (19)

Πλέον, πληθώρα ερευνών φανερώνει πως βλάβες στην παρεγκεφαλίδα οδηγούν σε ποικίλα γνωστικά και συναισθηματικά ελλείμματα. Συγκεκριμένα παρεγκεφαλιδικές βλάβες έχουν σχετιστεί με αυτισμό (52), δυσλεξία (53), διαταραχή της προσοχής (54-56), με γλωσσικά

ελλείμματα (57) με διαταραχή της ροής του λόγου (58), της λεκτικής μνήμης (59) και της λεκτικής ευχέρειας (60), με αναγραμματισμούς και δυσπροσωδία (61). Σε αγενεσία σκώληκα παρατηρείται μεταξύ άλλων και νοητική υστέρηση (83, 84), ενώ βλάβες στον σκώληκα εφήβων οδήγησαν σε συναισθηματικές διαταραχές και άλλα γνωστικά ελλείμματα (85).

Όλο και περισσότερες έρευνες καταδεικνύουν πως απλές και σύνθετες γνωστικές ασκήσεις ενεργοποιούν την παρεγκεφαλίδα (62). Συνοπτικά, η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει σε εκτελεστικές λειτουργίες (63, 64), στον σχεδιασμό και αφηρημένο συλλογισμό (61), σε οπτικοχωρικές λειτουργίες (65) και συγκεκριμένα στην απαιτητική λειτουργία της πλοήγησης και του προσανατολισμού (66). Ακόμη, αναμφισβήτητος είναι ο ρόλος της στην λειτουργική μνήμη (67), στην διαδικαστική μάθηση (68), στην κινητική μάθηση και μνήμη (69), καθώς και στον συγχρονισμό τόσο κινητικών όσο και γνωστικών αλληλουχιών ήτοι της κινητικής και γνωσιακής μελωδίας (70). Στην ρητή και άρρητη αντίληψη και μάθηση η παρεγκεφαλίδα συνεργάζεται με φλοιώδη-υποφλοιώδη δίκτυα, ιδίως με προμετωπιαίες περιοχές, την αμυγδαλή και τον υποθάλαμο (71). Ακόμη, η συνειρμική μάθηση φαίνεται να είναι ένας βασικός τρόπος με τον οποίο η παρεγκεφαλίδα επεξεργάζεται το συναίσθημα, ρυθμίζοντάς το είτε διεγερτικά είτε ανασταλτικά προς προσαρμογή του στην κινητική και μη συμπεριφορά (71).

Αξίζει να αναφερθεί το πείραμα των Andreasen, O'Leary et al., σχετικά με την επεισοδιακή μνήμη. Σε αυτό ζητήθηκε στους συμμετέχοντες να ανακαλέσουν στην μνήμη τους μία προσωπική τους παρελθοντική εμπειρία (συνειδητά ανακτημένη επεισοδιακή μνήμη) και παρατηρήθηκε σε PET, ενεργοποίηση του δεξιού παρεγκεφαλιδικού ημισφαιρίου μαζί με του αριστερού μέσου ραχιαίου θαλάμου, του μέσου και αριστερού ρινο-μετωπιαίου φλοιού, της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου και της αριστερής βρεγματικής χώρας. Επιβεβαιώνεται έτσι, η συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας σε φλοιο-παρεγκεφαλιδικά κυκλώματα όπου επιτελούνται αμιγώς ανώτερες νοητικές λειτουργίες, χωρίς καμία κινητική συμμετοχή, όπως εν προκειμένω η σιωπηλή ανάκληση της επεισοδιακής μνήμης (72).

Όσον αφορά την κοινωνική νοημοσύνη, η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει εν πολλοίς στην λεγόμενη κοινωνική νόηση, αναπτύσσοντας τις κοινωνικές δεξιότητες. Βοηθάει στην μάθηση και κατανόηση αλληλουχιών κοινωνικής συμπεριφοράς των άλλων και προβλέπει την επικείμενη κοινωνική αντίδραση του περιβάλλοντος (73). Η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει στις διαδικασίες του λεγόμενου *mentalizing* (εκνοήκευση), η ικανότητα δηλαδή του ανθρώπου να «διαβάζει» και να αναπαριστά στο νου του τις νοητικές και ψυχικές καταστάσεις των άλλων, και του *mirroring* (εσοπτρισμός), η ικανότητα του ανθρώπου να αντικατοπτρίζει μέσω της παρατήρησης τις προθέσεις των δράσεων των άλλων. Έτσι, μπορεί να προβλέπει τις συμπεριφορές και τις δράσεις των άλλων ανθρώπων (74). Μία ριζοσπαστική υπόθεση, η οποία

κερδίζει τελευταία έδαφος, είναι η άποψη ότι στις ψυχώσεις πολλές από τις αποκλίνουσες συμπεριφορές οφείλονται σε αποτυχία της παρεγκεφαλίδας να αναπτύξει αυτούς τους μηχανισμούς πρόβλεψης (75).

Εν πάση περιπτώσει, ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας στις ψυχιατρικές παθήσεις έχει πολλάκις αποδειχθεί. Πράγματι, ψυχώσεις και συγκεκριμένα η σχιζοφρένεια, σχετίζονται με παρεγκεφαλιδικές βλάβες (76) και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ψυχιατρικών νοσηλευόμενων ασθενών, οι οποίοι εν τέλει διαγνώστηκαν στην πορεία της ζωής τους με παρεγκεφαλιδικές βλάβες (77). Επίσης, εμπλέκεται σε διαταραχές προσωπικότητας (61, 78) και συναισθήματος (79), με εγκεφαλικά έμφρακτα στην παρεγκεφαλίδα να οδηγούν σε μειωμένη ευχάριστη εμπειρία ως απόκριση σε ευχάριστα ερεθίσματα (80). Τα αρνητικά συναισθήματα έχουν ισχυρότερο αντίκτυπο στην παρεγκεφαλίδα και στην δυνατότητα της να προβλέπει την συναισθηματική συμπεριφορά (71). Νευροψυχιατρικές διαταραχές που έχουν παρατηρηθεί σε αγενεσία, δυσπλασία, υποπλασία παρεγκεφαλίδας ή σε επίκτητες βλάβες, είναι παρορμητικότητα, άρση αναστολών, επιθετικότητα, ευερεθιστότητα, άγχος, τελετουργικές και στερεότυπες συμπεριφορές, παραλογισμοί και έλλειψη ενσυναίσθησης, καθώς και στοιχεία κατάθλιψης, καταναγκασμού, απάθειας, παλιμπαιδισμού και αδυναμία αναγνώρισης κοινωνικών συνθηκών. Οι Schmahmann, Weilburg et al. ταξινόμησαν τις ανωτέρω διαταραχές σε πέντε κυρίαρχους τομείς:

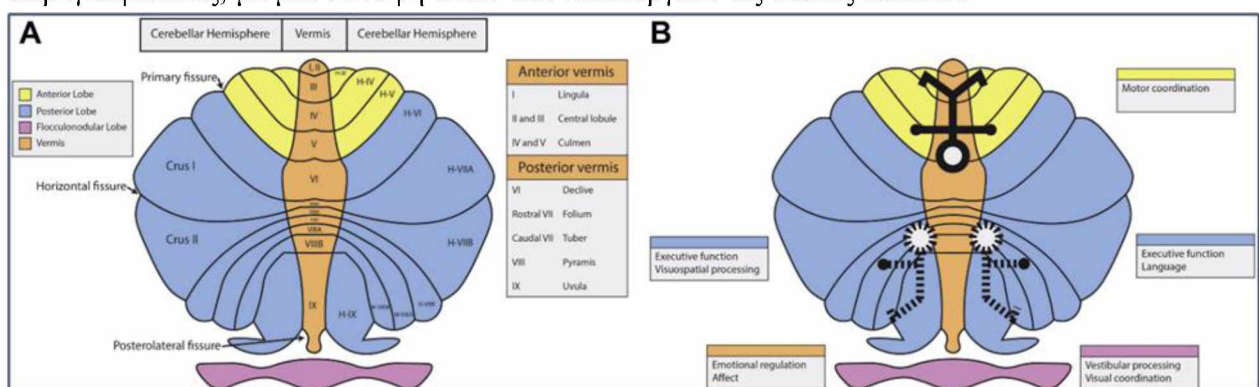
- 1<sup>ον</sup> σε διαταραχές ελέγχου της προσοχής
- 2<sup>ον</sup> σε διαταραχές συναισθηματικού ελέγχου
- 3<sup>ον</sup> σε διαταραχές κοινωνικών δεξιοτήτων
- 4<sup>ον</sup> σε διαταραχές του φάσματος του αυτισμού
- 5<sup>ον</sup> σε ψυχώσεις.

Κατ' αντιστοιχία με τις κινητικές βλάβες, οι ανωτέρω επηρεάζονται είτε προς τα άνω είτε προς τα κάτω (υπερμετρία – υποτονία) (81). Συνεπώς, φαίνεται πως η παρεγκεφαλίδα εκτός από κύριος ρυθμιστής της κίνησης, είναι και ρυθμιστής της κοινωνικής συμπεριφοράς και του συναισθήματος, καθορίζοντας την ένταση αυτού.

Εκτός από την ανωτέρω ταξινόμηση, οι Schmahman και Sherman είχαν περιγράψει από το 1989 το «Γνωστικό Συναισθηματικό Σύνδρομο της Παρεγκεφαλίδας» – «**Cerebellar Cognitive Affective Syndrome**» (CCAS) ή αλλιώς **σύνδρομο Schmahmann** (82). Ουσιαστικά συνόψισαν κάποιες από τις συχνότερα παρατηρήσιμες ανωτέρω γνωστικές και συναισθηματικές διαταραχές που μπορεί να προκληθούν από παρεγκεφαλιδικές βλάβες, και περιλαμβάνουν ελλείμματα στην **γλωσσική λειτουργία**, στην **εκτελεστική λειτουργία**, όπως ο προγραμματισμός και η αφηρημένη συλλογιστική, στην **οπτικοχωρική λειτουργία** και στην

**ρύθμιση του συναισθήματος και της συμπεριφοράς** (82). Επιπλέον, έχει προταθεί και συγκεκριμένη κλίμακα αξιολόγησης του ανωτέρου συνδρόμου (83).

Όλες οι προαναφερθείσες ανώτερες νοητικές λειτουργίες εδράζονται σε συγκεκριμένες δομές της παρεγκεφαλίδας. Ο πρόσθιος λοβός μαζί με την περιοχή VIII υπηρετεί τις παραδοσιακές παρεγκεφαλιδικές λειτουργίες (82). Επιπλέον όμως εκτελεστικές και οπτικοχωρικές λειτουργίες ανευρίσκονται στον πρόσθιο λοβό (61). Ο σκώληκας και ο οπίσθιος λοβός φαίνεται να συμμετέχουν περισσότερο σε συμπεριφορικές διαταραχές (61). Ο οπίσθιος λοβός της παρεγκεφαλίδας είναι αυτός που υποστηρίζει κυρίως τον διανοητικό της ρόλο (π.χ. Crus I και II) (74). Συγκεκριμένα, η περιοχή Crus II σχετίζεται με την κοινωνική νοημοσύνη, με τις διαδικασίες της εκνοήκευσης (mentalizing) και του εσοπτρισμού (mirroring), επικοινωνώντας με αμφοτέρως τις κροταφο-βρεγματικές περιοχές (74). Το συναίσθημα υπηρετείται από τον σκώληκα, τις περιοχές I, II των πλαγίων κοιλιών και εν τω βάθει πυρήνες (71). Ειδικότερα, η απορρύθμιση του συναισθήματος παρατηρείται σε βλάβες στην λεγόμενη λιμβική παρεγκεφαλίδα, δηλαδή στον σκώληκα και τον οροφιαίο πυρήνα (81). Τα ημισφαίρια της παρεγκεφαλίδας με τον οδοντωτό πυρήνα μπορεί να είναι ενεργά σε διαδικασίες κίνησης, αντίληψης και σε άλλες γνωστικές δεξιότητες, λόγω της απαιτούμενης επεξεργασίας των αισθητικών πληροφοριών που πραγματοποιούν (84). Επιπροσθέτως, εμπλέκονται στην πρόβλεψη των αισθητηριακών γεγονότων και πραγματοποιούν συγκριτικό έλεγχο των εισερχομένων πληροφοριών με τις προηγούμενες, λειτουργώντας ως ένας ανιχνευτής αλλαγών που δύναται να προβλέψει την αλληλουχία των δράσεων (60). Το CCAS του Schmahman παρατηρείται κυρίως σε βλάβες του οπισθίου λοβού, με ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες, στις οπτικοχωρικές δεξιότητες, στις γλωσσικές και στο συναίσθημα (82). Στην Εικόνα 11 δίδεται μια σχηματική αναπαράσταση των επιμέρους λοβών και περιοχών της παρεγκεφαλίδας, με μια σύνοψη όλων των λειτουργιών τις οποίες επιτελεί.



Εικόνα 16. Σχηματική αναπαράσταση παρεγκεφαλίδας, με χρωματικό ανατομικό και λειτουργικό κώδικα. Συγκεκριμένα, Κίτρινο: πρόσθιος λοβός – κινητικός συντονισμός, Μπλε: παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια – εκτελεστικές και οπτικοχωρικές λειτουργίες, Μωβ: κροκυδοζώδες λόβιο – αιθουσαία



επεξεργασία και οπτικός συντονισμός, Καφέ: Σκόληκας – Συναίσθημα. Ανατύπωση από: Sankey EW, Srinivasan ES, Mehta VA, Bergin SM, Wang TY, Thompson EM, et al. *Perioperative Assessment of Cerebellar Masses and the Potential for Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. World Neurosurgery.* 2020;144:222-30 και Makris N, Hodge SM, Haselgrove C, Kennedy DN, Dale A, Fischl B, et al. *Human Cerebellum: Surface-Assisted Cortical Parcellation and Volumetry with Magnetic Resonance Imaging. Journal of Cognitive Neuroscience.* 2003;15(4):584-99. (85, 86)

Συμπερασματικά, είναι πλέον κοινώς αποδεκτό και αποδεδειγμένο ότι η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει σε όλες τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, με σωματοτοπική μάλιστα διάταξη του φλοιού της (82). Μάλιστα, κατά τον τρόπο με τον οποίο ρυθμίζει τις αισθητικοκινητικές και αιθουσαίες λειτουργίες, φαίνεται να ρυθμίζει και τις νοητικές. Επί παρεγκεφαλιδικών βλαβών παρατηρείται εκτός των επιμέρους γνωσιακών ελλειμμάτων και μία «δυσμετρία» της σκέψης (87), φανερώνοντας την φύση της παρεγκεφαλίδας να ρυθμίζει και να διατηρεί σε ισορροπία τις εγκεφαλικές διεργασίες.

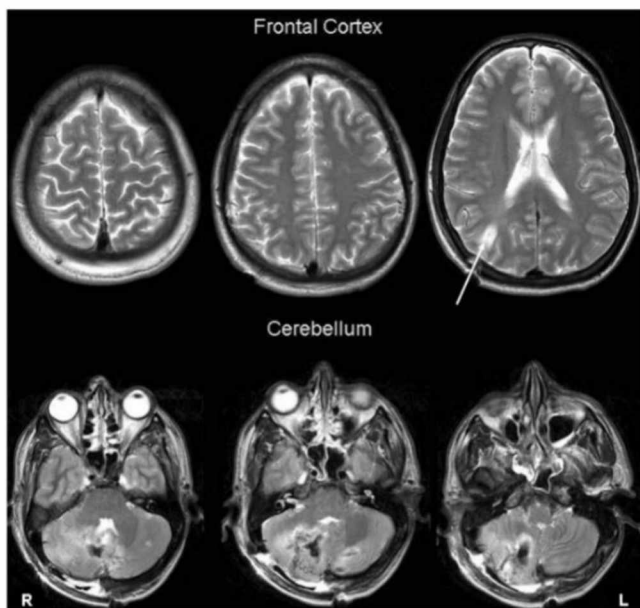
## **(2) ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΝΩΤΕΡΩΝ ΝΟΗΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ**

Αφού τεκμηριώθηκε επαρκώς ο ρόλος και η σημασία της παρεγκεφαλίδας στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, τίθεται το ερώτημα εάν αυτή δύναται, σε τί βαθμό και με ποιους συγκεκριμένους τρόπους να συμβάλλει στην αποκατάσταση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών όταν αυτές πλήττονται. Το ερώτημα αυτό μελετάται όλο και περισσότερο από σύγχρονες κλινικές και πειραματικές εργασίες, οι οποίες προσπαθούν να βρουν τις ιδανικότερες και αποτελεσματικότερες μεθόδους αποκατάστασης, οι οποίες είτε στοχεύουν στην παρεγκεφαλίδα είτε επωφελούνται αυτής, με στόχο πάντοτε την ανάκτηση γνωσιακών ελλειμμάτων. Τα αποτελέσματα είναι θετικά και ενθαρρυντικά και παρακάτω αναλύονται οι μέθοδοι εκείνες, οι οποίοι έχουν κερδίσει έδαφος και αναδεικνύουν τον πρωταγωνιστικό ρόλο που μπορεί να αποκτήσει η παρεγκεφαλίδα στην αποκατάσταση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών.

### **3.2.1 ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

Περιορισμένος αριθμός μελετών έχει αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της γνωσιακής αποκατάστασης σε ασθενείς με γνωσιακά ελλείμματα λόγω παρεγκεφαλιδικών βλαβών. Η

πρώτη τέτοια μελέτη έγινε σε ασθενή με αιμορραγία στο δεξιό ημισφαίριο της παρεγκεφαλίδας, με συνεπακόλουθες δυσκολίες σε εκτελεστικές λειτουργίες, διατηρώντας ανέπαφες τις υπόλοιπες εγκεφαλικές δομές που σχετίζονται με τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, όπως ο μετωπιαίος λοβός (Εικ. 17). Εφαρμόστηκε η τεχνική της «εκπαίδευσης διαχείρισης στόχων» - “Goal Management Training” (GMT) και ο ασθενής σημείωσε στην συνέχεια στην αξιολόγηση αργή, αλλά σημαντική, βελτίωση στην προσοχή, στον σχεδιασμό και στην οργάνωση, η οποία μεταφράστηκε σε σημαντική λειτουργική βελτίωση στην καθημερινότητά του. Η αλλαγή αυτή διήρκησε σε βάθος χρόνου και έτσι ο ασθενής κατάφερε να επιστρέψει στην εργασία του (88).



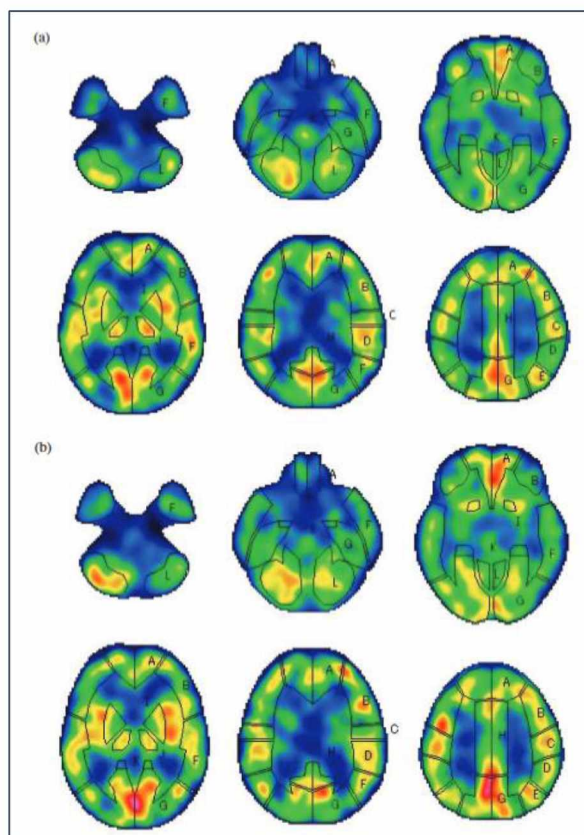
Εικόνα 17. MRI (1.5 T), 27 ημέρες μετά την αιμορραγία της αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας στην παρεγκεφαλίδα, με ακέραιους τους μετωπιαίους λοβούς (το βέλος δείχνει το σημείο εισόδου της χειρουργικής παροχέτευσης του αιματώματος). Ανατύπωση από: Schweizer TA, Levine B, Rewilak D, O'Connor C, Turner G, Alexander MP, et al. Rehabilitation of Executive Functioning After Focal Damage to the Cerebellum. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2007;22(1):72-7 (88)

Μία παρόμοια έρευνα σε μεγαλύτερο όμως ασθενή (61 χρονών) και με βαρύτερη παρεγκεφαλιδική αιμορραγία με CCBS, έδειξε λιγότερο θετικά αποτελέσματα στην γνωστική αποκατάσταση, με μερική βελτίωση των γνωστικών του ελλειμμάτων. Μία πιθανή ερμηνεία της μικρότερης βελτίωσης αυτού του ασθενούς συγκριτικά με τον 41χρονό, είναι η βαρύτητα της βλάβης και η ηλικία τους ασθενούς, όπου οι δυνατότητες νευρωνικής πλαστικότητας φθίνουν (89). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε αυτή την μελέτη είχε η διενέργεια Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) εγκεφάλου, όπου εκτός από την υπολειτουργία του αναμενόμενου παρεγκεφαλιδικού φλοιού, ανακαλύφθηκε και υπολειτουργία του αντίπλευρου εγκεφαλικού φλοιού, και ειδικότερα του μετωπιαίου και κροταφο-βρεγματικού. Γίνεται έτσι φανερή η ενότητα του παρεγκεφαλιδο-εγκεφαλικού κυκλώματος στην επιτέλεση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών και η αδυναμία του μετωπιαίου και κροταφο-βρεγματικού φλοιού να είναι πλήρως λειτουργικοί και επαρκείς χωρίς την υποστήριξη και την τροφοδότηση της παρεγκεφαλίδας. Εξάλλου όπως έχει δειχθεί σε πειραματικά υπολογιστικά μοντέλα φυσικής,



στα νευρωνικά κυκλώματα η βλάβη μεμονωμένων στοιχείων, δηλαδή των νευρώνων, επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό από το γραμμικώς αναμενόμενο, όλο το νευρωνικό κύκλωμα στο οποίο συμμετέχει, λόγω των διαφόρων διασυνδέσεων και πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων (90, 91).

Εικόνα 18. SPECT 2 μήνες μετά, δείχνει υποάρδευση στον σκόληκα και στα ημισφαίρια της παρεγκεφαλίδας, αλλά και σε μία ευρύτερη περιοχή του αντίπλευρου εγκεφαλικού φλοιού, ιδίως στον μετωπιαίο και κροταφο-βρεγματικό λοβό (α). SPECT 4 μήνες μετά, με αντίστοιχη βελτιωμένη εικόνα (β). Ανατύπωση από: Maeshima S, Osawa A. Stroke rehabilitation in a patient with cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain Injury*. 2007;21(8):877-83 (89)



Σε μία άλλου είδους έρευνα μελετήθηκε η επίδραση μιας απαιτητικής κινητικής δεξιότητας (εκμάθηση κρουστών) στην παρεγκεφαλίδα και τον εγκεφαλικό φλοιό. Το αποτέλεσμα ήταν παρατηρήσιμες αλλαγές στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό, καθώς και στον εγκεφαλικό. Ο σκοπός ήταν να τονιστεί ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας στην γενικότερη ευόδωση της νευρωνικής πλαστικότητας εγκεφαλικών δομών, μέσω της μακράς συναπτικής διέγερσης – Long Term Potentiation (LTP), όταν στοχεύουμε σε ασκήσεις που ως γνωστόν απαιτούν την συμμετοχή της. Θα μπορούσαν συνεπώς ανάλογες ασκήσεις να ενισχύσουν, διά της παρεγκεφαλίδας και των κυκλωμάτων της με τον εγκεφαλικό φλοιό, την νευρωνική πλαστικότητα του όλου συστήματος και την βελτίωση τυχόν γνωστικών ελλειμμάτων (92).

Μία άλλη περίπτωση σε έφηβο ασθενή με αμφοτερόπλευρες αιμορραγικές παρεγκεφαλιδικές βλάβες και CCBS, με σοβαρά γνωστικά, συμπεριφορικά και συναισθηματικά ελλείμματα πραγματοποιήθηκε γνωστική αποκατάσταση στην χρόνια φάση, ένα χρόνο μετά το συμβάν, με διαθεματική νευροσυμπεριφορική προσέγγιση επικεντρωμένη σε ενδιαφέροντα του νέου. Η πρόοδος ήταν εντυπωσιακή, τόσο στα νοητικά όσο και στα συμπεριφορικά ελλείμματα, με

Κλίμακα Λειτουργικότητας και Ανεξαρτησίας - Functional Independence Measure (FIM) 124/126, έναντι 37/126 της εισαγωγής, και ο ασθενής ήταν πλέον αυτοεξυπηρετούμενος. Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει την εντυπωσιακή αποτελεσματικότητα της γνωστικής αποκατάστασης ακόμα και στις χρόνιες παρεγκεφαλιδικές βλάβες (93), φανερώνοντας την δυναμική της νευρωνικής πλαστικότητας των παρεγκεφαλιδικών βλαβών, σε νέους ιδίως ασθενείς με υψηλό απόθεμα «νευρωνικών εφεδρειών».

Ο Schmahmann υποστηρίζει ότι τα γνωστικά ελλείμματα τα οποία οφείλονται σε παρεγκεφαλιδικές βλάβες έχουν καλύτερη και μακροχρόνια σταθερή απάντηση στην γνωστική αποκατάσταση, συγκριτικά με αυτά που προκύπτουν από βλάβες του εγκεφαλικού φλοιού. Μία ερμηνεία κατ' αυτόν είναι ότι ο παρεγκεφαλιδικός ασθενής μπορεί να έχει καλύτερη επίγνωση του προβλήματός του και να επικεντρωθεί συνειδητά σε αυτό και να το εξασκήσει (94). Όπως έχει φανεί, οι παρεγκεφαλιδικοί ασθενείς διατηρούν ακέραιο το σύστημα ανατροφοδότησης της παρεγκεφαλίδας τους, γεγονός το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αποκατάσταση (95).

Θεραπεία γνωστικής αποκατάστασης με την χρήση υπολογιστή σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ανέδειξε μικροδομικές αλλαγές σε περιοχές της παρεγκεφαλίδας που σχετίζονται με γνωστικές λειτουργίες (96). Το αποτέλεσμα αυτό συνδέει ακόμα μία φορά την σχιζοφρένεια και τα γνωστικά της ελλείμματα με την παρεγκεφαλίδα, αλλά και την επίδραση της γνωστικής αποκατάστασης, της νοητικής ενδυνάμωσης στην παρεγκεφαλίδα. Υποδηλώνεται έτσι, ότι η γνωστική παρέμβαση εξασκεί και τροποποιεί την παρεγκεφαλίδα και εν συνεχεία αυτή θα συμβάλλει στην βελτίωση των γνωστικών ελλειμάτων.

Οι ανωτέρω μελέτες επιβεβαιώνουν την χρησιμότητα της γνωστικής αποκατάστασης μέσω διαφόρων στοχευμένων και προσωποποιημένων προγραμμάτων νοητικής ενδυνάμωσης στην αποκατάσταση των γνωστικών λειτουργιών σε παρεγκεφαλιδικές βλάβες. Επιπλέον, καταδεικνύεται ο ρόλος και η δυναμική της παρεγκεφαλίδας στην αποκατάσταση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών. Η γνωστική αποκατάσταση πιθανότατα εκτός από άλλες εγκεφαλικές δομές, ενεργοποιεί και παρεγκεφαλιδικές, οι οποίες συμβάλλουν στην βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών. Περισσότερες και πιο στοχευμένες ερευνητικές παρεμβάσεις οφείλουν να γίνουν στο μέλλον, προκειμένου να βρεθεί το ιδανικότερο πρόγραμμα γνωστικής αποκατάστασης το οποίο θα ενδείκνυται για ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα και παρεγκεφαλιδικές βλάβες. Από την άλλη οφείλει να διερευνηθεί και το κατάλληλο είδος γνωστικής παρέμβασης για ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα και υγιή παρεγκεφαλιδικό ιστό, προκειμένου αυτός να αναλάβει να γίνει ο βασικός καταλύτης της νευρωνικής πλαστικότητας και της αποκατάστασης των γνωστικών ελλειμμάτων, καθώς φαίνεται ότι έχει αυτή την δυναμική.

### **3.2.2 ΕΙΚΟΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ**

Όπως είναι γνωστό η χρήση προγραμμάτων εικονικής πραγματικότητας (virtual reality – vr) έχει εδραιωθεί πλέον στην Νευροαποκατάσταση. Μόνη της ή πολύ περισσότερο σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους Νευροαποκατάστασης, ιδίως σε συνδυασμό με εξατομικευμένες ασκήσεις γνωστικής αποκατάστασης, είναι μία εντυπωσιακή και πολλά υποσχόμενη θεραπευτική πρόταση για τους ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα.

Μία πρωτοποριακή μελέτη διαμόρφωσε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης με εικονική πραγματικότητα, το οποίο σχεδιάστηκε με βάση τον προβλεπτικό μηχανισμό της παρεγκεφαλίδας, του ρόλου της δηλαδή στην πρόβλεψη αλληλουχιών και γεγονότων. Ο σκοπός είναι να ενισχυθεί η ανωτέρω δεξιότητα, εξασκώντας την σε διάφορα σενάρια εικονικής πραγματικότητας. Το πρωτόκολλο αυτό, λέγεται VR-Spirit και στοχεύει σε παιδιά και νέους, σχεδιασμένο με βάση τον προβλεπτικό μηχανισμό της παρεγκεφαλίδας (97). Ανάλογη μελέτη επικεντρώνεται στην εκπαίδευση της δεξιότητας της κοινωνικής πρόβλεψης με χρήση εικονικής πραγματικότητας, ενισχύοντας την ικανότητα πρόβλεψης και κατανόησης των προθέσεων των άλλων (98).

Ιδιαίτερως ενδιαφέρουσα είναι μία σημαντική έρευνα πάνω σε μη παρεγκεφαλιδικούς ασθενείς με διαταραχή του χωρικού προσανατολισμού και της πλοήγησης, η οποία αναδεικνύει πως η εξάσκηση της παρεγκεφαλίδας μπορεί να αντισταθμίσει και να αναλάβει την επιτέλεση αυτής της δεξιότητας. Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη βλάβη του αιθουσαίου συστήματος βλάπτεται η ικανότητα τους να πλοηγηθούν και να προσανατολιστούν στον χώρο. Η εκπαίδευση με χρήση της εικονικής πραγματικότητας περιελάμβανε εξάσκηση του χωρικού προσανατολισμού. Στους ασθενείς αυτούς η οπίσθια παρεγκεφαλίδα ανέλαβε τον ρόλο του πλοηγού στις νέες αυτές συνθήκες, όπως φάνηκε από fMRI. Συνεπώς, παρατηρείται μία αντισταθμιστική δράση της παρεγκεφαλίδας, ως προς το έλλειμμα που προέκυψε από την βλάβη των αιθουσαίων συστημάτων σχετικά με τον χωρικό προσανατολισμό. Πιο συγκεκριμένα διαφοροποιείται η τακτική με την οποία προσανατολίζονται οι ασθενείς. Αντί της χρήσης σημείων και της στρατηγικής που βασίζεται στην μνήμη από τον υπόκαμπο, διαμορφώθηκε μία στρατηγική βασισμένη στην αλληλουχία, η οποία υπηρετείται από την παρεγκεφαλίδα. Το εύρημα αυτό φανερώνει την ευελιξία του εγκεφάλου και της παρεγκεφαλίδας ειδικότερα στην αντισταθμιση νοητικών ελλειμμάτων (99).

### **3.2.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

Λιγосτές είναι οι μελέτες σχετικά με την επίδραση φαρμακευτικών ουσιών σε ανώτερες νοητικές λειτουργίες, λόγω παρεγκεφαλιδικών βλαβών. Φάρμακα της κατηγορίας των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, αγωνιστές 5-ύδροξυτριπταμίνης ή η αμανταδίνη, που ενισχύουν την δράση των παρεγκεφαλιδικών κυκλωμάτων θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμα στην αποκατάσταση συναισθηματικών διαταραχών, σε έδαφος παρεγκεφαλιδικής δυσλειτουργίας (71). Επίσης, θεραπεία οιστρογόνων βοήθησε σε γνωστικό επίπεδο μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι οποίες είχαν ελλείματα σε γνωστικές λειτουργίες της γλώσσας, της προσοχής και του σχεδιασμού. Οι ερευνητές προτείνουν ότι το αποτέλεσμα αυτό ίσως οφείλεται σε επίδραση των οιστρογόνων στην παρεγκεφαλίδα (100). Η επικρατούσα πάντως άποψη είναι ότι φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες εν γένει συμβάλλουν στην προαγωγή της νευροπλαστικότητας, επιδρούν εξίσου αποτελεσματικά και στην παρεγκεφαλίδα.

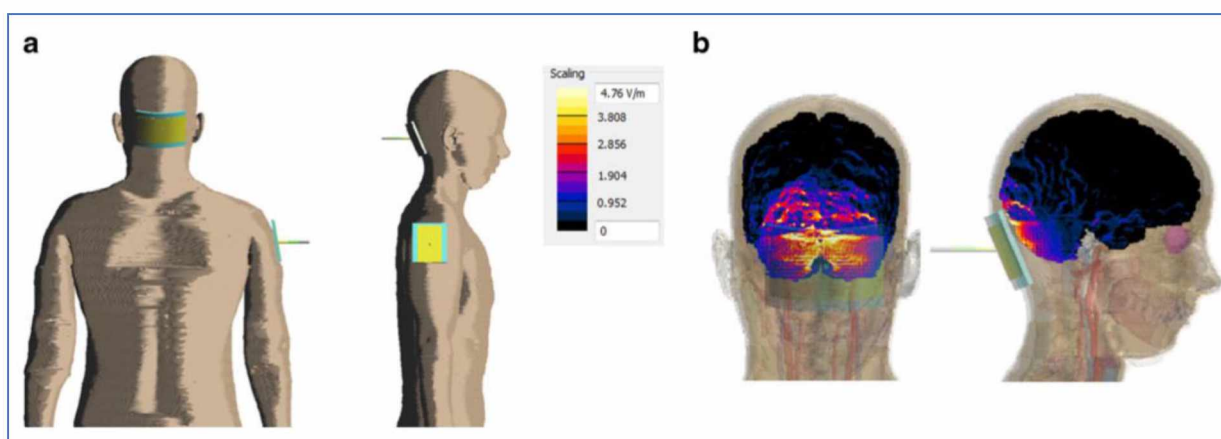
### **3.2.4 ΝΕΥΡΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ**

Η ανάπτυξη μη επεμβατικών, καθώς και εν μέρει επεμβατικών, τεχνικών ερεθισμού του εγκεφάλου πέραν από ερευνητικούς σκοπούς και για χαρτογράφηση του εγκεφάλου, χρησιμοποιείται πλέον και στα πλαίσια της Νευροαποκατάστασης. Στόχος των τεχνικών αυτών είναι και η παρεγκεφαλίδα, στοχεύοντας σε συγκεκριμένες δομές της, με σκοπό την αποκατάσταση όχι μόνο κινητικών αλλά και γνωστικών λειτουργιών. Μάλιστα, η θέση της παρεγκεφαλίδας στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο βοηθάει την διενέργεια αυτών των μεθόδων, λόγω της εγγύτητάς της με το κρανίο (101). Η ακριβέστερη διευκρίνιση των λειτουργιών των επιμέρους δομών της παρεγκεφαλίδας, με αυτές τις τεχνικές είναι αρχικά απαραίτητη και σημαντική, προκειμένου να βρεθούν με ακρίβεια οι περιοχές που επιτελούν την εκάστοτε ανώτερη νοητική λειτουργία που μας ενδιαφέρει, ώστε να γίνει ο θεραπευτικός στόχος της παρέμβασης. Οι διάφορες μέθοδοι ερεθισμού της παρεγκεφαλίδας έχουν δείξει ότι μπορούν να βελτιώσουν γνωστικές λειτουργίες, όπως την αντίληψη, την μνήμη, την μάθηση, τα συναισθήματα και την νόηση εν γένει (102). Ακολουθεί αναλυτικότερη περιγραφή των επιμέρους συγκεκριμένων μεθόδων νευρικού ερεθισμού της παρεγκεφαλίδας.

### 3.2.4.1 Διακρανιακός Ηλεκτρικός Ερεθισμός - Transcranial Direct Current Stimulation

#### (tDCS)

Πρόδρομος του tDCS είναι η γνωστή ηλεκτροθεραπεία που εφαρμόστηκε σε ψυχιατρικούς ασθενείς τον 19<sup>ο</sup> αιώνα. Η σύγχρονη μορφή νευρικού ερεθισμού χρησιμοποιεί σταθερό μικρής έντασης ηλεκτρικό ρεύμα, το οποίο μεταδίδεται μέσω ηλεκτροδίων που έχουν τοποθετηθεί στο κρανίο του ασθενούς. Η τεχνική αυτή στην παρεγκεφαλίδα γίνεται συνήθως με ερεθισμό για 15-20 λεπτά στα 2 mA, είτε από την μία πλευρά είτε αμφοτερόπλευρα (103). Υπάρχουν δύο ηλεκτρόδια, ένα ανοδικό και ένα καθοδικό. Το ανοδικό ηλεκτρόδιο διεγείρει ενώ το καθοδικό καταστέλλει, αν και η τελική δράση εξαρτάται και από την φορά του κυκλώματος, καθώς όμως και από άλλους παράγοντες (104). Έρευνες έχουν δείξει ότι tDCS στην παρεγκεφαλίδα μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο τις κινητικές, αλλά και ανώτερες νοητικές λειτουργίες, όπως την νόηση, την μάθηση και την αναγνώριση των συναισθημάτων (105).



Εικόνα 19. Ενδεικτική τοποθέτηση ηλεκτροδίων tDCS (a), με το ηλεκτρικό πεδίο που δημιουργείται στην παρεγκεφαλίδα, κάτω από το διεγερτικό ηλεκτρόδιο στο κρανίο (b). Ανατύπωση από: Ferrucci R, Brunoni AR, Parazzini M, Vergari M, Rossi E, Fumagalli M, et al. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Cerebellum*. 2013;12(4):485-92. (106)

Μελέτες με εφαρμογή tDCS στην παρεγκεφαλίδα υγιών εθελοντών, έδειξαν ότι επιδρά στον χρόνο αντίδρασης αυτών σε αρνητικά συναισθήματα, θυμού και λύπης (107). Το αποτέλεσμα αυτό σημαίνει ότι τέτοια θεραπευτικά πρωτόκολλα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με δυσκολία στην διαχείριση αρνητικών συναισθημάτων, και γενικότερα σε διαταραχές συναισθήματος ή και προσοχής, όπως οι ψυχιατρικοί και οι αυτιστικοί ασθενείς που αντιμετωπίζουν παρόμοιες δυσκολίες.

Ευεργετικές είναι οι επιδράσεις του tDCS και στους τομείς της μνήμης, της μάθησης και της προσοχής. Επίδραση στην λειτουργική μνήμη και την διαδικαστική μάθηση έχει τόσο το



ανοδικό όσο και το καθοδικό tDCS (102). Το ανοδικό tDCS βελτιώνει την διαδικαστική μάθηση, η οποία αφορά τόσο κινητικές όσο και γνωστικές δεξιότητες (106). Επίσης, βελτιώνει την λεκτική λειτουργική μνήμη, η οποία εξαρτάται από την πρακτική (108). Σε μία μελέτη εφαρμόστηκε tDCS στο δεξιό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, κατά την δοκιμασία δύο ασκήσεων παρόμοιου κινητικού επιπέδου, αλλά διαφορετικών απαιτήσεων σε επίπεδο λειτουργικής μνήμης και προσοχής. Μετά τον καθοδικό ερεθισμό οι αποδόσεις των γνωστικών αυτών λειτουργιών βελτιώθηκαν, καταδεικνύοντας πως tDCS στην παρεγκεφαλίδα συμβάλλει στην αποκατάσταση ανώτερων νοητικών λειτουργιών, πιθανώς και μέσω της έμμεσης επιρροής της παρεγκεφαλίδας στους προμετωπιαίους φλοιούς (109).

Δεδομένου του ρόλου της παρεγκεφαλίδας στην πρόβλεψη γεγονότων και αλληλουχιών, δοκιμάστηκε η επίδραση του tDCS στην παρεγκεφαλίδα στην ανωτέρω δεξιότητα. Καθοδικό tDCS εμπόδισε την ευαισθησία των συμμετεχόντων στην πρόβλεψη ενεργειών, ενώ ανοδικό tDCS ενίσχυσε την πρόβλεψη ενεργειών που ενσωματώνονται σε μέτρια πληροφοριακά πλαίσια. Τα αποτελέσματά αυτά ενθαρρύνουν την περαιτέρω διερεύνηση των επιδράσεων του tDCS στην παρεγκεφαλίδα σε ασθενείς με ελλείμματα κοινωνικής αντίληψης και διαμόρφωσης προσδοκιών (110). Όσον αφορά τον χωρικό προσανατολισμό, παρότι η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει και σε αυτό το νευρωνικό κύκλωμα, tDCS σε υγιείς δεν ανέδειξε βελτίωση αυτής της δεξιότητας (111).

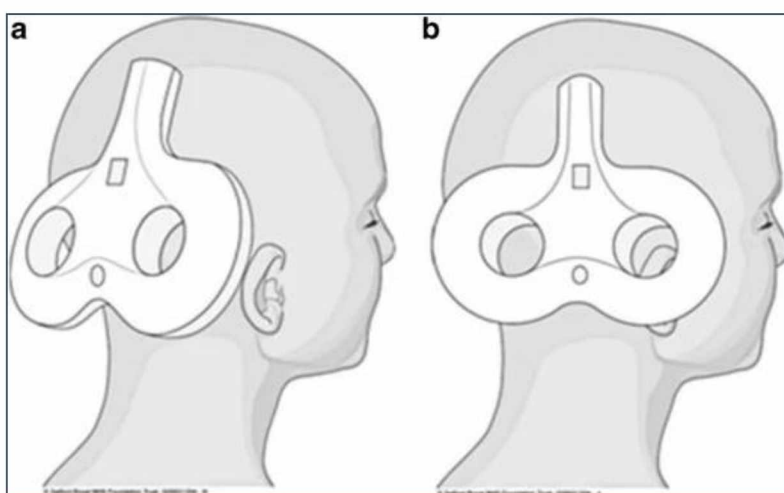
Τέλος, το tDCS στην παρεγκεφαλίδα αλλάζει την ενεργότητα του κυττάρου του Purkinje, ρυθμίζει την διεγερσιμότητα της παρεγκεφαλίδας (112) και συμβάλλει εν γένει στην νευροπλαστικότητα όλου του εγκεφάλου, προάγοντας την Νευροαποκατάσταση (105). Τόσο το tDCS όσο και το TMS, το οποίο αναπτύσσεται στην επόμενη παράγραφο, συντονίζουν την διεγερσιμότητα της παρεγκεφαλίδας και διαμορφώνουν την όλη συνδεσιμότητα του εγκεφαλο-παρεγκεφαλιδικού δικτύου (74). Κατ' αυτόν τον τρόπο η διέγερση της παρεγκεφαλίδας ενεργοποιεί την νευρωνική πλαστικότητα και υπόσχεται πολλά στην αποκατάσταση των γνωστικών ελλειμμάτων, τα οποία προέρχονται και από άλλες μη παρεγκεφαλιδικές βλάβες.

### ***Διακρανιακός Εναλλασσόμενος ηλεκτρικός ερεθισμός –Transcranial alternating current stimulation (tACS)***

Μία άλλη λιγότερο γνωστή μέθοδος είναι ο Διακρανιακός Εναλλασσόμενος Ηλεκτρικός Ερεθισμός -Transcranial alternating current stimulation (tACS), για την οποία δεν υπάρχουν ακόμα αρκετές πειστικές μελέτες. Από τα έως τώρα δεδομένα, φαίνεται πάντως πως η χρήση και αυτής της μεθόδου είναι χρήσιμη στην επαγωγή της νευροπλαστικότητας και της ενίσχυσης του παρεγκεφαλιδο-εγκεφαλικού κυκλώματος, διά του ερεθισμού της παρεγκεφαλίδας (113).

### **3.2.4.2 Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός-Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)**

Ο Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (TMS) πραγματοποιείται μέσω της χρήσης πηνίου μέσα από το οποίο διέρχεται ηλεκτρικό ρεύμα, ποικίλης έντασης και συχνότητας, και έτσι δημιουργείται ένα μαγνητικό πεδίο. Εν συνεχεία το μαγνητικό πεδίο θα διαπεράσει το κρανίο και θα φτάσει στον εγκέφαλο, δημιουργώντας ένα νέο ηλεκτρικό ρεύμα, το οποίο θα εκπολώσει τους νευρώνες. Η τεχνική αυτή επηρεάζει την αιματική ροή και κυρίως την διεγερσιμότητα της περιοχής στόχου (114) και μπορεί να είναι διαγνωστική ή θεραπευτική. Διαγνωστικό TMS κάνει χρήση του single ή paired pulse TMS (μονός ή διπλός ερεθισμός), ο οποίος χρησιμοποιείται συχνά στην μελέτη των νευροψυχολογικών επιδράσεων, ενώ ο θεραπευτικός είναι ο γνωστός repetitive (επαναλαμβανόμενος) TMS (rTMS). Χαμηλής συχνότητας rTMS (~1 Hz) θεωρείται κατασταλτικό, ενώ υψηλής ( $\geq 5$  Hz) διεγερτικό (καταστέλλει την αναστολή) (102). Η χρήση δίκυκλου πηνίου είναι χρήσιμη για την στόχευση της παρεγκεφαλίδας με χρήση υψηλών συχνοτήτων για την στόχευση συγκεκριμένων δομών. Είναι καλά ανεκτό από τους ασθενείς, αλλά λόγω εγγύτητας με τους αυχενικούς μύες μπορεί να είναι ενοχλητικό (115) και δύναται να προκαλέσει ναυτία (116).



Εικόνα 20. Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής rTMS με το κλασικό διπλό πηνίο. (a) Το κεντρικό τμήμα του πηνίου κάτω από την ηνία για διέγερση της μέσης γραμμής της παρεγκεφαλίδας. (b) Πλάγια τοποθέτηση για στόχευση παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων. Ανατύπωση από: Jayasekera V, Rothwell J, Hamdy S. Non-invasive magnetic stimulation of the human cerebellum facilitates cortico-bulbar projections in the swallowing motor system. *Neurogastroenterology & Motility*. 2011;23(9):831-e341. (117)

Από τους πρώτους που μελέτησαν την επίδραση του TMS στην παρεγκεφαλίδα σε σχέση με τις γλωσσικές δεξιότητες είναι ο Έλληνας Γ. Αργυρόπουλος. Η μελέτη αυτή έδειξε πως ερεθισμός σε διαφορετικές περιοχές στην παρεγκεφαλίδα (μέση και διάμεση) οδηγούσε σε αντίθετα αποτελέσματα στην ακρίβεια της λεκτικής απάντησης σε γλωσσικές δοκιμασίες (118,

119). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει τον δυναμικό ρόλο που μπορεί να έχει η παρεγκεφαλίδα και ο ερεθισμός της με TMS στην λογοθεραπεία.

Όπως φάνηκε με το tDCS, και το rTMS μπορεί να επηρεάσει τις συναισθηματικές απαντήσεις. Χαμηλής συχνότητας rTMS (1 Hz, 20 λεπτά, 1200 παλμοί) αυξάνει την απάντηση στα δυσάρεστα ερεθίσματα (120), ενώ υψηλής συχνότητας rTMS (20 Hz, 15 λεπτά, 9000 παλμοί) με συγκεκριμένη στόχευση στον σκώληκα βελτιώνει την προσωδία και την συναισθηματική απάντηση στα θετικά ερεθίσματα (120). Πιθανώς η αρνητική επίδραση της χαμηλής συχνότητας να προκάλεσε δυσλειτουργία της συναισθηματικής ρύθμισης της παρεγκεφαλίδας, οδηγώντας σε μία συναισθηματική «δυσμετρία». Περισσότερες έρευνες προς αυτή την κατεύθυνση θα ανακαλύψουν τις ακριβείς δομές και την ορθότερη τεχνική ερεθισμού της παρεγκεφαλίδας, ώστε να χρησιμεύσει στην αποκατάσταση συναισθηματικών δυσλειτουργιών νευρολογικών και ψυχιατρικών ασθενών.

Όσον αφορά την αντίληψη, χαμηλής συχνότητας rTMS στο αριστερό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, παρότι δεν επηρέασε την ικανότητα διαχωρισμού μίας γραμμής (χωρική ικανότητα), επηρέασε την αντίστοιχη νοητική άσκηση με οπτικοποίηση αριθμών σε γραμμή, νοερά. Παρόμοια βλάβη παρατηρείται και σε αντίστοιχο ερεθισμό στον δεξιό βρεγματικό φλοιό (121). Μία άλλη περίπτωση με χαμηλής συχνότητας r-TMS στην παρεγκεφαλίδα, οδήγησε σε μία υποκειμενική εμπειρία αίσθησης εκτός του σώματος (122). Αντίστοιχες σωματικές ψευδαισθήσεις του ίδιου σώματος παρατηρούνται σε μαγνητικό ερεθισμό κροταφο-βρεγματικών περιοχών (123).

Σημαντικά είναι και τα αποτελέσματα μελετών στην επίδραση του TMS στην ταχύτητα επεξεργασίας και την πρόβλεψη αλληλουχίας γεγονότων. Αυτό φάνηκε από σχετικά πειράματα με εικόνες και μία λεκτική ιστορία, όπου οι εξεταζόμενοι καλούνται να βάλουν τα γεγονότα των εικόνων σε χρονολογική σειρά και εκτιμήθηκε ο χρόνος αντίδρασης τους πριν και μετά από την χρήση TMS (124). Όταν στοχεύθηκε η δεξιά οπίσθια περιοχή της παρεγκεφαλίδας σε υγιείς εθελοντές, αυτό οδήγησε σε ταχύτερες απαντήσεις συγκριτικά με την ομάδα placebo, και μάλιστα σε όλες τις συνθήκες της άσκησης. Η πολύπλευρη βελτίωση φανερώνει πως η διέγερση επέδρασε μάλλον σε μία ευρύτερη περιοχή της παρεγκεφαλίδας και όχι αμιγώς στην στοχευθείσα. Η επίδραση του ερεθισμού της παρεγκεφαλίδας στις κοινωνικές γνωστικές αλληλουχίες φαίνεται συνεπώς πολλά υποσχόμενη (74).

Σχετικές μελέτες επίσης καταδεικνύουν την σχέση του ερεθισμού της παρεγκεφαλίδας με την διαδικασία της μάθησης. Μονού παλμού TMS και χαμηλής συχνότητας rTMS, όπως για παράδειγμα rTMS 1 Hz, 15 min, 900 παλμών στο δεξιό παρεγκεφαλιδικό ημισφαίριο, μεταβάλλουν την διαδικασία της μάθησης και την λειτουργική μνήμη (102).

### «Θήτα» ενεργοποίηση - *theta burst stimulation (TBS)*

Μία πιο εξελιγμένη τεχνική με «θήτα» ενεργοποίηση - *theta burst stimulation (TBS)*, δίδει 3 παλμούς στα 50 Hz, αντί για μεμονωμένους. Αν δίδεται με συνεχή τρόπο λέγεται - *continuous (cTBS)* και θεωρείται κατασταλτικό, ενώ με ενδιάμεσες παύσεις - *intermittent pauses (iTBS)* θεωρείται διεγερτικό (102).

Μία αξιολογη μελέτη εφάρμοσε αυτή την μέθοδο πριν από μια διαδικασία μάθησης μιας οπτικοκινητικής δραστηριότητας με χρήση cTBS, iTBS και placebo. Τα αποτελέσματα έδειξαν επίδραση των μεθόδων αυτών στην μάθηση και σε άλλες φάσεις της διαδικασίας, καθώς και στον αντίστοιχο κινητικό φλοιό. Πιο συγκεκριμένα, iTBS βοήθησε στην ταχύτερη σωστή οπτικοκινητική απάντηση σε νέα ερεθίσματα, προκαλώντας μάλιστα και εμφανείς αλλαγές της φλοιικής δραστηριότητας του αντίπλευρου εγκεφαλικού φλοιού, όπως έδειξε το ΗΕΓ. Αντίθετα, cTBS οδήγησε στα αντίθετα αποτελέσματα. Συνεπώς, TBS δύναται να βελτιώσει την κινητική μάθηση, αναδιοργανώνοντας τα παρεγκεφαλιδο-εγκεφαλικά κυκλώματα (125).

Σε μία άλλη έρευνα σε ασθενείς με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) εφαρμόστηκε iTBS στην αντίπλευρη του εγκεφαλικού εμφράκτου παρεγκεφαλίδα. Το αποτέλεσμα ήταν επίσης θετικό, και παρατηρήθηκε βελτίωση της οπτικοκινητικής απάντησης, η οποία υπήρξε σταθερή (125). Με παρόμοιο τρόπο αναμένεται να είναι σημαντική και η επίδραση των μεθόδων αυτών στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες.

Μία ακόμη σημαντική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ν. Alzheimer (AD). Είναι γνωστό ότι στην AD παρατηρούνται νευροεκφυλιστικές βλάβες και στην παρεγκεφαλίδα, υποδεικνύοντας έναν ακόμη πιθανό στόχο στην αντιμετώπιση της νόσου. Σε κανονικές συνθήκες cTBS και iTBS της παρεγκεφαλίδας προκαλεί τύπου LTP και LTD και δράσεις στον M1 φλοιό. Σε μία σχετική μελέτη προκλητά κινητικά δυναμικά ελήφθησαν από τον M1 φλοιό πριν και μετά cTBS και iTBS επεμβάσεις σε υγιείς και AD ασθενείς. Στους ασθενείς παρατηρήθηκε βλάβη του μηχανισμού LTP της φλοιικής πλαστικότητας μετά από iTBS, ενώ το κατασταλτικό cTBS πρωτόκολλο δεν επέφερε αλλαγές. Η έρευνα αυτή επιβεβαιώνει την βλάβη και την συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας στην AD και τον δυνητικό ρόλο που μπορεί να αποκτήσει ο ερεθισμός της στην αντιμετώπιση σχετικών ελλειμμάτων. Επίσης, δεδομένου του ρόλου της παρεγκεφαλίδας στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, νέες θεραπευτικές προοπτικές ανοίγονται για την αντιμετώπιση των γνωστικών ελλειμμάτων και την γενικότερη επαγωγή της νευρωνικής πλαστικότητας τόσο σε ασθενείς με AD όσο και σε άλλους ασθενείς με άνοια, νευροεκφυλιστικά νοσήματα και έκπτωση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών (126).

### **3.2.4.3 Εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός – Deep Brain Stimulation**

Ηλεκτρικός ερεθισμός της παρεγκεφαλίδας δύναται να γίνει και με εν τω βάθει νευροδιέγερση, με απευθείας δηλαδή επαφή ηλεκτροδίων με την παρεγκεφαλίδα. Σε ζωικά μοντέλα, καθώς και σε εθελοντές, υγιείς και ασθενείς έχει φανεί πως πράγματι μπορεί να επιδράσει στην συμπεριφορά.



*Εικόνα 21. Εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικός ερεθισμός, στοχεύοντας στον οδοντωτό πυρήνα του ενός ημισφαιρίου. Ανατύπωση από: Miterko LN, Baker KB, Beckinghausen J, Bradnam LV, Cheng MY, Cooperrider J, et al. Consensus Paper: Experimental Neurostimulation of the Cerebellum. The Cerebellum. 2019;18(6):1064-97. (127)*

Από το 1976-1979 είχε φανεί η ευεργετική επίδραση του παρεγκεφαλιδικού ερεθισμού με εμφυτεύσιμο ηλεκτρόδιο σε ψυχιατρικούς και νευρολογικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε βελτίωση σοβαρών συναισθηματικών ελλειμμάτων σε ασθενείς που έπασχαν από κατάθλιψη, σχιζοφρένεια, επιληψία με συμπεριφορική παθολογία, καθώς και σε κάποιους νευρολογικούς ασθενείς (128). Η καλύτερη απόκριση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με κατάθλιψη, σε επιληπτικούς με παθολογική συμπεριφορά, και σε ψυχωτικούς ασθενείς των οποίων η βλάβη ήταν οργανική. Ιδιαίτερος ενδιαφέρον αποδείχθηκε το γεγονός ότι εν τέλει το 21% των ασθενών αυτής της μελέτης είχε οργανική παρεγκεφαλιδική βλάβη, η οποία ανευρέθη κατά την χειρουργική παρέμβαση (129). Από την άλλη εξίσου ενδιαφέρον εύρημα είναι η ευεργετική επίδραση της εν τω βάθει νευροδιέγερσης σε οργανικούς κυρίως ασθενείς, κάτι το οποίο καταδεικνύει την δυνητική νευροαποκαταστασιακή δύναμη της παρεγκεφαλίδας στις επίκτητες νευρολογικές βλάβες και στα γνωστικά ελλείμματα που προκαλούν. Τέλος, η εκτυπότερη βελτίωση των καταθλιπτικών, έναντι των σχιζοφρενών ασθενών, ίσως φανερώνει μία ισχυρότερη συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας στην ρύθμιση του συναισθήματος.

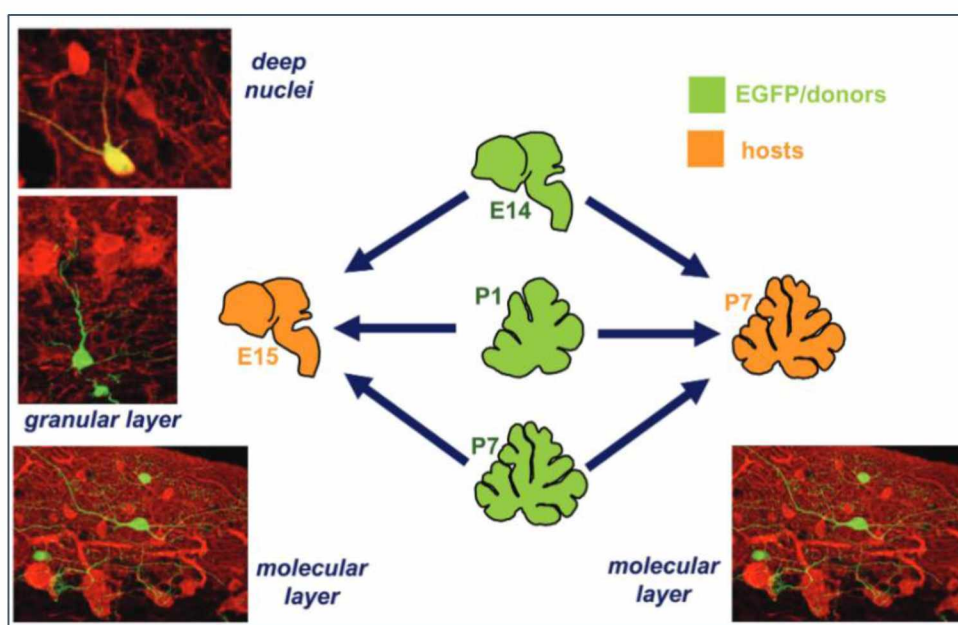


Στα ΑΕΕ ο εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικός ερεθισμός φαίνεται να ευοδώνει την πλαστικότητα, ακόμα και σε απομακρυσμένες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού (127). Μία από τις θεραπευτικές προτάσεις με στόχο την επιρροή και του υπολοίπου εγκεφάλου είναι η στόχευση της οδοντωτο-θαλαμο-φλοιικής οδού, μέσω ερεθισμού του οδοντωτού πυρήνα. Η αρχή αυτής της προσέγγισης είναι η ευόδωση της νευροπλαστικότητας και της επαναδιοργάνωσης του εγκεφάλου, μετά από μία επίκτητη βλάβη, βασισμένη στην νευροτροποποίηση των νευρικών κυκλωμάτων, μέσω ερεθισμού ενός μέρους αυτού, δηλαδή της παρεγκεφαλίδας. Δεύτερο όφελος της ενεργοποίησης αυτής της διεγερτικής οδού θα ήταν η ανατροπή του φαινομένου της παρεγκεφαλιδικής διάσχισης μετά από ΑΕΕ, καθώς και οι τυχόν ατροφικές αλλαγές, συνεπακόλουθες της αχρησίας (127). Έτσι, αυτή η μέθοδος θα συνέβαλλε στην αποκατάσταση όχι μόνο των κινητικών ελλειμμάτων μιας νευρολογικής πάθησης, ενός ΑΕΕ για παράδειγμα, αλλά και των γνωστικών ελλειμμάτων που αυτό προκαλεί.

**Συμπερασματικά**, όλες οι ανωτέρω αναφερθείσες μέθοδοι στοχεύουν στον νευρικό ερεθισμό της παρεγκεφαλίδας μέσω διαφορετικών τρόπων. Γνωρίζοντας την συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας σε πληθώρα νευρωνικών κυκλωμάτων και την επικοινωνία της σχεδόν με κάθε άλλη εγκεφαλική περιοχή, καθώς και την συμμετοχή της στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, οι τεχνικές αυτές είναι ευλόγως πολλά υποσχόμενες. Επιπλέον, κοινός παρονομαστής όλων των ανωτέρω ερευνών είναι η επιβεβαίωση της δυνατότητας της παρεγκεφαλίδας, διά του ερεθισμού της, να προάγει την νευρωνική πλαστικότητα ολόκληρου του νευρικού συστήματος. Συνεπώς, η παρεγκεφαλίδα θα μπορούσε να γίνει σημαντικός στόχος της νευροδιέγερσης του εγκεφάλου, της επαγωγή της νευρωνικής πλαστικότητας, σε κάθε νόσο και έλλειμμα του νευρικού συστήματος. Εξαίρεση φυσικά δεν θα αποτελούσαν τα γνωστικά ελλείμματα, ανεξαρτήτως προελεύσεως, παρεγκεφαλιδικής ή μη. Τόσο σε ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα, όσο και σε υγιείς ο παρεγκεφαλιδικός ερεθισμός βελτίωσε τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, όχι μόνο λόγω της συμμετοχής της σε αυτά τα κυκλώματα, αλλά και λόγω της γενικότερης ευεργετικής επίδρασης της στην πλαστικότητα του εγκεφάλου. Τα εντυπωσιακά αυτά αποτελέσματα θα μπορούσαν να καταστήσουν την παρεγκεφαλίδα στόχο νευροδιέγερσης σε ασθενείς που πάσχουν από γνωστικά ελλείμματα, όπως σε ψυχιατρικούς, αγγειακούς και ασθενείς με νευροεκφυλιστικά νοσήματα ΚΝΣ.

### 3.2.5 ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΥΡΙΚΩΝ-ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η αναγεννητική ιατρική με μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων επιτυγχάνει και αποκαθιστά τα νεκρά κύτταρα, διασώζει νευρώνες, εκλύει τους νευροδιαβιβαστές που μπορεί να εκλείπουν λόγω της νευρωνικής ένδειας, ενισχύει την έκλυση νευροτρόφων παραγόντων και ενεργοποιεί ενδογενείς μηχανισμούς νευρωνικής πλαστικότητας (130). Έτσι, διατηρείται το νευρωνικό απόθεμα και αντισταθμίζονται απώλειες, ενώ το σύστημα αναδιοργανώνεται (131). Αυτό συμβαίνει και σε παρεγκεφαλιδικές βλάβες (130). Εκ πρώτης όψεως η δομή και η οργάνωση της παρεγκεφαλίδας φαίνεται περίπλοκη και η κοκκιώδης στιβάδα πιθανολογείται ότι δρα ως ένας φραγμός που εμποδίζει τα μεταμοσχευθέντα κύτταρα να εισέλθουν σε βαθύτερες δομές (132). Τα αποτελέσματα όμως σε πειραματόζωα με παρεγκεφαλιδικές μεταλλάξεις είναι θετικά και αρκετές φορές παρατηρήθηκε λειτουργική βελτίωση (131).



Εικόνα 22. Δημιουργία παρεγκεφαλιδικών GABAεργικών διάμεσων νευρώνων. Σε ετερόχρονη μεταμόσχευση φάνηκε πως η πορεία των μεταμοσχευθέντων κυττάρων, που απομονώθηκαν από διαφορετικές ηλικίες (E14, P1, or P7), εξαρτάται από το στάδιο ανάπτυξης της παρεγκεφαλίδας. Όταν μεταμοσχεύθηκαν σε εμβρυικούς δέκτες παράγααν όλους τους διάμεσους νευρώνες, ενώ όταν μεταμοσχεύθηκαν σε πιο προχωρημένα στάδια εξέλιξης (P7) δημιούργησαν μόνο ενδιάμεσους νευρώνες της μοριώδους στιβάδας (molecular layer). EGFP = πράσινη fluorescent protein. Ανατύπωση από: Carletti B, Rossi F. Neurogenesis in the Cerebellum. *The Neuroscientist*. 2007;14(1):91-100. (133)

Αρκετές μελέτες σε μοντέλα επιμύων με παρεγκεφαλιδική παθολογία έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό την διερεύνηση αυτών των θεραπευτικών προοπτικών. Κάποια από τα συνήθη

μοντέλα εκφύλισης κυττάρων Purkinje που μελετήθηκαν, ήταν με την μετάλλαξη Lurcher, σε νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία τύπου (SCA) 1, 2 και σε Niemann-Pick τύπου C (131). Σε πειραματόζωα με γενετική παρεγκεφαλιδική αταξία έγινε έγχυση εναιωρήματος εμβρυικών παρεγκεφαλιδικών κυττάρων στους εν τω βάθει πυρήνες της παρεγκεφαλίδας τους. Το αποτέλεσμα ήταν μερική βελτίωση των φλοιοπυρηνικών συνδέσεων και παρατηρήθηκε βελτίωση της κίνησης (134). Σε άλλη μελέτη, παρεγκεφαλιδικά μοσχεύματα μεταμοσχεύθηκαν σε μοντέλα επιμύων SCA-1, κατά την έναρξη της κλινικής αταξίας, με επακόλουθη βελτίωση σε πολλά συμπεριφορικά-κινητικά τεστ της παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας (135). Σε πειραματόζωα με σημαντική απώλεια νευρώνων τα μεταμοσχευθέντα κύτταρα μετανάστευσαν επιτυχώς στον φλοιό, κάτι το οποίο δεν παρατηρήθηκε σε νεαρότερα SCA1 ποντίκια που δεν είχαν ακόμα εμφανίσει σημαντική νευρωνική βλάβη (136). Συνεπώς, παρατηρείται μία ευφυία και ευελιξία του συστήματος, το οποίο κατευθύνει την πορεία των μεταμοσχευθέντων κυττάρων κατά τις ανάγκες του.

Σε μία άλλη μελέτη μεταμοσχεύθηκαν εμβρυικά κύτταρα Purkinje σε επίμυες με εκφυλισμένα κύτταρα Purkinje, τα οποία μετανάστευσαν επιτυχώς στην μοριώδη στιβάδα (137). Οι Sotelo και Alvarado-Mallart ερμηνεύουν το αποτέλεσμα αυτό με δύο υποθέσεις. Πρώτον ότι η παθολογική στιβάδα της παρεγκεφαλίδας εκκλεί νευροτρόφους παράγοντες προς το είδος του νευρώνα, του οποίου στερείται και τα εμβρυονικά κύτταρα με την σειρά τους έχουν την ικανότητα να απαντήσουν σε αυτά τα σήματα αναλόγως της εξελικτικής φάσης στην οποία βρίσκονται. Δεύτερον, πιθανόν τα εμβρυονικά κύτταρα του Purkinje να μπορούν να επάγουν στα ενήλικα νευρικά κύτταρα έναν τύπο νευρωνικής πλαστικότητας, αναδημιουργώντας το μικροπεριβάλλον του συστήματος ώστε να είναι δεκτικό των νέων εμβρυικών κυττάρων (137).

Μεταμόσχευση προγονικών παρεγκεφαλιδικών κυττάρων σε ζωικά μοντέλα, δείχνει ότι η μοίρα τους θα καθοριστεί αφενός από εγγενείς ιδιότητες των προγονικών κυττάρων, αφετέρου από την επίδραση τοπικών σημάτων του μικροπεριβάλλοντος. Συνεπώς, η διαδικασία της μεταμόσχευσης αυτής είναι δυναμική και δύναται να καθοριστεί από τις «ανάγκες» του περιβάλλοντος και να απαντήσει σε τρέχουσες λειτουργικές ανάγκες, οι οποίες προέκυψαν κατά την νευρική βλάβη. Το φαινόμενο φανερώνει την αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης σε πειραματικά μοντέλα καθώς και την νευρωνική πλαστικότητα του συστήματος της παρεγκεφαλίδας (133).

Εξίσου θετικά αποτελέσματα έχει και η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων που δεν προέρχονται από παρεγκεφαλιδικό ιστό. Βλαστοκύτταρα οδοντικού πολφού - dental pulp stem cell (DPSC) εγχύθηκαν σε πειραματόζωα με παρεγκεφαλιδική αταξία και οδήγησαν σε αύξηση του όγκου της μοριόδου, κοκκιωματώδους στιβάδας και της λευκής ουσίας, ελαττώνοντας την

φλεγμονή (138). Η μεταμόσχευση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων από τον μυελό των οστών στην παρεγκεφαλίδα επιμύων με την μετάλλαξη Lurcher, ένα μοντέλο που χαρακτηρίζεται από εκλεκτικό μετανεογικό θάνατο των κυττάρων του Purkinje, οδήγησε σε βελτίωση στις κινητικές επιδόσεις. Αποδείχθηκε ότι τα ανωτέρω κύτταρα είναι ικανά να αντισταθμίσουν την νευροεκφυλιστική απώλεια, επάγοντας μεταξύ άλλων νευροτρόφους παράγοντες, όπως BDNF, GDNF ή NT-3 (139). Ενδοθηκική έγχυση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων στην παρεγκεφαλίδα, οδήγησε σε καταστολή της ατροφίας των δενδριτών των κυττάρων του Purkinje και βελτίωσε τον συντονισμό της κίνησης (140). Τέλος, ακόμα και ενδοφλέβια έγχυση βελτίωσε την επιβίωση των κυττάρων του Purkinje, καθυστέρησε την έναρξη της SCA και βελτίωσε την κινητικότητα, κάτι το οποίο παραδόξως δεν παρατηρήθηκε στην ενδοκράνια έγχυση (141).

Πολύ περιορισμένος αριθμός μελετών έχει δοκιμάσει να εφαρμόσει τις μεθόδους αυτές σε παρεγκεφαλιδικούς ασθενείς, με θετικά όμως αποτελέσματα. Ιδιαίτερως σημαντική και ελπιδοφόρα είναι μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με κληρονομική παρεγκεφαλιδική ατροφία. Νευρικά βλαστικά κύτταρα από ανθρώπινη εμβρυική παρεγκεφαλίδα 8-10 εβδομάδων καλλιεργήθηκαν *in vitro*. Στην συνέχεια τα νευροσφαιρίδια μεταμοσχεύθηκαν στον δελτοειδή πυρήνα ασθενών. Αρχικά δεν παρατηρήθηκε καμία απόρριψη και σταδιακά η πλειοψηφία των ασθενών (έως 66,7%) εμφάνισε βελτίωση της συμπτωματολογίας (142). Μία αντίστοιχη μελέτη σε ασθενείς με παρεγκεφαλιδική αταξία και μεταμόσχευση εμβρυικού παρεγκεφαλιδικού ιστού είχε επίσης θετικά κλινικά αποτελέσματα (143). Παρότι δεν υπάρχουν ακόμα εκτεταμένες και συστηματικές μελέτες τα έως τώρα δεδομένα είναι εντυπωσιακά και καταδεικνύουν πως η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων στην παρεγκεφαλίδα είναι εφικτή και μπορεί να έχει πραγματικό αντίκτυπο στην ζωή των ασθενών.

Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της αποτελεσματικότητας της μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων σε παρεγκεφαλιδικό ιστό. Έτσι, αποδεικνύεται ακόμα μία φορά η δυναμική και η πλαστικότητα της παρεγκεφαλίδας, η οποία μπορεί και με αυτή την εξελιγμένη μέθοδο της νευρομεταμόσχευσης να γίνει θεραπευτικός στόχος προς επαγωγή της νευρωνικής πλαστικότητας σε νευρολογικά νοσήματα. Δεδομένων των διασυνδέσεων της με τον εγκέφαλο και του ρόλου της στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, αναμενόμενο είναι η νευρομεταμόσχευση στην παρεγκεφαλίδα να ενισχύσει και αυτά τα λειτουργικά συστήματα και να συμβάλει στην αποκατάστασή των γνωστικών ελλειμμάτων. Φυσικά περισσότερη έρευνα χρειάζεται ακόμα προς αυτή την κατεύθυνση.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ήδη από τον 3<sup>ο</sup> αιώνα π.Χ. οι κορυφαίοι ιατροί και ανατόμοι της ελληνιστικής περιόδου, ο Ηρόφιλος και ο Ερασίστρατος, είχαν αποδώσει στην παρεγκεφαλίδα ανώτερες ψυχικές και νοητικές λειτουργίες, καθώς θεωρούσαν αυτήν και την υποκείμενη κοιλία της έδρα της ψυχής. Ο Ερασίστρατος μάλιστα υπήρξε ο πρώτος ο οποίος ασχολήθηκε συστηματικά με την ανατομική και την μελέτη της, αναγνωρίζοντας πως η παρεγκεφαλίδα είναι αυτή που ευθύνεται για την «κινητική ευταξία». Ο Γαληνός στην συνέχεια αποδέχθηκε τα δόγματα αυτά και διατήρησε την παρεγκεφαλίδα στο βάθρο της. Στο πέρασμα των αιώνων και με την εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης και τεχνολογίας επιβεβαιώθηκε και καθιερώθηκε ο βασικός ρόλος της παρεγκεφαλίδας, ο οποίος ήταν να ρυθμίζει και να συντονίζει αρμονικά την κίνηση. Οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες, καθώς και οι ψυχικές, αποδόθηκαν σε άλλες δομές, όπως στον προμετωπιαίο λοβό και στο μεταιχμιακό σύστημα.

Ο επόμενος μεγάλος σταθμός για την παρεγκεφαλίδα, καθώς και για τις Νευροεπιστήμες, ήταν ο 19<sup>ος</sup> αιώνας. Αρχικά ο E. Purkinje ξεχώρισε κάτω από το μικροσκόπιο στην παρεγκεφαλίδα το μεγαλύτερο κύτταρο του νευρικού συστήματος, το κ. Purkinje. Εν συνεχεία, στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα η παρεγκεφαλίδα απετέλεσε το πεδίο μάχης, επάνω στο οποίο διαμορφώθηκε η νευρωνική θεωρία και έγινε το σημαντικό αυτό άλμα στην θεώρηση του νευρικού συστήματος. Ο S. R. Cajal, κάνοντας χρήση του σύνθετου μικροσκοπίου και της τεχνικής αργυρούχου χρώσεως του C. Golgi μπόρεσε να εμβαθύνει εντός του παρεγκεφαλιδικού ιστού και αφενός να περιγράψει την κυτταροαρχιτεκτονική της παρεγκεφαλίδας, αφετέρου να διαμορφώσει και να εισαγάγει το δόγμα της νευρωνικής θεωρίας.

Η επόμενη ανατροπή στην σύγχρονη ιστορία της παρεγκεφαλίδας γίνεται στα τέλη του 20<sup>ου</sup> αιώνα, όπου επανέρχεται στο προσκήνιο η άποψη ότι αυτή συμμετέχει σε ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Από την μία πλευρά παρατηρήσεις και μελέτες σε ασθενείς με παρεγκεφαλιδικές βλάβες φανερώνουν επίπτωση αυτών στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες των ασθενών. Από την άλλη η εξέλιξη της απεικονιστικής του νευρικού συστήματος, ιδίως οι τεχνικές fMRI, PET και SPECT, αποκαλύπτουν ενεργοποίηση της παρεγκεφαλίδας και συμμετοχή της σε κυκλώματα ανώτερων νοητικών λειτουργιών. Ο Schmahman και οι συνεργάτες του είναι από τους πρώτους σύγχρονους που μελετούν συστηματικά την σχέση της παρεγκεφαλίδας με τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες και περιγράφουν το «Γνωστικό Συναισθηματικό Σύνδρομο της Παρεγκεφαλίδας» – “Cerebellar Cognitive Affective Syndrome” (CCAS) – «σύνδρομο Schmahmann», το οποίο δεν είναι τίποτε άλλο παρά η περιγραφή του αθροίσματος των γνωστικών ελλειμμάτων που μπορούν να προκληθούν έπειτα από παρεγκεφαλιδικές βλάβες.



Θα ακολουθήσει πληθώρα ερευνών και μελετών, η οποία καταδεικνύει με ποικίλους τρόπους την σχέση της παρεγκεφαλίδας με τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Μελέτες παρατήρησης σε ασθενείς με συγγενείς και επίκτητες βλάβες στην παρεγκεφαλίδα, για παράδειγμα αγενεσία σκώληκα, νωτιαιοπαρεγκεφαλιδικές αταξίες ή αιμορραγικά ΑΕΕ στην παρεγκεφαλίδα, φανερώνουν παράλληλο πλήγμα σε νοητικές, ψυχικές και γνωστικές λειτουργίες των ασθενών. Μελέτες σε ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα, ιδίως σε ψυχιατρικούς ασθενείς, αποκαλύπτουν εν τέλει εκτός των άλλων και πρόβλημα στην παρεγκεφαλίδα. Έρευνες σε υγιείς και ασθενείς με λειτουργική απεικόνιση του νευρικού τους συστήματος καταδεικνύουν ενεργοποίηση της παρεγκεφαλίδας και συμμετοχή της σε όλα τα κυκλώματα των ανώτερων εγκεφαλικών διεργασιών, στον λόγο, στην προσοχή, στην αντίληψη, στις οπτικοχωρικές λειτουργίες, στον προσανατολισμό, στην μνήμη, στην μάθηση, στον συγχρονισμό, στο συναίσθημα, στην κοινωνική νοημοσύνη, στον ενσυναίσθηση, στην πρόβλεψη, στα όνειρα και εν γένει στο σκέπτεσθαι.

Δεδομένων των συνδέσεων της με όλο το υπόλοιπο ΚΝΣ, καθώς και της κυτταροβρίθειας της, η οποία υπερβαίνει ολόκληρου του υπολοίπου εγκεφάλου, τα συμπεράσματα αυτά δεν εκπλήσσουν. Παρ' όλα αυτά η παρεγκεφαλίδα παραμένει μυστηριώδης, καθώς δεν είναι ακόμα γνωστοί οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους συμμετέχει στα ανωτέρω κυκλώματα. Ο γενικότερος ρόλος της φαίνεται να είναι αυτός του σταθεροποιητή, του ρυθμιστή της ανθρωπίνης δράσης, είτε πρόκειται για κίνηση, είτε για σκέψη, είτε για συναίσθημα, είτε για οποιαδήποτε εγκεφαλική διεργασία, η παρεγκεφαλίδα παρέχει την *ενταξία*. Βλάβες σε αυτήν οδηγούν σε *δυσμετρία* και αποσταθεροποίηση των επιμέρους λειτουργιών που ελέγχει.

Συνεπώς, τίθεται το ερώτημα στον 21ο πλέον αιώνα, εάν θα μπορούσε η παρεγκεφαλίδα να γίνει στόχος και μέσον της αποκατάστασης ανώτερων νοητικών λειτουργιών. Οι μελέτες προς αυτήν την κατεύθυνση είναι άκρως ενθαρρυντικές με απτά αποτελέσματα σε ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα. Αρχικά σε παρεγκεφαλιδικούς ασθενείς εφαρμόζονται τεχνικές Γνωστικής Αποκατάστασης με εξατομικευμένο και στοχευμένο πρόγραμμα νοητικής ενδυνάμωσης, το οποίο αποδίδει και έχει λειτουργικό αντίκτυπο στην ζωή των ασθενών. Προγράμματα βασισμένα στην Εικονική Πραγματικότητα έρχονται να προσθέσουν επιλογές Νευροαποκατάστασης, με εξίσου θετικά αποτελέσματα. Η Φαρμακευτική προσέγγιση μπορεί να προστεθεί σε κάθε άλλη παρέμβαση με στόχο κυρίως την ενίσχυση της νευροπλαστικότητας του συστήματος. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν ειδικά φάρμακα που να κατευθύνονται αποκλειστικά προς την παρεγκεφαλίδα, γενικότερα όμως φαίνεται πως ουσίες όπως εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, αγωνιστές 5-υδροξυτριπταμίνης, συναγωνιστές του GABA, φυλλικό οξύ, ριβοφλαβίνη, αμανταδίνη και οιστρογονοθεραπεία συμβάλλουν στην ενίσχυση των

γνωστικών λειτουργιών, επηρεάζοντας και την παρεγκεφαλίδα. Δεδομένης της συμβολής της παρεγκεφαλίδας στην αποκατάσταση των γνωστικών λειτουργιών, η έρευνα πάνω σε αυτές τις προτάσεις οφείλει να εντατικοποιηθεί.

Βασικός πρωταγωνιστής της αποκατάστασης των ανώτερων νοητικών λειτουργιών διά της παρεγκεφαλίδας αναδεικνύεται ο Νευρικός Ερεθισμός. Το πεδίο αυτό κερδίζει ούτως ή άλλως έδαφος στην Νευροαποκατάσταση και είναι πολλά υποσχόμενο, με εξίσου σημαντικά αποτελέσματα και στην στόχευση της παρεγκεφαλίδας. Όλες οι επιμέρους τεχνικές, Ηλεκτρικός Διακρανιακός Ερεθισμός (tDCS και TACS), Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός (με rTMS και TBS) και Εν τω Βάθει Ηλεκτρικός Ερεθισμός (DBS), φαίνεται ότι μπορούν να προσφέρουν στον τομέα αυτόν. Είτε πρόκειται για ασθενείς με παρεγκεφαλιδικές βλάβες και γνωστικά ελλείμματα, είτε για ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα από άλλου είδους εγκεφαλική βλάβη, ο νευρικός ερεθισμός της παρεγκεφαλίδας μπορεί να συμβάλλει στην αποκατάστασή τους.

Εδώ έγκειται και η σπουδαιότητα και η μεγάλη συμβολή που μπορεί να έχει η παρεγκεφαλίδα στο μέλλον στην ανάκτηση γνωστικών ελλειμμάτων. Μη επεμβατικός Νευρικός Ερεθισμός της παρεγκεφαλίδας σε υγιείς βελτίωσε ανώτερες νοητικές λειτουργίες, όπως την αντίληψη, τις οπτικοχωρικές λειτουργίες, την μνήμη, την μάθηση, την ταχύτητα επεξεργασίας, την λειτουργική μνήμη, την απόκριση στα συναισθήματα και την νόηση εν γένει. Σε μη παρεγκεφαλιδικούς ασθενείς με διαταραχές προσοχής, συναισθήματος, ιδίως σε αυτούς που δυσκολεύονται να διαχειριστούν τα αρνητικά συναισθήματα, σε αυτιστικούς, σε ψυχιατρικούς με ελλείμματα στην κοινωνική αντίληψη και τις προσδοκίες, ο μη επεμβατικός παρεγκεφαλιδικός ερεθισμός ήταν πράγματι επωφελής. Εξίσου θετικά αποτελέσματα έχει και ο εν τω βάθει παρεγκεφαλιδικός ερεθισμός με βελτίωση σοβαρών συναισθηματικών ελλειμμάτων σε ασθενείς καταθλιπτικούς, σχιζοφρενείς, επιληπτικούς με συμπεριφορική παθολογία, καθώς και σε κάποιους νευρολογικούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα αυτά είναι εντυπωσιακά και πολλά υποσχόμενα καθώς αποκαλύπτουν έναν θεραπευτικό στόχο στην αντιμετώπιση των νοητικών ελλειμμάτων. Για παράδειγμα το γεγονός ότι το tDCS βελτιώνει την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, οι οποίοι πάσχουν από τέτοια ελλείμματα χωρίς να ευθύνεται συγκεκριμένη δομική βλάβη. Τέτοια θετικά αποτελέσματα έχουν ήδη παρατηρηθεί σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και θεραπευτική χρήση TMS, rTMS στον εγκέφαλο, βελτιώνοντας και τα γνωστικά τους ελλείμματα (144, 145). Επιπλέον, η θετική επίδραση αυτών των μεθόδων έχει καταδειχθεί και σε άλλους νευρολογικούς ασθενείς, όπως σε πάσχοντες από ΑΕΕ, Άνοιες - A.D., Άτυπα Παρκινσονικά Σύνδρομα (Άνοια με Σωμάτια Lewy, Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων, Φλοιοβασική Εκφύλιση, Προϊούσα

Υπερπυρηνική Παράλυση), Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και γενικότερα νευροεμφυλιστικά νοσήματα (146-149).

Ένα ακόμα σημαντικό όφελος που προκύπτει από τον παρεγκεφαλιδικό ερεθισμό με όλες αυτές τις τεχνικές, επεμβατικές και μη, είναι η επαγωγή της νευρωνικής πλαστικότητας όλου του ΚΝΣ. Προκαλείται μία αλλαγή της λειτουργικής κινητοποίησης και της χωρικής διατάξεως των δενδριτικών πεδίων των κυττάρων του Purkinje, επαναρυθμίζεται η διεγερσιμότητα της παρεγκεφαλίδας και προάγεται εν γένει η Νευρωνική Πλαστικότητα. Η παρεγκεφαλίδα ως βασικός συντελεστής εγκεφαλο-παρεγκεφαλιδικών κυκλωμάτων επηρεάζει έμμεσα τον εγκέφαλο και τις δομές όπου εδράζονται ανώτερες νοητικές λειτουργίες, επανακαθιστά ίσως πιο στέρεους δεσμούς με τις διασυνδέσεις της και ενεργοποιεί την νευροπλαστικότητα του όλου συστήματος. Ακόμη το γεγονός ότι είναι ένας εύκολος στόχος νευροδιέγερσης λόγω της εγγύτητάς της με το κρανίο, την καθιστά ακόμα πιο ελκυστική επιλογή. Συμπερασματικά, η στόχευση της παρεγκεφαλίδας με Τεχνικές Νευρικού Ερεθισμού δύναται να αποτελέσει το μέλλον της αποκατάστασης των ανώτερων νοητικών λειτουργιών σε ένα ευρύ παθογενετικό φάσμα.

Τέλος, επαγωγή της νευρωνικής πλαστικότητας που είναι το ζητούμενο στην νευροαποκατάσταση μπορεί να επέλθει και μέσω της Μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων σε παρεγκεφαλιδικό ιστό. Σε πειραματικό επίπεδο η μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων παρεγκεφαλιδικής προέλευσης σε παρεγκεφαλίδα πειραματόζων με παρεγκεφαλιδική παθολογία ανέδειξε σημαντικά αποτελέσματα. Παρατηρήθηκε έκλυση νευροτρόφων παραγόντων και γενικότερη ευόδωση της νευροπλαστικότητας με κλινικό αντίκτυπο στις επηρεασμένες παρεγκεφαλιδικές λειτουργίες. Το πιο ενδιαφέρον είναι η παρατηρούμενη ευελιξία και ευφυΐα του συστήματος. Τα μεταμοσχευθέντα κύτταρα απαντούσαν με λογική στην εκάστοτε ανάγκη του ξενιστή. Οι εγγενείς τους ιδιότητες αλληλεπιδρούσαν με το μικροπεριβάλλον και τις συγκεκριμένες ελλείψεις του ξενιστή και κατεύθυναν την δράση τους εκλεκτικά προς το σημείο της βλάβης, ελκόμενα από νευροτρόφους παράγοντες και σήματα της προβληματικής περιοχής. Παρόμοια θετικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μεταμόσχευση μη παρεγκεφαλιδικής προελεύσεως βλαστικών κυττάρων σε παθολογική παρεγκεφαλίδα πειραματόζων.

Το αμέσως επόμενο βήμα είναι η εφαρμογή αυτών των μεθόδων σε παρεγκεφαλιδικούς ασθενείς. Προς το παρόν, ο αριθμός των μελετών αυτών είναι πολύ περιορισμένος και δεν υπάρχουν συστηματικές προσεγγίσεις. Κατά την αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας βρέθηκαν δύο αξιόλογες μελέτες, οι οποίες εφάρμοσαν μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς με παρεγκεφαλιδικές βλάβες και τα αποτελέσματα ήταν θετικά. Παρότι η

παρατηρούμενη βελτίωση ήταν σε κινητικές και όχι σε γνωστικές δεξιότητες, τα αποτελέσματα είναι εξίσου σημαντικά για την προοπτική την οποία προβάλλουν. Αφενός επιβεβαιώνεται η δυνατότητα και η ασφάλεια της μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων στην παρεγκεφαλίδα ανθρώπου, αφετέρου παρατηρείται βελτίωση των σχετικών ελλειμματικών παρεγκεφαλιδικών λειτουργιών. Όπως έχει ήδη ειπωθεί, και μόνον η επαγωγή της νευρωνικής πλαστικότητας διά της παρεγκεφαλίδας είναι σημαντική για την αναδιοργάνωση του συστήματος και την κατ'επέκτασιν βελτίωση και των ανώτερων νοητικών λειτουργιών. Συνεπώς, είναι εύλογο να αναμένονται ανάλογα θετικά αποτελέσματα και στην επίδραση της μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων στην παρεγκεφαλίδα και σε ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα. Περισσότερες μελέτες σε αυτό το πεδίο αναμένεται να δια φωτίσουν τα ελπιδοφόρα αυτά μονοπάτια.

*En κατακλείδι*: σκοπός της παρούσης διπλωματικής εργασίας ήταν να απαντήσει στο ερώτημα εάν η παρεγκεφαλίδα μπορεί να συμβάλλει ενεργά στην αποκατάσταση ανώτερων νοητικών λειτουργιών, ανασκοπώντας μελέτες σχετικά με τον ρόλο της παρεγκεφαλίδας στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες και στην αποκατάστασή τους. Τα αποτελέσματα όλων αυτών των εργασιών είναι άκρως ενθαρρυντικά και θεαματικά, και η απάντηση η οποία δίδεται στο αρχικό ερώτημα είναι καταφατική. Η παρεγκεφαλίδα συμμετέχει ενεργά στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες και μπορεί να έχει καθοριστική συμβολή στην αποκατάστασή τους. Υπάρχει ένα ευρύ ανοιχτό πεδίο ερεύνης και πολλές απορίες και κενά σχετικά με τους ακριβείς μηχανισμούς και τους συγκεκριμένους τρόπους που αυτό μπορεί να συμβεί. Συνεπώς, χρειάζεται οργανωμένη και συστηματική προσέγγιση όλων αυτών των επιμέρους θεραπευτικών επιλογών, ώστε να βρεθεί η χρυσή τομή σε κάθε μία περίπτωση. Το σίγουρο είναι ότι η αρχή έχει γίνει, η παρεγκεφαλίδα ήδη γίνεται στόχος της Νευροαποκατάστασης των Ανώτερων Νοητικών Λειτουργιών και το μέλλον αναμένεται ιδιαίτερος λαμπρό και ελπιδοφόρο.

#

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Μπαλογιάννης Σ. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ, τόμος V. Θεσσαλονίκη: Π. Πουρνάρα; 2005.
2. Παναγής Γ, Δαφέρμος Μ. Ψυχή, νους και εγκέφαλος: Μια ιστορική αναδρομή στη μελέτη των μεταξύ τους σχέσεων. *Hellenic Journal of Psychology*. 2008;5:324-66.
3. Λεκατσά Π. Η Ψυχή. Αθήνα: Καστανιώτης; 2000.
4. Finger S. *Minds behind the brain: A history of the pioneers and their discoveries*: Oxford University Press; 2000.
5. Μπαλογιάννης Σ. Ο Εμπεδοκλής και αι Νευροεπιστήμει. *Εγκέφαλος, Encephalos*. 2014;51(ΙΚΕΕΑΤ-2014-1946):68-80.
6. Wachtler J. *De Alcmaeone Crotoniata*: Рипол Классик; 1886.
7. Kandel E SJ, Jessel T. ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ. Ηράκλειο 2011.
8. ΜΠΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ ΣΙ. Η Νευρολογία των Ελληνιστικών χρόνων: Η εναρμόνισις της φιλοσοφίας μετά της Επιστήμης. *Εγκέφαλος*. 2005;42(ΙΚΕΕΑΤ-2014-1174):7-31.
9. Pearce J. The neurology of Erasistratus. *J Neurol Disord*. 2013;1(111):2.
10. Τσελεπίδης ΣΘ. Η συμβολή των Ελλήνων ιατρών της αρχαιότητας στη γέννηση της επιστήμης των πειραματόζωων και ο ρόλος των τελευταίων στην πρόοδο της ακτινολογικής έρευνας στην Ελλάδα. 2017.
11. ΜΠΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ ΣΙ. Ο εγκέφαλος ως μέσον εκφράσεως της ψυχής κατά τον Γαληνόν.
12. Μπαλογιάννης Σ. Αι νευροεπιστήμει εις το Βυζάντιον. *Εγκέφαλος*; 2012.
13. Finger S. Spurzheim's "Phrenology" and Gall in Britain. *Franz Joseph Gall*: Oxford University Press. p. 419-50.
14. Sotelo C. Camillo Golgi and Santiago Ramon y Cajal: the anatomical organization of the cortex of the cerebellum. Can the neuron doctrine still support our actual knowledge on the cerebellar structural arrangement? *Brain Res Rev*. 2011;66(1-2):16-34.
15. Marzban H, Del Bigio MR, Alizadeh J, Ghavami S, Zachariah RM, Rastegar M. Cellular commitment in the developing cerebellum. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015;8(450).
16. HOLMES G. THE CEREBELLUM OF MAN1. *Brain*. 1939;62(1):1-30.
17. Knierim. Chapter 5: Cerebellum 2020. Available from: <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s3/chapter05.html>.
18. Chambers WW, Sprague JM. Functional localization in the cerebellum: Somatotopic organization in cortex and nuclei. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*. 1955;74(6):653-80.
19. Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *Journal of cognitive neuroscience*. 1989;1(2):153-70.



20. Rahimi Balaei M, Ashtari N, Bergen H. The Embryology and Anatomy of the Cerebellum. In: Marzban H, editor. *Development of the Cerebellum from Molecular Aspects to Diseases*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 33-43.
21. Baehr M, Frotscher M, Duus P. *Duus' topical diagnosis in neurology: anatomy, physiology, signs, symptoms*: Thieme; 2005.
22. Rowan A. Mapping cerebellar development. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7(8):598-.
23. Curran T, D'Arcangelo G. Role of reelin in the control of brain development. *Brain Res Brain Res Rev*. 1998;26(2-3):285-94.
24. Haldipur P, Dang D, Millen KJ. Chapter 2 - Embryology. In: Manto M, Huisman TAGM, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 154: Elsevier; 2018. p. 29-44.
25. Baloyannis S, Kim S. Experimental modification of cerebellar development in tissue culture: X-irradiation induces granular degeneration and unattached Purkinje cell dendritic spines. *Neuroscience letters*. 1979;12(2-3):283-8.
26. Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*. 2009;513(5):532-41.
27. Baloyannis SJ. Pathological alterations of the climbing fibres of the cerebellum in vascular dementia: a Golgi and electron microscope study. *Journal of the neurological sciences*. 2007;257(1-2):56-61.
28. Uusisaari M, De Schutter E. The mysterious microcircuitry of the cerebellar nuclei. *The Journal of physiology*. 2011;589(14):3441-57.
29. Φέκας Λ. Μπαλογιάννης Σ. ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Πουρνάρα; 2009.
30. Ropper A SM, Klein J, Prasad S. *ADAMS AND VICTOR'S PRINCIPLES OF NEUROLOGY*. 11 ed: Mc Graw Hill; 2019.
31. Lederman RJ. Bradley's neurology in clinical practice. *JAMA*. 2012;308(16):1694-.
32. Allen G, Tsukahara N. Cerebellocerebral communication systems. *Physiol Rev*. 1974;54:597-1006.
33. Canto CB, Onuki Y, Bruinsma B, van der Werf YD, De Zeeuw CI. The Sleeping Cerebellum. *Trends Neurosci*. 2017;40(5):309-23.
34. DelRosso LM, Hoque R. The cerebellum and sleep. *Neurol Clin*. 2014;32(4):893-900.
35. Neisser U. *Cognitive psychology: Classic edition*: Psychology Press; 2014.
36. Birle C, Slavoaca D, Balea M, Livint Popa L, Muresanu I, Stefanescu E, et al. Cognitive function: holarchy or holacracy? *Neurol Sci*. 2021;42(1):89-99.
37. Luria AR. *The working brain: An introduction to neuropsychology*: Basic books; 1976.

38. Posner MI, Rothbart MK. Research on Attention Networks as a Model for the Integration of Psychological Science. *Annual Review of Psychology*. 2006;58(1):1-23.
39. Mesulam M-M. *Principles of behavioral and cognitive neurology*: Oxford University Press; 2000.
40. Rizzolatti G, Fabbri-Destro M, Cattaneo L. Mirror neurons and their clinical relevance. *Nature clinical practice neurology*. 2009;5(1):24-34.
41. Tekin S, Cummings JL. Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of psychosomatic research*. 2002;53(2):647-54.
42. Bodden ME, Dodel R, Kalbe E. Theory of mind in Parkinson's disease and related basal ganglia disorders: a systematic review. *Movement disorders*. 2010;25(1):13-27.
43. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2009;109(1-3):1-9.
44. Adenzato M, Cavallo M, Enrici I. Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: an analysis of the neural, cognitive, and social levels. *Neuropsychologia*. 2010;48(1):2-12.
45. Chow TW, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits. *The human frontal lobes: Functions and disorders*. 1999:3-26.
46. Fellows LK, Farah MJ. The role of ventromedial prefrontal cortex in decision making: judgment under uncertainty or judgment per se? *Cerebral cortex*. 2007;17(11):2669-74.
47. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *cortex*. 2010;46(7):831-44.
48. Fernández E, Bringas ML, Salazar S, Rodríguez D, García ME, Torres M. Clinical impact of RehaCom software for cognitive rehabilitation of patients with acquired brain injury. *MEDICC review*. 2012;14(4):32-5.
49. Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behavioral neuroscience*. 1986;100(4):443.
50. Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron*. 2013;80(3):807-15.
51. Kim S, Ugurbil K, Strick P. Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science*. 1994;265(5174):949-51.
52. Bauman ML, Filipek PA, Thomas L, Kemper. *The Cerebellum and Cognition*. 1997:367.
53. Rae C, Harasty JA, Dzendrowskyj TE, Talcott JB, Simpson JM, Blamire AM, et al. Cerebellar morphology in developmental dyslexia. *Neuropsychologia*. 2002;40(8):1285-92.
54. Akshoomoff NA, Courchesne E. ERP evidence for a shifting attention deficit in patients with damage to the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1994;6(4):388-99.
55. Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science*. 1997;275(5308):1940-3.

56. Gottwald B, Mihajlovic Z, Wilde B, Mehdorn HM. Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? *Neuropsychologia*. 2003;41(11):1452-60.
57. Klein D, Milner B, Zatorre RJ, Meyer E, Evans AC. The neural substrates underlying word generation: a bilingual functional-imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995;92(7):2899-903.
58. Peterburs J, Bellebaum C, Koch B, Schwarz M, Daum I. Working memory and verbal fluency deficits following cerebellar lesions: relation to interindividual differences in patient variables. *The Cerebellum*. 2010;9(3):375-83.
59. Grasby P, Frith C, Friston K, Bench C, Frackowiak R, Dolan RJ. Functional mapping of brain areas implicated in auditory—verbal memory function. *Brain*. 1993;116(1):1-20.
60. Leggio MG, Chiricozzi FR, Clausi S, Tedesco AM, Molinari M. The neuropsychological profile of cerebellar damage: The sequencing hypothesis. *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*. 2011.
61. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: a journal of neurology*. 1998;121(4):561-79.
62. Baillieux H, De Smet HJ, Paquier PF, De Deyn PP, Mariën P. Cerebellar neurocognition: insights into the bottom of the brain. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008;110(8):763-73.
63. Bellebaum C, Daum I. Cerebellar involvement in executive control. *The Cerebellum*. 2007;6(3):184-92.
64. Gottwald B, Wilde B, Mihajlovic Z, Mehdorn H. Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(11):1524-31.
65. Molinari M, Petrosini L, Misciagna S, Leggio M. Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(2):235-40.
66. Iglói K, Doeller CF, Paradis A-L, Benchenane K, Berthoz A, Burgess N, et al. Interaction between hippocampus and cerebellum crus I in sequence-based but not place-based navigation. *Cerebral Cortex*. 2015;25(11):4146-54.
67. Molinari M, Chiricozzi FR, Clausi S, Tedesco AM, De Lisa M, Leggio MG. Cerebellum and detection of sequences, from perception to cognition. *The Cerebellum*. 2008;7(4):611-5.
68. Shin JC, Ivry RB. Spatial and temporal sequence learning in patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions. *Journal of cognitive neuroscience*. 2003;15(8):1232-43.
69. SANES JN, DIMITROV B, HALLETT M. Motor learning in patients with cerebellar dysfunction. *Brain*. 1990;113(1):103-20.
70. Ivry R. Cerebellar timing systems. *International review of neurobiology*. 1997:555-73.
71. Adamaszek M, D'Agata F, Ferrucci R, Habas C, Keulen S, Kirkby KC, et al. Consensus Paper: Cerebellum and Emotion. *Cerebellum*. 2017;16(2):552-76.
72. Andreasen NC, O'Leary DS, Paradiso S, Cizadlo T, Arndt S, Watkins GL, et al. The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval. *Human brain mapping*. 1999;8(4):226-34.

73. Butti N, Corti C, Finisguerra A, Bardoni A, Borgatti R, Poggi G, et al. Cerebellar Damage Affects Contextual Priors for Action Prediction in Patients with Childhood Brain Tumor. *Cerebellum*. 2020;19(6):799-811.
74. Van Overwalle F, Manto M, Cattaneo Z, Clausi S, Ferrari C, Gabrieli JDE, et al. Consensus Paper: Cerebellum and Social Cognition. *Cerebellum*. 2020;19(6):833-68.
75. Moberget T, Ivry RB. Prediction, psychosis, and the cerebellum. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2019;4(9):820-31.
76. Taylor MA. The role of the cerebellum in the pathogenesis of schizophrenia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*. 1991.
77. Kutty I, Prendes J. Psychosis and cerebellar degeneration. *The Journal of nervous and mental disease*. 1981;169(6):390-1.
78. Turner BM, Paradiso S, Marvel CL, Pierson R, Ponto LLB, Hichwa RD, et al. The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia*. 2007;45(6):1331-41.
79. Katz DB, Steinmetz JE. Psychological Functions of the Cerebellum. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*. 2002;1(3):229-41.
80. Turner BM, Paradiso S, Marvel CL, Pierson R, Boles Ponto LL, Hichwa RD, et al. The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia*. 2007;45(6):1331-41.
81. Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum—insights from the clinic. *The cerebellum*. 2007;6(3):254-67.
82. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*. 2019;688:62-75.
83. Hoche F, Guell X, Vangel MG, Sherman JC, Schmahmann JD. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain*. 2018;141(1):248-70.
84. Gao J-H, Parsons LM, Bower JM, Xiong J, Li J, Fox PT. Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science*. 1996;272(5261):545-7.
85. Sankey EW, Srinivasan ES, Mehta VA, Bergin SM, Wang TY, Thompson EM, et al. Perioperative Assessment of Cerebellar Masses and the Potential for Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *World Neurosurgery*. 2020;144:222-30.
86. Makris N, Hodge SM, Haselgrove C, Kennedy DN, Dale A, Fischl B, et al. Human Cerebellum: Surface-Assisted Cortical Parcellation and Volumetry with Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2003;15(4):584-99.
87. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2004;16(3):367-78.
88. Schweizer TA, Levine B, Rewilak D, O'Connor C, Turner G, Alexander MP, et al. Rehabilitation of Executive Functioning After Focal Damage to the Cerebellum. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2007;22(1):72-7.

89. Maeshima S, Osawa A. Stroke rehabilitation in a patient with cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain Injury*. 2007;21(8):877-83.
90. Kalampokis A, Kotsavasiloglou C, Argyrakis P, Baloyannis S. Robustness in biological neural networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 2003;317(3-4):581-90.
91. Kotsavasiloglou C, Kalampokis A, Argyrakis P, Baloyannis S. Model for a neural network structure and signal transmission. *Physical Review E*. 1997;56(4):4489.
92. Bruchhage MM, Amad A, Draper SB, Seidman J, Lacerda L, Laguna PL, et al. Drum training induces long-term plasticity in the cerebellum and connected cortical thickness. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-10.
93. Ruffieux N, Colombo F, Gentaz E, Annoni JM, Chouiter L, Roulin Hefti S, et al. Successful neuropsychological rehabilitation in a patient with Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *Applied Neuropsychology: Child*. 2017;6(2):180-8.
94. Schmahmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychology review*. 2010;20(3):236-60.
95. Zimmet AM, Cao D, Bastian AJ, Cowan NJ. Cerebellar patients have intact feedback control that can be leveraged to improve reaching. *Elife*. 2020;9.
96. Matsuoka K, Morimoto T, Matsuda Y, Yasuno F, Taoka T, Miyasaka T, et al. Computer-assisted cognitive remediation therapy for patients with schizophrenia induces microstructural changes in cerebellar regions involved in cognitive functions. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2019;292:41-6.
97. Butti N, Biffi E, Genova C, Romaniello R, Redaelli DF, Reni G, et al. Virtual Reality Social Prediction Improvement and Rehabilitation Intensive Training (VR-SPIRIT) for paediatric patients with congenital cerebellar diseases: study protocol of a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):82-.
98. Urgesi C, Butti N, Finisguerra A, Biffi E, Valente EM, Romaniello R, et al. Social prediction in pediatric patients with congenital, non-progressive malformations of the cerebellum: From deficits in predicting movements to rehabilitation in virtual reality. *Cortex*. 2021;144:82-98.
99. Jandl NM, Sprenger A, Wojak JF, Göttlich M, Münte TF, Krämer UM, et al. Dissociable cerebellar activity during spatial navigation and visual memory in bilateral vestibular failure. *Neuroscience*. 2015;305:257-67.
100. Ghidoni R, Boccardi M, Benussi L, Testa C, Villa A, Pievani M, et al. Effects of estrogens on cognition and brain morphology: Involvement of the cerebellum. *Maturitas*. 2006;54(3):222-8.
101. Parazzini M, Rossi E, Ferrucci R, Liorni I, Priori A, Ravazzani P. Modelling the electric field and the current density generated by cerebellar transcranial DC stimulation in humans. *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(3):577-84.
102. Tomlinson SP, Davis NJ, Bracewell RM. Brain stimulation studies of non-motor cerebellar function: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013;37(5):766-89.
103. Rahman A, Reato D, Arlotti M, Gasca F, Datta A, Parra LC, et al. Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *The Journal of physiology*. 2013;591(10):2563-78.



104. van Dun K, Bodranghien FCAA, Mariën P, Manto MU. tDCS of the Cerebellum: Where Do We Stand in 2016? Technical Issues and Critical Review of the Literature. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016;10(199).
105. Ferrucci R, Priori A. Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS): Motor control, cognition, learning and emotions. *NeuroImage*. 2014;85:918-23.
106. Ferrucci R, Brunoni AR, Parazzini M, Vergari M, Rossi E, Fumagalli M, et al. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Cerebellum*. 2013;12(4):485-92.
107. Ferrucci R, Giannicola G, Rosa M, Fumagalli M, Boggio PS, Hallett M, et al. Cerebellum and processing of negative facial emotions: cerebellar transcranial DC stimulation specifically enhances the emotional recognition of facial anger and sadness. *Cogn Emot*. 2012;26(5):786-99.
108. Ferrucci R, Marceglia S, Vergari M, Cogiamanian F, Mrakic-Sposta S, Mameli F, et al. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation Impairs the Practice-dependent Proficiency Increase in Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2008;20(9):1687-97.
109. Pope PA, Miall RC. Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2012;5(2):84-94.
110. Oldrati V, Ferrari E, Butti N, Cattaneo Z, Borgatti R, Urgesi C, et al. How social is the cerebellum? Exploring the effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on the prediction of social and physical events. *Brain Struct Funct*. 2021;226(3):671-84.
111. Ferrucci R, Serino S, Ruggiero F, Repetto C, Colombo D, Pedroli E, et al. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), Leaves Virtual Navigation Performance Unchanged. *Front Neurosci*. 2019;13:198.
112. Grimaldi G, Argyropoulos G, Boehringer A, Celnik P, Edwards M, Ferrucci R, et al. Non-invasive cerebellar stimulation—a consensus paper. *The Cerebellum*. 2014;13(1):121-38.
113. Naro A, Leo A, Russo M, Cannavò A, Milardi D, Bramanti P, et al. Does Transcranial Alternating Current Stimulation Induce Cerebellum Plasticity? Feasibility, Safety and Efficacy of a Novel Electrophysiological Approach. *Brain Stimul*. 2016;9(3):388-95.
114. van Dun K, Bodranghien F, Manto M, Marien P. Targeting the cerebellum by noninvasive neurostimulation: a review. *The Cerebellum*. 2017;16(3):695-741.
115. Sekino M, Hirata M, Sakihara K, Yorifuji S, Ueno S. Intensity and localization of eddy currents in transcranial magnetic stimulation to the cerebellum. *IEEE transactions on magnetics*. 2006;42(10):3575-7.
116. Satow T, Mima T, Hara H, Oga T, Ikeda A, Hashimoto N, et al. Nausea as a complication of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior fossa. *Clinical neurophysiology*. 2002;113(9):1441-3.
117. Jayasekeran V, Rothwell J, Hamdy S. Non-invasive magnetic stimulation of the human cerebellum facilitates cortico-bulbar projections in the swallowing motor system. *Neurogastroenterology & Motility*. 2011;23(9):831-e341.

118. Argyropoulos GP. Cerebellar Theta-Burst Stimulation Selectively Enhances Lexical Associative Priming. *The Cerebellum*. 2011;10(3):540-50.
119. Argyropoulos GP, Muggleton NG. Effects of Cerebellar Stimulation on Processing Semantic Associations. *The Cerebellum*. 2013;12(1):83-96.
120. Schutter DJ, Enter D, Hoppenbrouwers SS. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the cerebellum and implicit processing of happy facial expressions. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2009;34(1):60.
121. Oliver R, Opavsky R, Vyslouzil M, Greenwood R, Rothwell JC. The role of the cerebellum in 'real' and 'imaginary' line bisection explored with 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *European Journal of Neuroscience*. 2011;33(9):1724-32.
122. Schutter DJ, Kammers MP, Enter D, Van Honk J. A case of illusory own-body perceptions after transcranial magnetic stimulation of the cerebellum. *The Cerebellum*. 2006;5(3):238-40.
123. Blanke O, Ortigue S, Landis T, Seeck M. Stimulating illusory own-body perceptions. *Nature*. 2002;419(6904):269-70.
124. Cattaneo Z, Ferrari C, Ciricugno A, Heleven E, Schutter D, Manto M, et al. New horizons on non-invasive brain stimulation of the social and affective cerebellum. *The Cerebellum*. 2021:1-15.
125. Koch G, Esposito R, Motta C, Casula EP, Di Lorenzo F, Bonni S, et al. Improving visuo-motor learning with cerebellar theta burst stimulation: Behavioral and neurophysiological evidence. *Neuroimage*. 2020;208:116424.
126. Di Lorenzo F, Bonni S, Picazio S, Motta C, Caltagirone C, Martorana A, et al. Effects of Cerebellar Theta Burst Stimulation on Contralateral Motor Cortex Excitability in Patients with Alzheimer's Disease. *Brain Topogr*. 2020;33(5):613-7.
127. Miterko LN, Baker KB, Beckinghausen J, Bradnam LV, Cheng MY, Cooperrider J, et al. Consensus Paper: Experimental Neurostimulation of the Cerebellum. *The Cerebellum*. 2019;18(6):1064-97.
128. Correa AJ, Llewellyn RC, Epps J, Jarrott D, Eiswirth C, Heath RG. Chronic cerebellar stimulation in the modulation of behavior. *Acta Neurol Latinoam*. 1980;26(3):143-53.
129. Heath RG, Llewellyn RC, Rouchell AM. The cerebellar pacemaker for intractable behavioral disorders and epilepsy: follow-up report. *Biol Psychiatry*. 1980;15(2):243-56.
130. Cendelin J. Experimental neurotransplantation treatment for hereditary cerebellar ataxias. *Cerebellum Ataxias*. 2016;3:7.
131. Cendelin J. Transplantation and Stem Cell Therapy for Cerebellar Degenerations. *Cerebellum*. 2016;15(1):48-50.
132. Carletti B, Williams IM, Leto K, Nakajima K, Magrassi L, Rossi F. Time constraints and positional cues in the developing cerebellum regulate Purkinje cell placement in the cortical architecture. *Developmental biology*. 2008;317(1):147-60.
133. Carletti B, Rossi F. Neurogenesis in the Cerebellum. *The Neuroscientist*. 2007;14(1):91-100.

134. Triarhou LC, Zhang Z, Le W-H. Amelioration of the behavioral phenotype in genetically ataxic mice through bilateral intracerebellar grafting of fetal Purkinje cells. *Cell transplantation*. 1996;5(2):269-77.
135. Kaemmerer WF, Low WC. Cerebellar allografts survive and transiently alleviate ataxia in a transgenic model of spinocerebellar ataxia type-1. *Exp Neurol*. 1999;158(2):301-11.
136. Chintawar S, Hourez R, Ravella A, Gall D, Orduz D, Rai M, et al. Grafting neural precursor cells promotes functional recovery in an SCA1 mouse model. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(42):13126-35.
137. Sotelo C, Alvarado-Mallart RM. Embryonic and adult neurons interact to allow Purkinje cell replacement in mutant cerebellum. *Nature*. 1987;327(6121):421-3.
138. Aliaghaei A, Boroujeni ME, Ahmadi H, Bayat AH, Tavirani MR, Abdollahifar MA, et al. Dental pulp stem cell transplantation ameliorates motor function and prevents cerebellar atrophy in rat model of cerebellar ataxia. *Cell Tissue Res*. 2019;376(2):179-87.
139. Jones J, Jaramillo-Merchán J, Bueno C, Pastor D, Viso-León M, Martínez S. Mesenchymal stem cells rescue Purkinje cells and improve motor functions in a mouse model of cerebellar ataxia. *Neurobiology of Disease*. 2010;40(2):415-23.
140. Matsuura S, Shuvaev AN, Iizuka A, Nakamura K, Hirai H. Mesenchymal stem cells ameliorate cerebellar pathology in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1. *The Cerebellum*. 2014;13(3):323-30.
141. Chang Y-K, Chen M-H, Chiang Y-H, Chen Y-F, Ma W-H, Tseng C-Y, et al. Mesenchymal stem cell transplantation ameliorates motor function deterioration of spinocerebellar ataxia by rescuing cerebellar Purkinje cells. *Journal of biomedical science*. 2011;18(1):1-9.
142. Tian ZM, Chen T, Zhong N, Li ZC, Yin F, Liu S. Clinical study of transplantation of neural stem cells in therapy of inherited cerebellar atrophy. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009;41(4):456-8.
143. Wu C, Bao X, Zhang C, Zhang Q. Fetal tissue grafts for cerebellar atrophy. *Chinese medical journal*. 1991;104(3):198-203.
144. Aloizou AM, Pateraki G, Anargyros K, Siokas V, Bakirtzis C, Liampas I, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS in multiple sclerosis. *Rev Neurosci*. 2021;32(7):723-36.
145. Nasios G, Messinis L, Dardiotis E, Papathanasopoulos P. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognition, and Multiple Sclerosis: An Overview. *Behav Neurol*. 2018;2018:8584653.
146. Pateraki G, Anargyros K, Aloizou AM, Siokas V, Bakirtzis C, Liampas I, et al. Therapeutic application of rTMS in neurodegenerative and movement disorders: A review. *J Electromyogr Kinesiol*. 2021;62:102622.
147. Aloizou AM, Pateraki G, Anargyros K, Siokas V, Bakirtzis C, Sgantzos M, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(8).
148. Petsani C, Aloizou AM, Siokas V, Messinis L, Peristeri E, Bakirtzis C, et al. Therapeutic Application of rTMS in Atypical Parkinsonian Disorders. *Behav Neurol*. 2021;2021:3419907.

149. Nousia A, Martzoukou M, Liampas I, Siokas V, Bakirtzis C, Nasios G, et al. The Effectiveness of Non-Invasive Brain Stimulation Alone or Combined with Cognitive Training on the Cognitive Performance of Patients With Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Arch Clin Neuropsychol*. 2021.