

DOWNOV SYNDRÓM — DÔSLEDKY ZVÝŠENEJ EXPRESIE GÉNOV 21. CHROMOZÓMU NA FUNKCIU IMUNITNÉHO A NERVOVÉHO SYSTÉMU

ŠUSTROVÁ, M., ŠARÍKOVÁ, V.

DOWN'S SYNDROME — THE IMPACT OF INCREASED EXPRESSION OF GENES OF THE 21st CHROMOSOME ON THE FUNCTIONS OF IMMUNITY AND NERVOUS SYSTEMS

Down syndrome (DS) is associated with mental retardation, immune disorders and congenital heart diseases. Although it is usually caused by the presence of an extra chromosome 21, a subset of the diagnostic phenotypic features may be caused by the presence of the band 21q22, called the „Down syndrome region“. Many proteins important for the immune and nervous systems as CuZn-superoxide dismutase (SOD-1), CD18 — beta chain of LFA-1, interferon receptor, APP — amyloid precursor protein, protein S-100 β are coded by chromosome 21. Overexpression of these molecules may contribute to the thymic derangement that results in anomalous maturation leading to functionally impaired T cells. Many factors have been shown to contribute to the immune deficiency which results in high susceptibility to infections, high rate of malignancies, and autoimmune phenomena in persons with DS. The main disorders in the immune system include thymus abnormalities, changes in cell-mediated immunity, phagocytosis, antibodies-mediated immunity and a high prevalence of autoantibodies in persons with DS. Furthermore, the duplication of chromosome 21 genes may generate most of the pathological changes in the central nervous system. There is an increased prevalence of seizure disorders. Such widespread alterations in the cortical areas seem to account for specific impairments observed in short-term and long-term memory, language skills, and cognitive and learning processes. If all principles of optimal health care and adequate education were followed without exception for persons with DS, then the quality of their life could be improved significantly and they would be able to become productive citizens in the society. (Tab. 5, Fig. 3, Ref. 42.)

Key words: Down syndrome, gene's expression, immune system, nervous system.

Downov syndróm (DS) je asociovaný s mentálnou retardáciou, s poruchami imunity a s vrodenými srdcovými chybami. Aj keď sa obvykle za príčinu vzniku DS považuje prítomnosť extra-chromozómu 21, pre diagnostiku a fenotypové črty zodpovedá oblasť 21q22 nazývaná „Down syndrome region“. Viaceré bielkoviny dôležité pre imunitný a nervový systém, ako Cu-Zn superoxidodismutáza (SOD-1), CD18 — beta reťazec LFA-1, interferónové receptory, APP — proteínový prekurzor amyloidu, proteín S-100 β , sú kódované z chromozómu 21. Zvýšená expresia týchto molekúl sa zúčastňuje na dezorganizácii týmusu a následne na anomálnom dozrievaní tymocytov s vedie k funkčne porušeným lymfocytom T. Poruchy imunity sú príčinou zvýšenej precitlivenosti na infekcie, zvýšenom výskyte malignít a autoimunitných fenoménov. Hlavné zmeny v imunitnom systéme zahŕňajú týmusové abnormality, zmeny v bunkami sprostredkovanej imunitě, fagocytóze, protilátkami sprostredkovanej imunitě a zvýšenej tvorbe autoprotilátok. Navyše duplikácia génov 21. chromozómu môže vyvolať väčšinu patologických zmien v centrálnom nervovom systéme. Známý je vysoký výskyt záchvatových stavov. Mnohoraké zmeny v kortikálnej oblasti prejavujúce sa najmä úbytkom celkového objemu populácie neurónov spôsobujú špecifické poruchy pozorované v krátkej a dlhodobej pamäti, rečových cvičeniach, kognitívnych procesoch a v učení. Keby sa u ľudí s DS dodržiavali bez výnimky všetky princípy optimálnej zdravotníckej starostlivosti a adekvátneho vzdelávania, mohla by sa významne zlepšiť ich kvalita života a boli by schopní plniť poslanie ako produktívni občania spoločnosti. (Tab. 5, obr. 3, lit. 42.)

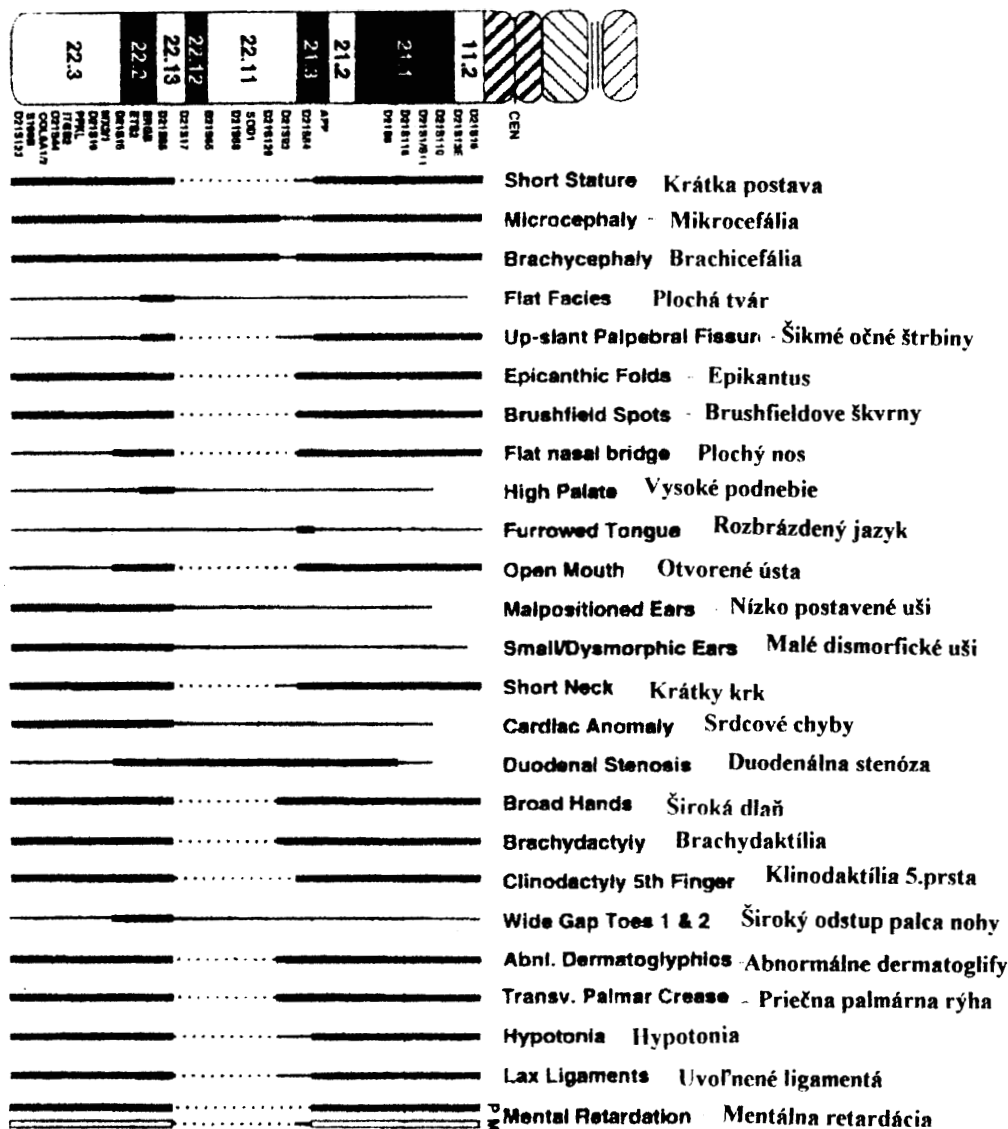
Kľúčové slová: Downov syndróm, expresia génov, imunitný systém, nervový systém.

Bratisl Lek Listy 1997, 98: 221–228

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 4, s. 221–228

Ústav preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave
The Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava
Address for correspondence: M. Šustrová, MD, PhD, Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Limbová 14, 833 01 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.378 92 46, Fax: +421.7.373 906, Internet: sustrova@upkm.sanet.sk

Aj keď anglický lekár J.L. Down opísal už roku 1866 deti s nekôr dokázanou chromozómovou aberáciou, na presnejšiu charakteristiku fenotypu bolo treba počkať až do polovice 20. storočia. Po roku 1970 viacerí významní odborníci zaoberajúci sa problematikou Downovho syndrómu (DS) spoločným úsilím poukázali



Obr. 1. Fenotypová mapa chromozómu 21 podľa J.R. Korenberga.
Fig. 1. Phenotypic map of 21 chromosome by J.R. Korenberg.

na väčšinu dysmorfických črt a súčasne identifikovali miesta génov na dlhom ramene 21. chromozómu, ktorý zodpovedá za fenotypovú charakteristiku trizómie 21 (Pueschel, 1992).

Zhotovená fenotypová mapa Downovho syndrómu pomocou molekulovej analýzy špecifickej duplikácie dlhého ramena 21. chromozómu je stále predmetom bádania súčasných genetikov (Korenberg, 1990) (obr. 1).

Podľa fenotypových črt trizómie 21 možno určiť klinickú diagnózu dieťaťa s Downovým syndrómom hneď po narodení, signifikantným potvrdením diagnózy je však len cytogenetické vyšetrenie. Pretože fyzické črty každej ľudskej bytosti sú dané širokou škálou jeho vlastného genómu, budú aj u dieťaťa s Downovým syndrómom určité fyzické podobnosti s jeho biologickými rodič-

mi, od ktorých získal gény. Dieťa však bude mať aj rovnaké alebo príbuzné črty s ostatnými deťmi s Downovým syndrómom zapríčinené prítomnosťou extragenetického materiálu nadbytočného chromozómu 21. Hoci patogenetické mechanizmy vedúce k došiaľ známym fenotypovým prejavom pri Downovom syndróme sú neznáme, je to prítomnosť tretieho chromozómu 21, ktorý zodpovedá za zmenený vývin počas embryogenézy a organogenézy. Informácie, akým spôsobom prídavný chromozóm 21 interferuje s normálnymi vývinovými procesmi a aké štruktúrne zmeny sa vytvárajú u plodu, stále nie sú objasnené. Navyše nepoznáme vysvetlenie, prečo niektoré deti s DS majú určité abnormálne črty a iné nie. Niektoré deti s DS majú takmer všetky známe patognomické črty charakterizujúce fenotyp trizómie 21, iné len niektoré.

To isté platí aj pre zmeny a abnormality vnútorných orgánových systémov: kardiovaskulárneho, nervového, gastrointestinálneho, respiračného, imunitného a hemopoetického (Pueschel, 1992).

Imunitný systém u ľudí s Downovým syndrómom

Zvýšená expresia génov nadpočetného chromozómu 21 zasahuje do vývoja imunitných procesov už počas prenatálneho obdobia. Dôsledkom je nezrelosť imunitného a hemopoetického systému, ktorá sa prejavuje už u novorodencov s DS poruchou bunkami sprostredkovanej imunity vedúcej k častým infekciám dýchacieho traktu, výskytom prechodnej myeloproliferatívnej poruchy a častejším výskytom leukémií (Šustrová, 1992).

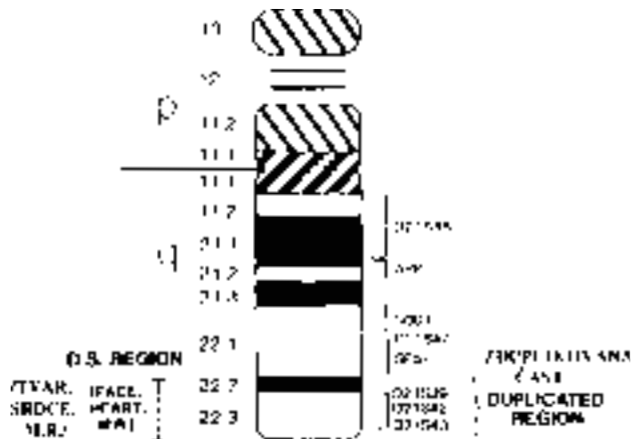
Pre fenotypové črty Downovho syndrómu je podľa Epsteina najdôležitejší distálny úsek q22 dlhého ramena chromozómu 21 (Epstein, 1986). Tento úsek sa nazýva oblasťou pre Downov syndróm (Down Syndrome Region). Preto je pre diagnostiku z hľadiska molekulárneho genetika rozhodujúca oblasť 21q22.1 a 21q22.2. Prvým poznaným génom nachádzajúcim sa na tomto úseku je SOD-1 gén pre superoxididismutázu. Označili ho „molekulový marker“ pre Downov syndróm. Pre funkciu imunitného systému je dôležité zistenie účinku zvýšenej expresie génov na 21. chromozóme pre α , β , γ interferónové receptory a β -retazec adhezívnej molekuly LFA-1 (CD18) (Epstein a spol., 1987) (obr. 2).

Jedným z modelov na vysvetlenie patogenézy fenotypu DS je trizómia 16 u myši (Ts16). Distálna časť myšieho chromozómu 16 (MMU16) je homológná so širokou časťou dlhého ramena ľudského chromozómu 21. Našli sa významné paralely medzi myšou trizómiou 16 a ľudskou trizómiou 21, ako je hypoplázia týmusu, oneskorené dozrievanie tymocytov, vrodené choroby srdca a znížený počet neurónov a astrocytov v mozgu. Pri zaujímavej štúdií dôsledkov zvýšenej aktivity SOD-1 u transgénnych myši po zavedení ľudských génov SOD-1 do myšieho genómu pozorovali Epstein a spol. poškodenie neurónov a astrocytov v mozgu a narušenie pochodu tvorby produktov kyslíkových radikálov. Obdobne ako u ľudí s DS dochádza aj u myši s trizómiou 16 pri zvýšenej aktivite SOD-1 k zmenám pri formovaní nervovosvalového prenosu uvoľňovaním neurotransmiterov z buniek (Epstein a spol., 1990) (obr. 3).

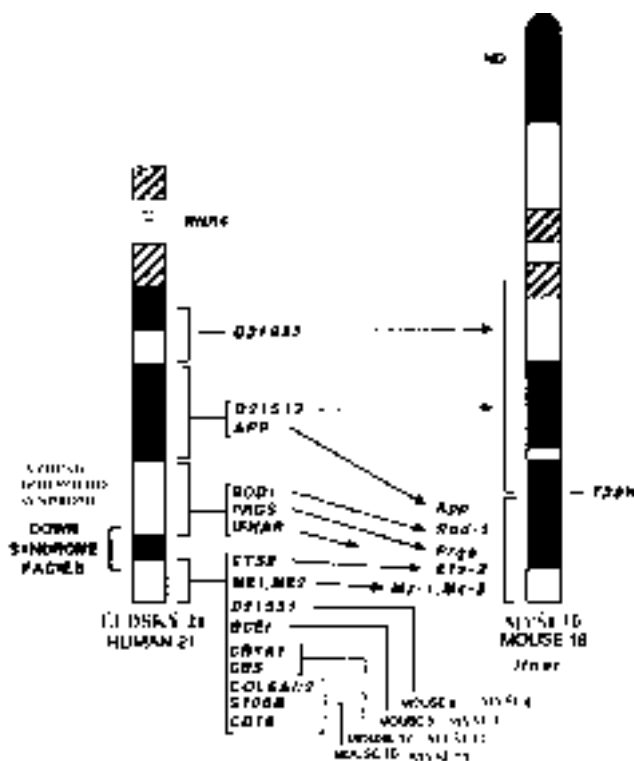
Architektonické zmeny týmusu u ľudí s DS zasahujú kôru, ako aj dreň. Medzi týmusové abnormality patrí jeho menší celkový rozmer, chudobná kortikomedulárna diferenciácia, stenčená kôra, zvýšený počet zväčšených a kalcifikovaných Hassalových teliesok a znížená schopnosť produkcie týmusových hormónových faktorov (Larocca a spol., 1988, Murphy a spol., 1990) (tab. 1).

Poškodenie týmusových epitelií má dôležitú úlohu pri vyzrievaní lymfocytov T. Cossarizza (1989) a spol. nenašli u trizomických 10—12-týždňových plodov fenotypovo a funkčne narušené fetálne tymocyty. Z toho vyplýva, že k poškodeniu dochádza až v neskoršom vývinovom štádiu.

Murphy a Epstein (1990) vo svojej práci uvádzajú, že nadmerná expresia génov 21. chromozómu (CD18- β retazec LFA-1, α , β a γ interferónové receptory) zodpovedá za poruchu intratýmusového dozrievania. Už nezrelé tymocyty majú exprimovaný LFA-1, ktorý je nevyhnutný pre adhéziu ľudských aktivovaných tymocytov na týmusové epitelové bunky. LFA-1 má dôležitú úlohu pri interakcii lymfocytov T s inými antigén-prezentujúcimi bunkami. Zvýšená expresia receptorov pre interferón a molekuly



Obr. 2. Fyzikálna mapa chromozómu 21 podľa J.R. Korenberga. Fig. 2. Physical map of 21 chromosome by J.R. Korenberg.



Obr. 3. Porovnávacia mapa ľudského chromozómu 21 (HSA 21) a myšieho chromozómu 16 (MMU 16) modifikovaná podľa Epsteina (1986). Fig. 3. Comparative maps of human chromosome 21 (HSA 21) and mouse chromosome 16 (MMU) modified from Epstein (1986).

LFA-1 zvyšuje citlivosť DS buniek na interferón γ a posilňuje adhezívnu schopnosť lymfoidných DS buniek v týmuse (Bierer a Burakoff, 1988).

Po narodení dieťaťa s DS sa nachádza v periférnej krvi normálne percentuálne zastúpenie lymfocytov T — CD2, CD3, CD4, (Šus-

Tab. 1. Týmus u ľudí s Downovým syndrómom a jeho abnormality.
Tab. 1. Thymus in subjects with Down syndrome, and its abnormalities.

– menší rozmer a stenčená kôra smaller size and thinner cortex
– chudobná kortikomedulárna diferenciácia – porucha intratýmusového dozrievania poor corticomedullar differentiation – failure in intrathymic maturation
– zvýšený počet degenerovaných Hassalových teliesok increased number of degenerative Hassal corpuscles
– nízka produkcia týmusových hormónov low production of thymus hormones

Tab. 2. Imunitný systém u ľudí s Downovým syndrómom.
Tab. 2. Immune system in persons with Down syndrome.

Systém System	Zmeny/poruchy Changes/Disorders	zachovaná funkcia not impair function
Fagocytóza Phagocytosis	chemotaxia chemotaxis	ingescia ingestion
	mikrobicídna aktivita microbicide activity	
	oxidatívny metabolizmus oxidative metabolism	
	nadprodukcia SOD-1, CD18 receptorov pre IFN- α , IFN- β a IFN- γ overproduction of SOD-1 CD18, IFN- α , IFN- β R and IFN- γ R	
Bunkami sprostred- kovaná imunita Cell – mediated immunity	zvýšený počet CD8+ increased number of CD8+ zvýšený počet CD4+, CD45R+ increased number of CD4+, CD45R+ znížená LPA po stimulácii PHA, Con A, PWM increased LPA after PHA, Con A, PWM stimulation nízka produkcia IL-2, IFN low production of IL-2, IFN	CD2+, CD3+, CD4+
Protilátkami spro- stredkovaná imunita	časté deficiencie IgM frequent deficiencies of IgM	produkcia IgG, IgA production of IgG IgA
Antibodies media- ted immunity	IgG2 a IgG4 deficiencie Deficiencies of IgG2, IgG4 poruchy špecifickej tvorby protilátok impaired specific anti bodies production zvýšená tvorba autoproti- látok – increased autoantibodies production	
LPA – Lymfoproliferatívna aktivita Lymphoproliferative activity		

trová, 1992). Razziudin a spol. (1990) opisujú zmeny v zastúpení lymfocytov v zmysle zvýšeného počtu lymfocytov nesúcich znaky CD4+, CD45R+, a zníženia lymfocytov charakterizovaných znakmi CD4+, CDw29+. Zmenený pomer uvedených lymfocytov môže zodpovedať za poruchy imunoregulačných mechanizmov pri Downovom syndróme. Počet lymfocytov charakterizovaný znakmi CD8+, alebo CD57+, CD16-, CD57+ a CD8+, CD3+, CD56+ je u väčších detí a dospelých jedincov s DS zvýšený (Cossarizza a spol., 1990, Šustrová, 1992).

Napriek minimálnym zmenám v percentuálnom zastúpení lymfocytov T je významná ich funkčná nedostatočnosť, ktorá sa zvyrazňuje vekom. Znížená je lymfoproliferatívna aktivita indukovaná mitogénom konkanavalínom A a "pokeweed" mitogénom, odpoveď na špecifické podnety po stimulácii antigénmi bakteriálneho pôvodu (Berger a spol., 1986), znížená je produkcia interleukínu 2 a interferónu- γ po indukciu mitogénmi a špecifickými bakteriálnymi antigénmi (Ugazio a spol., 1990). Produkcia imunoglobulínov G a A nie je porušená. U jedincov s opakovanými infekciami dýchacích ciest sú hladiny uvedených imunoglobulínov zvýšené. Častejší výskyt IgM deficiencií a IgG2, IgG4 selektívnych deficiencií sme potvrdili aj pri našom sledovaní (Šustrová, 1992) (tab. 2).

Pri dlhodobej štúdií sme pozorovali redukcii počtu polymorfonukleárov a monocytov zvyrazňujúcu sa vekom, zníženú chemotaxiu a mikrobicídnu aktivitu (Šustrová, 1992). Zvýšená expresia SOD-1 má dôležitú úlohu v patogeneze Downovho syndrómu. Aktivita SOD-1 je zvýšená o 50 % a spôsobuje zvýšenú dismutáciu superoxidových aniónov na peroxid vodíka. Zvýšená hladina glutatiónperoxidázy (GSH-Px) je reakciou na zvýšenú tvorbu peroxidov pomocou adaptačných metabolických mechanizmov (Kepštová a spol., 1995).

Zmeny v centrálnom nervovom systéme

Zvýšená expresia génov 21. chromozómu zasahuje aj do vývoja CNS ľudí s Downovým syndrómom. Je veľmi dôležité, aby sa odlišovali zmeny v mozgu vzniknuté počas fetálneho vývoja a v prvých rokoch po narodení od tých, ktoré sa pozorujú neskôr u dospelých jedincov s Downovým syndrómom, ktoré súvisia s procesom starnutia. Z rozdielneho charakteru týchto zmien vyplýva, že nálezy zistené u ľudí s DS a v post mortem štúdiách nemajú rovnakú relevantnú výpoveď v korelácii s neuropsychologickými zmenami a problémami v učení (learning difficulties).

V celom kontexte vývinových cerebrálnych zmien ľudí s DS majú okrem genetického vplyvu veľmi dôležitú úlohu ďalšie faktory, ako je výživa, pohybová aktivita, výchova a vzdelávanie. Inteligencia neznamena všetko alebo nič. Napriek zníženej cerebrálnej kapacite môžu ľudia s DS žiť plnohodnotný život ako každý iný človek (Flórez, 1992).

Zmeny vo vývoji centrálného nervového systému u ľudí s DS sú mnohoraké a zasahujú viaceré štruktúry a funkcie. Medzi základné zmeny patrí:

- zníženie celkového objemu populácie neurónov,
- zmeny na subcelulárnej úrovni vrátane synaptických spojení,
- funkčné poruchy komunikácie na interneuronálnej úrovni (tab. 3).

Morfologické zmeny

Neuropatologické zmeny sa u novorodencov s DS nepozorujú hneď po narodení (Kemper, 1991). Hmotnosť, veľkosť a forma

mozgu novorodencov má fyziologické rozmery. No vzápätí vo veku 3—5 mesiacov sa pozoruje skrátenie anteroposteriorného priemeru, čo znamená zredukovanie frontálnej oblasti a sploštenie okcipitálnej oblasti (Kemper, 1988, Wisniewski, 1990). Okcipitofrontálny obvod hlavy je po 3 mesiacoch života zmenšený o 2 štandardné odchýlky (SD) (Cronk a Pueschel, 1984). Shapiro a spol. (1989) opísali zmenšenie intrakraniálnych objemov. V sekčnom materiáli ľudí s DS našiel Wisniewski (1990) vyhladené horné temporálne gyry. Cerebrálne zmeny sa zvyrazňujú vekom a môžu byť buď unilaterálne alebo bilaterálne (Zellweger, 1977). Postihujú asi 50 % ľudí s DS a podľa Kempera (1988) sa nachádzajú v ľavej hemisfére dvakrát častejšie ako v pravej hemisfére. Wisniewski a spol. (1990) opisujú morfológické zmeny aj v mozgovom kmeni a mozočku, Gullotta a Rehder (1974) v corpus callosum a v hippocampe (tab. 3).

Podľa Kempera (1988) je myelinizácia u novorodencov s DS neporušená, no už po 3. mesiaci života sa nachádza u 22 % detí oneskorenie myelinizačnej formácie. Wisniewski opísal zmeny najmä na rozhraní frontálnych a temporálnych lalokov.

Všetky cerebrálne morfológické zmeny u ľudí s DS sú veľmi variabilné, a to nielen medzi jednotlivými jedincami, ale aj jednotlivými oblasťami mozgu (Wisniewski, 1990).

Zníženie celkového objemu populácie neurónov demonštruje Oster a Grawitz (1990) aj v myšom modeli ľudskej trizómie 21 — myšej trizómie 16.

Neurochemické zmeny

Vo väčšine prác sa autori zaoberajú zmenami neurochemickej aktivity u starších ľudí s DS, pretože súvisia s procesom starnutia a Alzheimerovou chorobou. Hladina cholin-acetyl-transferázy je u dospelých jedincov s Downovým syndrómom znížená (McCoy a Enns, 1986), u detí nenašli však Kish a spol. (1989) zníženú aktivitu. Treba poznamenať, že chýbajú štúdie zaoberajúce sa neurochemickým systémom DS v ranom veku (Flórez, 1992). U dospelých sa opisujú signifikantne zvýšené hladiny noradrenalinu, kyseliny 5-hydroxyindolactovej a 5-hydroxytryptofánu v cerebrospinálnom moku (Schapiro a spol., 1987, Kiss a spol., 1989, Flórez, 1992). Nie je objasnený vplyv zvýšenej génovej dávky SOD-1 na neurobiochemické procesy v CNS (Brooksbank a spol., 1989). Podľa Korenbergerovej a spol. (1990) nie je gén pre superoxidodismutázu esenciálny pre expresiu mentálnej retardácie. Proteín S-100 β je formou vápnik-viažúceho proteínu S-100 kódovaného z oblasti 21q22 chromozómu 21 (Allore a spol., 1978, Kato a spol., 1990). Zatiaľ chýbajú dôkazy, no predpokladá sa, že nadbytok proteínu S-100 β v mozgoch ľudí s DS má dôležitú úlohu pri jeho diferenciácii, vývine a mechanizmoch starnutia (Flórez, 1992).

Záchvatová aktivita a epilepsia

Asociácia medzi Downovým syndrómom a záchvatovou aktivitou je známa. Jej prevalencia u ľudí s DS je podľa rôznych štúdií od 1 % (Kirman, 1951) do 13 % (Romano a spol., 1990). Podľa najnovších prác Puschela a spol. (1991) je prevalencia 8,1 % a podľa Wisniewského a spol. (1991) 6,4 %. V prvom roku života detí s DS sa diagnostikujú prevažne infantilné spazmy a febrilné kŕče, v detskom veku majú začiatky záchvatovej aktivity charakteru tonicko-klonických kŕčov, v dospelosti sa zväčša vyskytujú jednoduché a komplexné parciálne kŕče. Podľa Stafstroma a spol.

Tab. 3. Cerebrálna patológia u detí s DS po 3. mesiaci života. Tab. 3. Brain abnormalities in children with DS after 3 months.

Morfologické zmeny Morphologic alterations	Mikroskopické zmeny Microscopic changes
Skrátenie antero-posteriorného priemeru Anterior-posterior diameter becomes shorter	zníženie celkového objemu populácie neurónov reduction in total number of neurons
Vyhladenie gyrov v superior-temporálnej oblasti Narrowed superior-temporal gyri	zmeny na subcelulárnej úrovni vrátane synaptických spojov abnormalities in subcellular structures including the synapsis
Menšie rozmery mozočka, corpus callosum, stredného mozgu Smaller size of cerebellum, corpus callosum, mezenkephalon	poruchy funkčnej komunikácie interneuronálneho systému alterations in the functional communication of the interneuronal system

Tab. 4. Záchvatové stavy u ľudí s Downovým syndrómom podľa Puschela a spol. (1991).

Tab. 4. Seizures in persons with Down syndrome by Puschel et al. (1991).

Typ záchvatov Seizures type	Vek Age				Spolu Total	Kontrola záchvatov Seizure Control
	<1	1-9	10-19	20-30		
Infantilné spazmy Infantile spasms	6	0	0	0	6	5/5
Febrilné kŕče Febrile seizures	1	0	0	0	1	-
Tonicko-klonické Tonic-clonic	0	2	2	3	7	4/6
Tonicko-klonické s myokloniou Tonic-clonic seizures with myoclonus	3	0	0	2	5	3/4
Parciálne-jednoduché Partial-simple	0	1	0	2	3	2/3
Parciálne-komplexné Partial-complex	0	0	0	3	3	0/3
Spolu Total	10	3	2	10	25	4/21

(1991) nie je záchvatová aktivita u jedincov s DS len dôsledkom abnormálneho cerebrálneho vývoja, ale na jej vývoji sa zúčastňujú faktory, ako perinatálny respiračný distres, hypoxia, choroby srdca a časté infekčné respiračné ochorenia. Odlišit typ záchvatov u detí — infantilné spazmy od tonicko-klonických kŕčov je veľmi dôležité z hľadiska stratégie adekvátnej liečby, napr. pri infantilných spazmoch liečba kortikotropínom (tab. 4).

Tab. 5. Korelácie medzi cerebrálnou patológiou a kognitívnymi funkciami pri DS.

Poškodené štruktúry CNS	Kognitívne funkcie
I. Pozornosť, spontánna aktivita	
Mezencefalón	Nepozornosť
Talamokortikálne vzťahy	Nedostatočná diferenciácia medzi novými a starými podnetmi
Frontoparietálne kôrové interakcie	Ťažkosti s udrжанím pozornosti a dokončením konkrétnej úlohy Znížená kapacita pre samoinhibíciu Znížená spontánna aktivita
II. Krátkodobá pamäť: príjem a spracovanie informácií	
Asociatívne senzorkické oblasti	Ťažkosti so spracovaním špecifických druhov senzorkických vstupov a s utváraním následných výstupov
Prefrontálne oblasti	
III. Dlhodobá pamäť	
Hipokampus	Znížená schopnosť uchovania a vybavenia pamäti
Kortikohipokampálne interakcie	Znížená schopnosť niektorých pamäťových operácií
IV. Korelácie a analýzy	
Prefrontálne oblasti v obojsmerných interakciách s: - inými kortikálnymi a subkortikálnymi štruktúrami - hipokampom	Porušenie: - integrácie a interpretácie informácií - organizácie nových a následných informácií - vytvárania vnútorných konceptov a programovania - dosiahnutia radov kognitívnych operácií - spracovania abstraktného myslenia a numerických operácií

Tab. 5. Correlation between brain pathology and cognitive behavior in DS.

Affected structures in CNS	Cognitive behavior
I. Attention, initiative	
Mesencephalon	Distractibility
Thalamocortical interactions	Poor differentiation between old and new stimuli
Frontoparietal cortex interactions	Difficulty in maintaining attention and pursuing a specific task Lessened capacity for selfinhibition Lessened initiative in playing
II. Short-term memory: Penetration and processing of information	
Associative sensory areas	Difficulties in processing specific types of sensory inputs, and in organizing output responses
Prefrontal lobes	
III. Long-term memory	
Hippocampus	Reduction in consolidation and retrieval of memory
Corticohippocampal interactions	Reduction in declarative types of memory
IV. Correlation and analysis	
Prefrontal lobes in bidirectional interactions with: - other cortical and subcortical structures - hippocampus	Failure to: - integrate and interpret information - organize new and deliberate sequential information - perform internal conceptualization and programming - accomplish serial cognitive operations - elaborate abstract thinking and numerical operations

Cerebrálna patológia a kognitívne funkcie u ľudí s DS

Zmeny v štruktúre CNS sa u ľudí s DS premietajú do kognitívnych funkcií a správania sa. Pre jedincov s DS je typická disrepancia medzi nižším výkonom, ktorý podávajú v náročnejších intelektových úlohách, a ich celkovo dobrou úrovňou sebaobsluhy v oblasti sociálneho správania, časovej a miestnej orientácie a hygienických návykov. Zmeny v cerebrálnej morfológii a v neurochemických reakciách sa zúčastňujú na zmenách v procesoch učenia a správania sa, v oblasti pozornosti, v oblasti uchovávaní a spracovania informácií krátkodobej pamäti, v oblasti dlhodobej pamäti a integrácie spracovania informácií. Podľa Flóreza (1992) (tab. 5) sa na zníženej schopnosti pozornosti a koncentrácie zúčastňujú zmeny v strednom mozgu, na neschopnosti rozlišovať medzi novými a starými podnetmi sa zúčastňujú talamo-kortikálne oblasti a na zníženej kapacite samoinhibície a zníženej spontánnej aktivity pri hre fronto-parientálne kôrové oblasti. Ťažkosti pri spracovaní špecifických druhov senzorkických vstupov a pri

vytváraní následných výstupov sú hlavným dôvodom nedostatočnej krátkodobej pamäti a premietajú sa z prídavných senzorkických a prefrontálnych oblastí. Zmeny v hipokampe a kortiko-hipokampálnych vzťahoch sú príčinou porušenej dlhodobej pamäti. Prejavuje sa zníženou schopnosťou uchovania a vybavenia pamäti a zníženou schopnosťou deklaratívnych typov pamäti. V oblasti korelácie a analýzy sa u ľudí s DS štruktúrne zmeny v prefrontálnej oblasti a hipokampe premietajú do neschopnosti integrovať a interpretovať informácie, neschopnosti organizovať nové a vybaviť následné informácie, nedostatočnej schopnosti vytvárania konceptov a programovania, porušenie spracovania viacerých kognitívnych operácií a neschopnosti abstraktného myslenia a numerických operácií (tab. 5).

Neuropatologické a neurochemické zmeny u ľudí s DS sa vyrazujú v 4. dekáde a súvisia s vývíjajúcou sa demenciou Alzheimerovho typu. Najviac je porušená schopnosť tvorby dlhodobej pamäti (Haxby, 1989). Z batérie neuropsychologických testov in-

formuje Stanfordova—Binetova inteligenčná škála o úrovni inteligencie, okamžitej pamäti, schopnosti uložiť informácie do dlhodojej pamäti, o rečových funkciách, zrakovo-percepčnej úrovni a zrakovo-kombinačnej konštrukcii. Výrazný pokles mentálnej schopnosti pozoroval Haxby u ľudí s DS a súčasne s demenciou Alzheimerovho typu.

Cerebrálna aktivita a reč

Reč a spôsob komunikácie sú veľmi často u ľudí s DS porušené. Problémy s rečou sú u ľudí s DS oveľa výraznejšie ako pri mentálnej retardácii inej etiológie, aj keď s obdobnými kognitívnymi nedostatoknosťami. Najčastejšími poruchami rečového vývinu u detí s DS podľa Rondala (1995) sú:

- diskrepancia medzi rečovou produkciou, porozumením a inými kognitívnymi schopnosťami v neprospech produkcie,
- oneskorený vývin syntaxie (je bežné, že deti s DS začínajú tvoriť prvé jednoduché vety vo veku 5 rokov),
- široká variabilita vývinového rečového profilu,
- výrazná nehomogénnosť skupiny detí s DS z hľadiska rečových schopností.

Na poruche vývinu reči sa zúčastňujú aj iné faktory, ako je porucha sluchu, zraku, svalová hypotónia a vrodené chyby rečových orgánov. Sluchové vnemy sú spomalené, oslabená je najmä sluchovo-verbálna modalita a znížené je skóre sluchovej pamäti. Sluch u detí s DS je porušený až v 60—80 %. Zrakovo-motorické a zrakovo-vokálne modalita nie sú porušené, tak ako nie je znížené ani skóre zrakovkej pamäti (Pueschel a Šustrová, 1996).

Záver

Genetická inbalancia spôsobená duplikáciou 21. chromozómu u jedincov s Downovým syndrómom zasahuje do vývinu centrálného nervového a imunitného systému. Štruktúrne a funkčné zmeny sa premietajú do patologických zmien oboch systémov. V imunitnom systéme prevažne so zvýšenou incidenciou respiračných a kožných infekcií, autoimunitných procesov a malignít, v centrálnom nervovom systéme s porušenou krátkodobou a dlhodobou pamäťou, vyjadrovaním sa, kognitívnymi procesmi a učeníím.

V oblasti porúch imunity sa v posledných dekádach urobilo veľa v prevencii respiračných a kožných infekcií, a to rozšírením vakcinačného programu, použitím imunopreventívnej liečby, správnu životosprávu, výživou, pohybovou aktivitou a špecifickou nervosvalovou stimuláciou podľa Castillo Moralesa (1991). Komplexným prístupom terapeutov, lekárov, pedagógov a psychológov možno na základe najnovších výskumov z oblasti neurobiológie a genetiky vstupovať už v ranom detstve pomocou rôznych stimulačných mechanizmov do výchovy, vzdelávania a potencovať procesy učenia až k nepredvídaným schopnostiam, aj napriek cerebrálnej patológii. Prístup ku každému jedincovi s DS je prísne individuálny a nemôže byť šablónový vzhľadom na ich špecifitu, ich interpersonálnu variabilitu, ako aj východiskovú dôležitosť rodinného zázemia.

Literatúra

Allore R., O'Hanlon D., Price R., Neilson K., Willard, H.F., Cox D.R., Marks A., Dunn R.J.: Gene encoding b subunit of S-100 protein is on

chromosome 21: Implications for Down syndrome. *Science*, 239, 1978, s. 1311—1313.

Berger P.R., McManus A., Warner N.H., Peacock M.A., Epstein L.B.: Abnormalities of the in vitro cellular and humoral responses to tetanus and influenza antigens with concomitant numerical alterations in lymphocyte subsets in Down's syndrome. *J. Immunol.*, 136, 1986, č. 5, s. 1660—1667.

Bierer B.E., Burakoff S.J.: T cell adhesion molecules. *FASEB Lett.*, J2, 1988, s. 2584—2590.

Brooksbank B.W.L., Walker D., Balász R., Jorgensen O.S.: Neuronal maturation in the foetal brain in Down's syndrome. *Early Hum. Dev.*, 18, 1989, s. 237—246.

Castillo Morales R.: Die Orofaziale Regulationstherapie. Munchen, Pflaum Verlag 1991, 189 s.

Cossarizza A., Monti D., Dagna-Brirarelli F., Montagnani G., Forabosco A., Franceschi C.: Fetal thymic differentiation in Down syndrome. *Thymus*, 14, 1989, s. 163—170.

Cossarizza A., Monti D., Montagni G., Ortolani C., Masi M., Zannotti M., Franceschi C.: Precocious aging of the immune system in Down's syndrome: Alteration of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets and cells with natural killer markers. *Amer. J. Med. Genet., Suppl.* 7, 1990, s. 213—218.

Down J.L.H.: Observation on an ethnic classification of idiots. *London Hospital. Clinical Lectures and Reports*, 3, 1866, s. 259—262.

Epstein L.B.: The consequences of chromosomal imbalance. S. 1—50. In: Epstein Ch. (Ed.): *Principles mechanism models*. New York, Cambridge University Press 1986.

Epstein L.B., Philip R.: Abnormalities of the immune response to influenza antigen in Down syndrome (Trisomy 21). S. 163—182. In: McCoy E., Epstein E. (Eds.): *Oncology and Immunology of Down syndrome*. New York, Alan R. Liss 1987.

Epstein Ch.J., Berger Ch.N., Carlson P.H.Ch., Huang T.T.: Models for Down syndrome: Chromosome 21 — specific genes in mice. In: *Mol. Gen. of Chromosome 21 and Down syndrome*. New York, Wiley-Liss 1990, s. 215—232.

Flórez J.: Neurologic Abnormalities. S. 159—171. In: Pueschel S.M., Pueschel J.K. (Eds.): *Biomedical Concerns in Persons with Down syndrome*. Baltimore, Paul Brookes Publ. 1992.

Gullotta F., Rehder H.: Chromosomal anomalies and central nervous system. *Beitrag. Pathol.*, 152, 1974, s. 74—80.

Haxby J. V.: Neuropsychological evaluation of adults with Down's syndrome: patterns of selective impairment in non-demented old adults. *J. Ment. Def. Res.*, 33, 1989, s. 193—210.

Kato K., Suzuki F., Kurobe N., Okajima K., Ogasawara N., Nagaya M., Yamanaka T.: Enhancement of S-100b protein i blood of patients with Down's syndrome. *J. Mol. Neurosci.*, 2, 1990, s. 109—113.

Kemper T.L.: Neuropathology of Down syndrome. S. 269—289. In: Nadel L. (Ed.): *The psychobiology of Down syndrome*. Cambridge, MIT Press 1988.

Kemper T.L.: Down syndrome. S. 511—526. In: Peters A., Jones E.G. (Eds.): *Cerebral cortex*. New York, Plenum Press 1991.

Kepštová I., Ďuračková Z., Šustrová M.: Downov syndróm a voľné radikály. S. 185. In: Zborník abstraktov XIV. biochemických dní, Slovenská spoločnosť pre biochémiu a molekulovú biológiu, Bratislava, 1995.

- Kirman B.H.:** Epilepsy in mongolism. *Arch. Dis. Child.*, 26, 1951, s. 501–503.
- Kish S., Karlinsky H., Becker L., Gilbert J., Rebetoy M., Chang L.J., DiStéfano L., Hornykiewicz O.:** Down's syndrome individuals begin life with normal levels of brain cholinergic markers. *J. Neurochem.*, 52, 1989, s. 1183–1187.
- Kiss J., Schlumpf M., Balász R.:** Selective retardation of the development of the basal forebrain cholinergic and pontine catecholaminergic nuclei in the brain of trisomy 16 mouse, an animal model of Down's syndrome. *Dev. Brain Res.*, 50, 1989, s. 251–264.
- Korenberg J.R., Kawashima H., Pulst S., Ikeuchi T., Ogasawara N., Yamamoto K., Schonberg S.A., West R., Allen L., Magenis E., Ika-wa K., Taniguchi N., Epstein Ch.:** Molecular definition of region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype. *Amer. J. Hum. Genet.*, 47, 1990, s. 236–246.
- Korenberg J.R., Chen X.N., Schipper R., Sun Z., Gonsky R., Gerwehr S., Carpenter N., Daumer C., Dignan P., Disteché C., Graham J.M., Hugdins L., McGillivray B., Schuffenhauer S., Soukup S., Yamanaka T.:** Down syndrome phenotypes: The consequences of chromosomal imbalance. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91, 1994, May, s. 4997–5001.
- Larocca L.M., Piantelli M., Valitutti S., Castellino F., Maggiamo N., Musiani P.:** Alterations on Thymocyte subpopulations in Down's syndrome (trisomy 21). *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 49, 1988, s. 175–176.
- Murphy M., Epstein L.B.:** Decreased T cell receptor and CD3 expression by Down syndrome thymocytes. S. 117–130. In: Epstein L.B. (Ed.): Evidence delayed maturation. *Mol. Genet. Chromosome 21 and Down syndrome*. New York, Wiley-Liss 1990.
- Murphy M., Lempert J.M., Epstein L.B.:** Decreased level of Tcell receptor expression by Down syndrome (Trisomy 21) thymocytes. *Amer. J. Med. Genet. Suppl.*, 7, 1990, s. 234–238.
- McCoy E.E., Enns L.:** Current status of neurotransmitter abnormalities in Down syndrome. S. 73–87. In: McCoy E.E. (Ed.): *The neurobiology of Down syndrome*. New York, Raven Press 1986.
- Oster-Granite M.L., Gearhart J.D., Reeves R.H.:** Neurobiological consequences of trisomy 16 in mice. S. 137–151. In: Epstein C.J. (Ed.): *The neurobiology of Down syndrome*. New York 1986.
- Pueschel S.M., Louis S.:** Seizure disorders in Down syndrome. *Arch. Neurol.*, 48, 1991, s. 318–320.
- Pueschel S.M.:** Phenotypic Characteristics. S. 1–12. In: Pueschel S.M., Pueschel J.K. (Eds.): *Biomedical Concerns in Persons with Down syndrome*. Baltimore, Paul H. Brookes Publ. 1992.
- Pueschel S.M., Šustrová M.:** Visual and auditory perception in children with Down's syndrome. In: Rondal J.A. (Ed.): *Psychobiology in Down syndrome*. Cambridge, Sheldon Rosenberg 1996. In press.
- Romano C., Tiné A., Fazio G., Rizzo R., Colognola R.M., Pavone L.:** Seizures in patients with trisomy 21. *Amer. J. Med. Genet.*, 7, 1990, Suppl., s. 298–300.
- Rondal J.A.:** Language development in Down syndrome. In: Rondal J.A. (Ed.): *Exceptional Language Development in Down syndrome*. Cambridge, Sheldon Rosenberg 1995, 339 s.
- Shapiro M.B., Kay A.D., May C., Ryker S.K., Haxby J.V., Kaufman S., Milstein S., Rapoport S.I.:** Cerebrospinal fluid monoamines in Down's syndrome adults at different ages. *J. Ment. Def. Res.*, 31, 1987, s. 259–269.
- Shapiro M.B., Luxenberg J.S., Kaye J.A., Haxby J.V., Friedland R.P., Rapoport S.I.:** Serial quantitative CT analysis of brain morphometric in adult Down's syndrome at different ages. *Neurology*, 39, 1989, s. 1349–1353.
- Stafstrom C.E., Patxot O.F., Gilmore H.E., Wisniewski K.E.:** Seizures in children with Down syndrome. Etiology, characteristics and outcome. *Develop. Med. Child Neurol.*, 33, 1991, s. 191–200.
- Šustrová M.:** Downov syndróm a imunita. Kandidátska dizertačná práca. Bratislava 1992, 148 s.
- Ugazio A.G., Maccario R., Burgio G.R.:** Immunological features. S. 217–232. In: Pueschel S.M., Pueschel J.K. (Eds.): *Biomedical Concerns in Persons with Down syndrome*. Baltimore, Paul, H. Brookes Publ. 1992.
- Wisniewski K.E., Schmidt-Sidor B.:** Myelination in Down's syndrome brains (pre and postnatal maturation) and some clinical-pathological correlations. *Ann. Neurol.*, 20, 1989, s. 429–430.
- Wisniewski K.E.:** Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis. *Amer. J. Med. Genet. Suppl.*, 7, 1990, s. 274–281.
- Zellweger H.:** Down syndrome. S. 367–469. In: Bruyn G.W. (Ed.): *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam, North Holland Publishing Co. 1977.

Do redakcie došlo 22.10.1996.