

Ludwika Sadowska<sup>1</sup>, Agata Gruna-Ożarowska<sup>1</sup>, Anna Krefft<sup>2</sup>, Roman Badowski<sup>3</sup>

## Syntetyczna ocena zmian strukturalnych mózgu w badaniu magnetycznym rezonansem jądrowym (MRI) u le- czonych osób z zespołem Downa (ZD)

<sup>1</sup>Z Samodzielnej Pracowni Rehabilitacji Rozwojowej, I Katedra Pediatrii  
AM we Wrocławiu

<sup>2</sup>Z Instytutu Fizjoterapii Uniwersytetu Rzeszowskiego

<sup>3</sup>Z Zakładu Radiologii AM we Wrocławiu

*W zespole Downa mózg jest zbudowany nieprawidłowo na wszystkich poziomach strukturalnych. Celem badań była ocena obrazu morfologicznego mózgu przy pomocy badania rezonansem magnetycznym (MRI) u dzieci i młodzieży z ZD nieleczonych i leczonych według Wrocławskiego Modelu Usprawniania (WMU) w odniesieniu do homologicznej grupy kontrolnej dzieci zdrowych. Badanie przeprowadzono u 31 osób z zespołem Downa w wieku od 4 do 28 lat będących pod opieką Samodzielnej Pracowni Rehabilitacji Rozwojowej I Katedry Pediatrii AM we Wrocławiu. Dzieci z ZD ze względu na wiek rozpoczęcia leczenia i model terapii podzielono na 3 podgrupy: I – 13 leczonych od urodzenia według WMU; II – 11 dzieci zaczynających leczenie różnymi metodami pomiędzy 2 a 8 rokiem życia, oraz III – 7 nieleczonych. Wykonano badania MR, w których mierzono wybrane parametry morfologiczne, stanowiące podstawę do obiektywnej oceny redukcji tkanki mózgowej. Wyniki pomiarów 7 wybranych struktur mózgu posłużyły do skonstruowania matematycznego modelu analizy ilościowej zwanego syntetyczną funkcją diagnostyczną ZSPMM opisującej stopień morfologicznej patologii mózgu (SPMM). Statystyczna weryfikacja potwierdziła istotność różnicy średnich populacyjnych wartości funkcji ZSPMM u dzieci z ZD w odniesieniu do zdrowych, jak również mniejsze populacyjne wartości średnich funkcji ZSPMM w podgrupach usprawnianych dzieci z ZD, w porównaniu z nieusprawnianymi i zdrowymi, co świadczy o mniejszych deficytach strukturalnych mózgu u dzieci wcześniej poddanych neurostymulacji.*

*Słowa kluczowe: zespół Downa, morfologia mózgu, MRI*

### **Synthetic evaluation of structural brain changes in magnetic resonance imaging (MRI) with diagnosis function in persons with Down's syndrome (DS).**

*In Down's syndrome brain has abnormal morphology at all structural levels. The aim of investigations was an estimation of morphological picture brain using magnetic resonance imaging (MRI) at children and youth with DS untreated and treated according to Wrocław's Model of Rehabilitation (WMR) in reference to homologous control group of healthy children. Investigation was carry out at 31 persons with DS in age from 4 to 28 years being under care of Children's Develop Disturbances Outpatient Clinic in Medical Academy in Wrocław. Children with DS in view of age of beginning treatments and model of therapy were divided onto 3 groups: first group - was treated from birth according to WMR; in second group children began treatment among 2 and 8 year of life and they used different methods of treatment (so-called complex stimulation of development - CSD), meanwhile group third- not improved, was observed from 8 year of life. In obtained pictures MR, select morphological parameters were measured, which they serve to objective estimation of reduction of the brain tissue. These features allowed to construct a mathematical model of quantitative analysis, called diagnostic function ZDMPB which describes degree of morphological pathology of brain (DMPB). Statistical verification confirmed significance*

*of difference average value of population of function DMPB, qualifying degree of morphological pathology of brain among group of children with DS and healthy children. Also smaller average value DMPB of population in subgroups of children with DS systematically improved were shown, what testifies at about smaller structural deficits of brain this children and positive influence of early neurostimulation.*

*Key words:* Down syndrome, MRI, brain morphology

## 1. WPROWADZENIE

Nadmiar materiału genetycznego, pod postacią dodatkowego chromosomu 21 pary, jest przyczyną odmienności morfologicznej mózgu w zespole Downa (ZD).

U dzieci z ZD występuje spowolnienie prenatalnej neurogenezy, defekty pre- i postnatalnej synaptogenezy oraz dysmorfogeneza korowa [1, 2, 3, 4]. Na zaburzenia wzrostu, rozwoju i dojrzewania mózgu, warunkujące klinicznie różnego stopnia upośledzenie umysłowe, z wiekiem nakłada się obraz demencji o wczesnym początku z powodu przedwczesnej neurodegeneracji. Jak dotychczas nie ma konsensusu, co do tego, jaki jest typowy wzór zmian mózgowych w ZD, co do czasu, w którym zaczynają się one pojawiać i sposobu, w jaki te zmiany przyczyniają się do wczesnego rozwoju patologii alzheimerowskiej.

## 2. CHARAKTERYSTYKA BUDOWY MÓZGU OSÓB Z ZD

Obraz mikro- i makroskopowy mózgu trisomicznego zależy od wieku. Mózg ludzi z ZD jest mniejszy od mózgu ludzi zdrowych [3], przy czym różnice w rozmiarach są najmniejsze zaraz po urodzeniu, a wzrastają podczas wieku niemowlęcego i wczesnego dzieciństwa, co sugeruje defekty w programie rozwojowym i różnicowaniu [4]. Masa mózgu niemowląt z trisomią 21 jest zazwyczaj o 10–50% niższa niż u rówieśników z prawidłowym kariotypem [1, 2, 3] i zmniejsza się z wiekiem. Dlatego też u chorych z ZD często diagnozuje się małowzgowie z towarzyszącym małowzgowością [3].

Wymiary mózgu w ZD obserwowane w większości przypadków prezentują pewne charakterystyczne cechy. Obserwowane przez wielu autorów [1, 2, 3] **skrócenie długości czółowo-potylicznej półkul mózgowych** zostało przypisane **niedorozwojowi płatów czolowych i potylicznych**. Skutkiem tego, trisomiczny mózg jest lekko zaokrąglony i spłaszczony w wymiarze przednio – tylnym. Równie często w badaniach morfologicznych spotyka się „retrofleksję” **płatów czolowych, strome nachylenie płatów potylicznych, zwężenie zakrętu skroniowego górnego** w jednej lub obu półkulach (w 33–50% badanych przypadków [2]), **zredukowany hipokamp** (o 30–50% [5]) oraz **spoidło przednie** (o ponad 50% [4]), **ściśnienie**

**okolicy ciemieniowej i potylicznej, hipoplastycznie zmniejszony pień mózgu i mózdzek** (z ich przemieszczeniem do przodu), **uproszczenie wzoru ścięczy zakrętów mózgowych z poszerzeniem bruzd** obserwowane od 24 tygodnia życia płodowego (Hbd), jak również **nieprawidłowe wykształcenie drugorzędnych bruzd i zakrętów wraz z upośledzonym rozwojem trzeciorzędnych zakrętów czolowych i górnych ciemieniowych**, czy wreszcie **uogólnione opóźnienie wzrostu mózgu** [2, 3]. Dużo częściej niż u osób bez ZD obecne są **zwapnienia zwojów podstawy** [6].

Badania mózgow z użyciem mikroskopu świetlnego i elektronowego, w których stwierdza się wiele cytoarchitektonicznych i synaptycznych anomalii, sugerują opóźnienie lub/i zatrzymanie różnicowania i rozwoju tkanki mózgowej [1]. Badania neuropatologiczne wykazują, że rozwijający się mózg w ZD różni się od mózgu prawidłowego liczbą i organizacją komórek. Dość charakterystyczne dla trisomii 21 jest **zmniejszenie gęstości neuronalnej** (liczby neuronów na milimetr kwadratowy). Kora mózgowa u osób z ZD już w momencie urodzenia posiada o 20–50% zredukowaną liczbę neuronów, co jest wyraźnie zaznaczone w liczbie komórek nerwowych warstwy korowej II i IV (ziarnistej zewnętrznej i wewnętrznej) w polu 10, 17, 22 [1, 3, 7]. Badania morfometryczne wykazały znacząco mniejszą spistość w okolicy potylicznej, skroniowej i czółowej w ZD. W 80% przypadków z ZD obserwowany był spadek gęstości neuronalnej, choć w pozostałych 20% wartość ta mieściła się w granicach normy [1]. Podczas badań **gęstości synaptycznej** na poziomie podstrukturalnym, odkryto, że wartość ta jest największa w wieku około 8 miesięcy i stopniowo obniża się przez 9 lat, osiągając u dzieci z ZD wartości typowe dla osób dorosłych. Gęstość synaptyczna w korze wzrokowej osób z ZD jest 10–29% niższa niż w kontrolnych przypadkach i spadek ten jest zauważalny od urodzenia. Zmniejszająca się liczba neuronów odbija się na rozmiarach mózgu. U osób, u których była większa redukcja w liczbie neuronów, **mikrocefalia** była bardziej powszechna [1, 3]. Oprócz obniżenia liczby neuronów, Colon [8] doniósł również o **redukcji rozmiarów neuronalnych**. Zmiany rozwojowe były ewidentne w drzewie dendrytycznym [7, 9, 10, 11]. Donoszono też o przedwczesnym **zahamowaniu w rozwoju wypu-**

**stek dendrytów w korze wzrokowej.** W badaniach za pomocą mikroskopu elektronowego była obserwowana **nieprawidłowa morfologia synaps** [9,11] oraz **opóźnienie mielinizacji istoty białej** (w 22,5% u dzieci z ZD i u 6,8% dzieci z prawidłowym kariotypem) [12, 13, 14].

Chociaż oparte na niewielu badaniach morfometrycznych mózgow trisomicznych płodowych (pomiędzy 15 a 22 Hbd) i noworodkowych, rejestrowano zmiany o typie deficytu strukturalnego mózgu we wczesnym życiu postnatalnym [7, 15]. Schmidt-Sidor i wsp. [2] sugeruje, że prenatalne opóźnienie neurogenezy z różnicowaniem neuronów zaczyna się dramatycznie po 22 Hbd, w ostatnim trymestrze ciąży. Natomiast postnatalne opóźnienie wzrostu mózgowia jest wtórne do pre- i postnatalnych nieprawidłowości synaptogenezy.

Ostateczny obraz morfologiczny trisomicznego u dzieci wydaje się być mozaiką nakładających się pierwotnych hipoplastycznych zmian rozwojowych i wtórnych zanikowych zmian degeneracyjnych. Za bezpośrednią przyczynę powstawania zmian degeneracyjnych w mózgowiu i innych narządach osób z ZD uważa się nadmierne, zachodzące pod wpływem wolnych rodników uszkodzenie błon biologicznych przez peroksydację lipidów błonowych, co w ostatecznym efekcie prowadzi do tzw. oksydacyjnego uszkodzenia komórek i tkanek. Do wzmożonej peroksydacji dochodzi w warunkach zaburzeń równowagi funkcjonowania układów enzymatycznych, a zwłaszcza układu antyoksydacyjnego. W ZD już u dzieci stwierdzono wyższą aktywność enzymów peroksydacyjnych między innymi Cu, Zn dysmutazy nadadtlenkowej (SOD-1), której to gen, znajdujący się w tzw. krytycznym regionie ZD, uległ superekspresji na skutek trisomii 21 [19]. Osoby z ZD znajdują się w grupie szczególnie wysokiego ryzyka zachorowania na chorobę Alzheimera (AD) z postępującymi zaburzeniami otępiennymi oraz charakterystyczną patologią mózgowia [12, 16]. Obecność patologii typu alzheimerowskiego w mózgach prawie wszystkich osób z ZD w wieku 30 lat i starszych wskazuje, że osoby z ZD mogą rozwinąć AD nie tylko w dużo młodszym wieku (20 lat wcześniej niż populacja ogólna), ale także w dużo większej liczbie (2 do 5 razy więcej) niż u osób bez ZD [11, 16, 17, 18].

### 3. CEL BADAŃ

Celem badań była ocena morfologiczna mózgu osób z ZD przy pomocy badania magnetycznym rezonansem jądrowym (MRI) oraz opracowanie modelu matematycznego, tzw. syntetycznej funkcji diagnostycznej Z według algorytmu

Kreffft, opisującej stopień patologii morfologicznej mózgu (SPMM) w odniesieniu do homologicznej grupy kontrolnej dzieci zdrowych.

### 4. PACJENCI I METODY

Badanie przeprowadzono u 31 osób z zespołem Downa z trisomią prostą potwierdzoną badaniem cytogenetycznym (grupa ZD), w wieku od 4 do 20 lat, objętych opieką Samodzielnej Pracowni Rehabilitacji Rozwojowej I Katedry Pediatrii AM we Wrocławiu. Dzieci leczone były według Wrocławskiego Modelu Usprawniania (WMU) od pierwszych miesięcy życia (I podgrupa) lub według innych metod stymulacji rozwoju (podgrupa II). Dzieci nieleczone stanowiły podgrupę III. Grupę odniesienia stanowiło 21 osób zdrowych (GK). Średnia wieku badanych z grupy ZD wynosiła 11,03 lat, odpowiednio w podgrupach: I – 6,3 lat, II–12,2 lat, III–15,6, a w grupie kontrolnej dzieci zdrowych – 11,5 lat.

Plan badań obejmował:

1. Badanie obrazowe mózgu techniką MRI.
2. Analizę parametrów morfologicznych MRI.
3. Konstrukcję syntetycznej funkcji diagnostycznej określającej stopień patologii morfologicznej mózgu ( $Z_{SPMM}$ ) według algorytmu Anny Krefft.
4. Analizę statystyczną wyników.

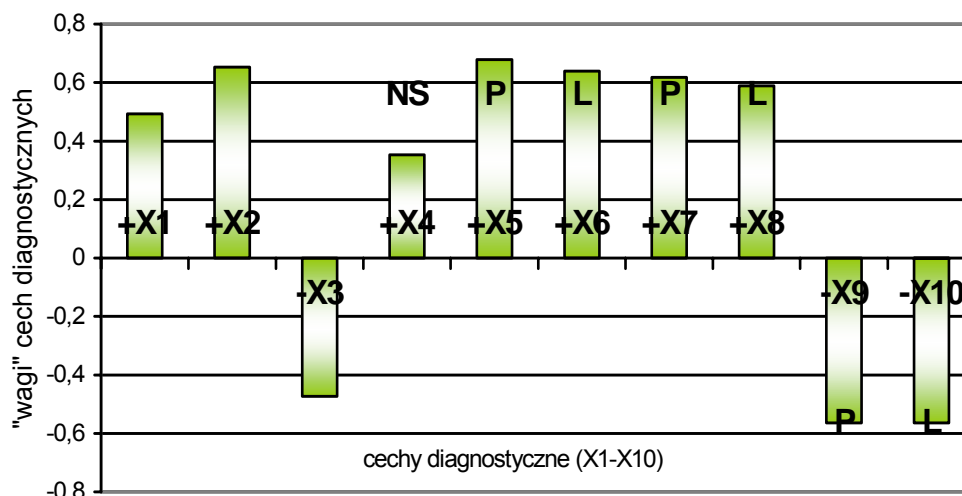
**Ad. 1) Badanie MRI** wykonano aparatem o indukcji 1,5 T, techniką echa spinowego w obrazach T1 i T2 zależnych w płaszczyznach osiowych czołowych i strzałkowych. U 6 osób z zespołem Downa i u takiej samej liczby osób z grupy kontrolnej wykonano badanie Angio-MR tętnic mózgowych techniką ToF z zastosowaniem rekonstrukcji MIP.

**Ad. 2)** W oparciu o uzyskane obrazy MR zmierzono, a następnie poddano ocenie 7 następujących parametrów pomiarowych określających **deficyt strukturalny mózgu:**

1. **Współczynnik wielkości komór** obliczono dzieląc dwuczłowy wymiar komór przez wymiar wewnątrzczaszkowy na tym poziomie. W redukcji mózgu współczynnik ten kształtuje się powyżej wartości 0,33.
2. **Liczba Huckmanna** jest sumą wymiaru poprzecznego komór bocznych na poziomie przednich i tylnych odcinków rogów czołowych. Jej wartość w warunkach prawidłowych nie powinna przekraczać 5 cm.
3. **Cella – Media – Index** jest ilorazem największego wymiaru poprzecznego trzonów komór bocznych i wymiaru poprzecznego czaszki na

tym poziomie Prawidłowe wartości tego współ-

czynnika nie mogą być mniejsze od liczby 4,1.



Rys 1. Identyfikacja „wag” dla cech diagnostycznych (X1–X10) opisujących syntetyczną funkcję Z SPMM, gdzie: X1– współczynnik wielkości komór (Cronquista), X2 – liczba Huckmanna, X3 – Cella– Media – Index, X4 – szerokość III komory, X5 – szerokość prawego rogu skroniowego, X6 – szerokość lewego rogu skroniowego, X7 i X8 – szerokość szczeliny Sylwiusza odpowiednio prawej i lewej półkuli mózgu, X9 i X10 – pomiar poprzeczny hipokampa właściwego (rogu Amona) odpowiednio półkuli prawej i lewej

4. **Szerokość III komory** prawidłowo nie powinna przekraczać 7 mm. Jej poszerzenie występuje w stanach znacznie zaawansowanego zaniku mózgu.
5. **Pomiary szerokości rogów skroniowych** obu półkul mózgu, przydatne w ocenie mniej zaawansowanych uogólnionych deficytów strukturalnych mózgu lub zaników ograniczonych tylko do płatów skroniowych, nie powinny przekraczać 3 mm.
6. **Pomiary szczelin Sylwiusza** nie mogą być większe niż 6 mm.
7. **Wielkość struktur hipokampa** oceniano przez porównanie z grupą kontrolną w oparciu o wymiar poprzeczny hipokampa właściwego (rogu Amona).

Współczynnik wielkości komór, liczba Huckmanna oraz Cella Media Index służą do obiektywnej oceny zaniku półkulowego.

Wyniki pomiarów ww. struktur, jako cechy diagnostyczne (X1–X10), zostały wprowadzone do programu komputerowego Syntmed, w celu dokonania obliczeń matematycznych, prowadzących do identyfikacji syntetycznej funkcji diagnostycznej Z oraz weryfikacji statystycznej.

**Ad. 3)** Na podstawie radiologicznych cech opisujących niedorozwój lub zanik mózgu, skonstruowano syntetyczną **funkcję diagnostyczną Z dla opisanego stopnia patologii morfologicznej mózgu (SPMM)**. Matematyczny model analizy ilo-

ściowej, stworzony przez Annę Krefft na podstawie materiału empirycznego, przy zastosowaniu techniki komputerowej, prowadzi do uzyskania funkcji syntezy, opisującej badane zjawisko za pomocą wartości tej funkcji, które opisują i przejrzysto porządkują uzyskane dane. Poszczególnym cechom X przypisano kolejne numery od 1 do 10 (X1 – X10) dla każdego badanego dziecka, co ilustruje rysunek 1.

Wartości liczbowe pomiarów 10 cech diagnostycznych utworzyły macierz  $[X]$ , tzw. materiał statystyczny, uwzględniający informacje  $[K]$  o kierunkach wpływu poszczególnych cech  $X_1, X_2, \dots, X_K$  na wartość funkcji diagnostycznej Z (dodatni „+”, gdy wzrost danej cechy sprzyjał nasileniu patologii, a ujemny „-”, gdy wzrost sprzyjał spadkowi jej nasilenia). Cechy X1, X2, X4, X5, X6, X7, X8 mają „kierunki” dodatnie w stosunku do poziomu patologii morfologicznej mózgu, gdyż ich wzrost świadczy o wzroście tej patologii. Do cech dystymulujących SPMM należą X3, X9, X10, bowiem ich wzrost towarzyszy spadkowi ww. patologii. Po podaniu do systemu Syntmed opracowanego materiału empirycznego wyznaczono funkcję diagnostyczną  $Z_{SPMM} = \varphi(x)$ , gdzie  $X = [X_1, X_2, \dots, X_{12}]$ , wyrażającą stopień patologii morfologicznej mózgu (SPMM) w przedziale liczbowym  $\langle 0; 1 \rangle$ , przy czym, im bliżej jedności była wartość Z, tym

wyższy był poziom nasilenia patologii. Błąd pomiaru metody (błąd liczby "Z") wyniósł 2,3%.

**TABELA 1. Wyniki statystycznej weryfikacji dotyczącej różnicy między populacyjnymi wartościami średnich  $Z=\varphi(x)$  w grupie dzieci z ZD i dzieci zdrowych**

	Grupa dzieci z ZD (n=31)	Grupa kontrolna dzieci zdrowych (n=21)
Średnia wartość funkcji Z	0,569	0,365
SD	0,203	0,089
$p < 0,05$	STAT	
$p < 0,01$	STAT	
$p < 0,001$	STAT	

**TABELA 2. Wyniki statystycznej weryfikacji dotyczącej różnicy między populacyjnymi wartościami średnich  $Z=\varphi(x)$  w podgrupach dzieci z ZD i dzieci zdrowych w wieku do 10 roku życia oraz powyżej 10 roku życia**

	Grupa dzieci młodszych (do 10 roku życia)		Grupa dzieci starszych (po 10 roku życia)	
	dzieci z ZD (n=17)	dzieci zdrowe (n=10)	dzieci z ZD (n=14)	dzieci zdrowe (n=11)
Średnia wartość funkcji Z	0,54	0,401	0,604	0,333
SD	0,201	0,064	0,207	0,098
$p < 0,05$	STAT		STAT	
$p < 0,01$	NSTAT		STAT	
$p < 0,001$	NSTAT		STAT	

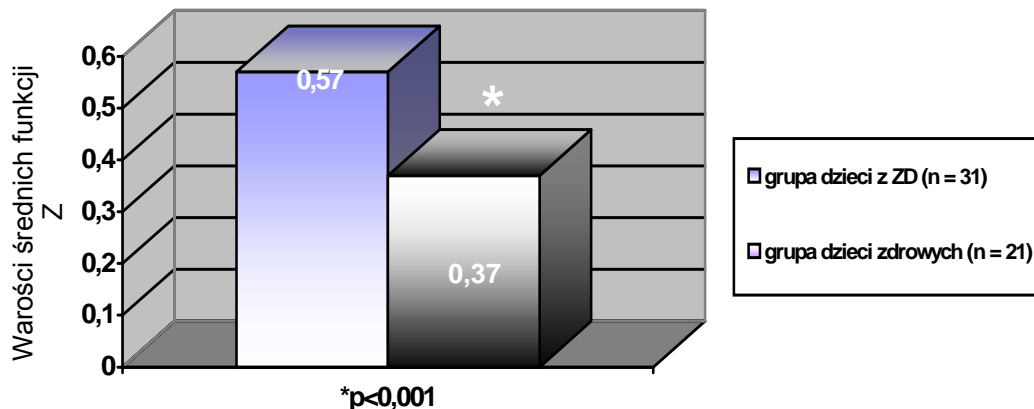
**TABELA 3. Wyniki statystycznej weryfikacji dotyczącej różnicy między populacyjnymi wartościami średnich  $Z=\varphi(x)$  dzieci z ZD i dzieci zdrowych w podgrupach w wieku do 10 roku życia oraz powyżej 10 roku życia**

	Grupa dzieci z ZD		Grupa dzieci zdrowych	
	do 10 roku życia (n=17) (średnia wieku 6 lat)	po 10 roku życia (n=14) (średnia wieku 14,2 lat)	do 10 roku życia (n=14) (średnia wieku 6,7 lat)	po 10 roku życia (n=11) (średnia wieku 16,45 lat)
Średnia wartość funkcji Z	0,54	0,604	0,401	0,333
SD	0,201	0,207	0,064	0,098
$p < 0,05$	NSTAT		NSTAT	
$p < 0,01$	NSTAT		NSTAT	
$p < 0,001$	NSTAT		NSTAT	

**TABELA 4. Zestawienie średnich wartości populacyjnych  $Z=\varphi(x)$  w podgrupach badanych dzieci wyróżnionych ze względu na wiek rozpoczęcia terapii i metodę usprawniania**

Badane grupy dzieci	Grupa dzieci z ZD			Grupa kontrolna dzieci zdrowych
	Podgrupa I WMU (od urodzenia)	Podgrupa II (inne metody stymulacji) (od 2-8 r. ż.)	Podgrupa III nieusprawniana	
Średnie wartości $Z=\varphi(x)$				
Średnia próbkowa (X)	0,531	0,573	0,633	0,365
Odchylenie standardowe (SD)	0,181	0,251	0,165	0,089

Liczebność podgrupy (n)	13	11	7	21
-------------------------	----	----	---	----



RYS. 4. Graficzna ilustracja poziomów średnich próbkowych Z w grupie dzieci z ZD i dzieci zdrowych

Następnie przeprowadzono identyfikację „wag” poszczególnych cech w funkcji Z przyjętych do diagnozowania wraz z weryfikacją statystyczną estymatorów ich wartości, co umożliwiło ich hierarchizację ze względu na siłę diagnostyczną informującą o stanie nasilenia danej patologii. Obliczono, że wagi wszystkich cech diagnostycznych z wyjątkiem cechy X4 są istotne statystycznie. Najwyższą „wagę” wykazywały pomiary X5 i X6 określające szerokość prawego i lewego rogu skroniowego oraz X2 – określający wymiar poprzeczny komór bocznych. Natomiast waga cechy X4 (szerokość komory III) była statystycznie nieróżniąca się istotnie od zera (na poziomie istotności 0,05), co świadczyło o tym, że cecha ta wykazała znikomą siłę diagnostyczną w populacji osób z ZD.

Szczegółowy opis metody prezentują prace autorki metody [20, 21] oraz liczne zastosowania w opisie zjawisk niemierzalnych innych autorów [19, 22, 23, 24, 25].

#### WYNIKI BADAŃ I OMÓWIENIE

Ocena makroskopowa struktur mózgu u badanych dzieci z ZD wskazuje na ich widoczną patologię w porównaniu z dziećmi zdrowymi, co prezentują rysunki 2 i 3.

Wartości przekraczające normę dla **współczynnika wielkości komór** tzn.  $>0,33$  uzyskano u 4 chorych z ZD. Wartości **liczby Huckmanna** powyżej 5 cm przyjętej normy uzyskano u 3 osób z ZD. Wartości **Cella - media - Index** odbiegające od normy ( $< 4,1$ ) wykazywało 10 osób z ZD. U żadnej z badanych osób z ZD nie uzyskano wartości wyższych niż 7 mm, wskazujących na patologiczne poszerzenie **komory III**. **Pomiary szerokości rogów skroniowych i szczelin Syl-**

**wiusza** wykazały poszerzenie powyżej 3 mm jednego rogu skroniowego u 5, a obydwu rogów skroniowych u 6 osób z ZD. Poszerzenie jednej szczeliny Sylwiusza widoczne było u 3, a obydwu szczelin u 4 osób z ZD. W 5 przypadkach ZD stwierdzono cechy jednostronnego, a w 1 przypadku – cechy obustronnego zaniku **struktur hipokampa**.

Analiza na podstawie makroskopowych pomiarów radiologicznych pozwoliła na rozpoznanie ewidentnych ubytkowych zmian strukturalnych mózgu u 8 spośród 31 pacjentów z zespołem Downa w wieku 5–19 lat (średnia wieku wynosiła 13, 11 lat). Żadna osoba z rozpoznaniem zanikiem mózgu nie była regularnie usprawniana kompleksowo wg WMU od urodzenia (trzy osoby podlegały stymulacji rozwoju według innych metod, którą rozpoczęły pomiędzy 2 a 6 rokiem życia, pozostałe 5 osób praktycznie nie były usprawniane).

Dwie osoby wykazywały cechy zarówno zaniku półkulowego, jak i struktur hipokampa. Trzy osoby wykazywały tylko cechy zaniku półkulowego bez zaniku struktur hipokampa. Zanik u jednej osoby dotyczył wybiórczo tylko płatów skroniowych, w tym po jednej stronie również struktur hipokampa. U jednej osoby zanik przebiegał symetrycznie, natomiast u pięciu pozostałych osób zaniki były niesymetryczne, z przewagą po stronie lewej.

U jednej osoby uwidoczniono w lewej półkuli mózgu pojedyncze ogniska hyperintensywne w obrazach T2 – zależnych, a hypointensywne w obrazach T1 – zależnych o niejednoznacznym charakterze. Odpowiadają one najprawdopodobniej drobnym ogniskom malacji w przebiegu zmian naczyniopochodnych. Asymetrię układu komorowego stwierdzono u 5 osób: u 2 osób z cechami zaniku półkulowego mózgu i u 3 osób

bez współistniejących cech zaniku. W badaniu Angio – MR nie uwidoczniiono zmian w obrazie tętnic mózgowych w porównaniu z grupą kontrolną dzieci zdrowych.

Następnie, stosując algorytm Krefft, na podstawie **wyznaczonej funkcji diagnostycznej  $Z=\varphi(x)$**  dla dzieci z ZD oraz dzieci zdrowych, poprzez statystyczną weryfikację wartości estymatorów jej parametrów, porównano rozkłady wartości  $Z$  w obu populacjach. Grupa dzieci z ZD różniła się od grupy kontrolnej dzieci zdrowych populacyjnymi wartościami średnich  $Z=\varphi(x)$ , przy czym statystyczna weryfikacja potwierdziła istotność tej różnicy na poziomie  $p>0,001$ , co ilustrują rysunek 4 i tabela 1. Świadczy to o tym, że **dzieci z ZD i dzieci zdrowe różnią się stopniem patologii morfologicznej mózgu**, która jest znamienne bardziej zaawansowana u dzieci z ZD w porównaniu do dzieci zdrowych.

Przeprowadzono również obliczenia statystyczne ukazujące **zależność średnich populacyjnych wartości  $Z=\varphi(x)$  od wieku w grupie dzieci z ZD i zdrowych**, przedstawione w tabeli 2. Weryfikacja statystyczna potwierdziła różnicę między średnimi  $Z=\varphi(x)$  u dzieci z ZD i dzieci zdrowych w podgrupach wiekowych: do 10 roku życia (na poziomie istotności  $p<0,05$ ) i po 10 roku życia (na poziomie  $p<0,001$ ). **Świadczy to, że różnica  $Z_{SPMM}$  pomiędzy osobami z ZD i zdrowymi występuje niezależnie od wieku, zarówno w grupie wiekowej dzieci młodszych, jak i starszych po 10 roku życia.**

Natomiast badanie statystyczne średnich funkcji  $Z=\varphi(x)$  w podgrupach dzieci z ZD młodszych (do 10 r. ż.) i starszych (po 10 r. ż.) nie wykazała różnic statystycznych między nimi, podobnie jak w analogiczny sposób wyróżnionych podgrupach wiekowych dzieci zdrowych, co podano w tabeli 3. **Nie wykazano zatem zależności  $Z_{SPMM}$  od wieku u przebadanych dzieci zarówno w grupie z ZD, jak i zdrowych.**

Wyłączenie wpływu czynnika wieku na SPMM dało podstawę do porównania wartości funkcji  $Z$  pomiędzy podgrupami dzieci z ZD leczonych i nieleczonych, co przedstawia tabela 4.

Największe wartości funkcji  $Z$  świadczące o największym stopniu patologii morfologicznej mózgu uzyskały dzieci z ZD w podgrupie nieusprawnianej ( $Z_{SPMM}=0,633$ ), natomiast w podgrupach dzieci z ZD usprawnianych były one mniejsze, zarówno u tych usprawnianych od urodzenia według WMU ( $Z_{SPMM}=0,531$ ), jak i tych,

które podlegały innym metodom stymulacji rozwoju pomiędzy 2 a 8 r. ż. ( $Z_{SPMM}=0,573$ ).

Wyniki statystycznej weryfikacji różnicy między populacyjnymi wartościami średnich  $Z=\varphi(x)$  w poszczególnych grupach dzieci wyodrębnionych ze względu na wiek rozpoczęcia leczenia i metodę terapii wykazały **istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą kontrolną dzieci zdrowych a grupą: dzieci z ZD nieleczonych ( $p<0,001$ ), dzieci z ZD leczonych wg WMU ( $p<0,01$ ) oraz grupą dzieci z ZD leczonych wg innych metod stymulacji rozwoju ( $p<0,05$ )**. Czyli wartości średnich funkcji  $Z$  u dzieci zdrowych różniły się od  $Z_{SPMM}$  dzieci z ZD niezależnie od tego kiedy rozpoczęły stymulację rozwoju i według jakiej metody. **Wskazuje to na ewidentny zanik mózgu u dzieci obciążonych genetycznie ZD w porównaniu do dzieci zdrowych oraz, że zaprogramowana genetycznie budowa mózgu osób z trisomicznym kariotypem w niewielkim stopniu podlega modyfikującym czynnikiem środowiskowym.** Nie wykazano natomiast różnicy istotnej statystycznie pomiędzy podgrupą dzieci z ZD leczonych według WMU od urodzenia a grupą leczoną wg innych metod usprawniania od 2–8 r. ż. oraz pomiędzy podgrupami dzieci z ZD leczonych (rozpoczęcie terapii od 0–8 r. ż.) i podgrupą dzieci z ZD nieleczonych. Można zatem wnioskować, że wyniki terapii wg WMU i innych metod w ujęciu statystycznym nie różnią się między sobą, zaś deficyt strukturalny mózgu opisywany funkcją  $Z$  w podgrupie dzieci z ZD nieleczonych nie odbiega istotnie od stanu strukturalnego mózgu dzieci z ZD usprawnianych od urodzenia.

Badania wykazały, że stopień patologii morfologicznej mózgu wyrażany przy pomocy syntetycznej funkcji  $Z$  w badanej grupie dzieci z ZD nie zależy od ich wieku, sposobu terapii oraz czasu jej rozpoczęcia.

## DYSKUSJA

Dla wyjaśnienia wyników przeprowadzonych badań istotne jest przybliżenie aktualnych poglądów wyjaśniających patogenezę zmian strukturalnych oun w trisomii 21. Więcej światła na potencjalną przyczynę wadliwej neurogenezy w ZD rzucają badania immunocytochemiczne trisomicznych mózgow od 15 Hbd do 2 roku życia [27], które sugerują zaburzenia regulacji procesu apoptozy neuronów w omawianym zespole. Wykazały one znamienne zmieniony, względem grupy kontrolnej, poziom oraz zaburzenia dystry-



bucji niektórych białek, potrójnie kodowanych na chromosomie 21. Były to: białko bcl-2 (B-cell leukemia/lymphoma; uważane za supresora procesów apoptozy, odgrywające ważną rolę w rozwoju, dojrzewaniu i ostatecznym różnicowaniu komórkowym podczas morfogenezy), białko GAP-43 (neuromodulina), synaptofizyna i chromogranina A (odpowiedzialne m. in. za neurogenezę, wzrost aksonów i dendrytów, plastyczność synaptyczną; wyznaczają gęstość synaptyczną). Znacząco zwiększony poziom białka bcl-2 w tkance mózgowej już od 20 tygodnia życia płodowego, wskazuje na duże nasilenie apoptozy w tym okresie i mógłby być powodowany zwiększonym zapotrzebowaniem na cytoprotekcję. Natomiast śladowe ilości białka bcl-2 i GAP-43 lub ich brak w okresie pourodzeniowym, jak również zaburzenia w dystrybucji synaptofizyny i chromograniny A, sugerują, że proces różnicowania komórek nerwowych dokonuje się wcześniej w ZD, niż u osób z prawidłowym kariotypem. Można zatem mówić o silnym pobudzeniu procesu apoptozy podczas rozwoju wewnątrzmacicznego (od 20 Hbd) i jej zatrzymaniu po urodzeniu w ZD. Przedwczesne ukończenie procesu różnicowania tkanki mózgowej ogranicza możliwość wykorzystania nadprodukowanych w okresie płodowym neuronów we wczesnopoporodowej fazie reorganizacji połączeń nerwowych [28]. Konkluzje te mogą być poparte przez dane z innych badań [29] wskazujące na dramatyczne zahamowanie wzrostu dendrytów z postępującym ich zanikiem w pierwszych 5 latach życia dzieci z ZD. Zatem ostateczne różnicowanie się mózgu w ZD prawdopodobnie jest osiągnięte wcześniej, co nie pozwala na prawidłowy rozwój neuronów, wzrost aksonów, rozgałęzianie dendrytów i organizację synaptyczną. Tak czy inaczej, na obecnym etapie badań nie wiadomo czy obserwowana utrata neuronalna jest wynikiem defektu neuronalnej migracji z następową aberracją neuronalnego dojrzewania i synaptogenezy, czy ewentualnie jest odzwierciedleniem programowanej śmierci komórkowej, czyli apoptozy.

Wyniki naszych badań, z których wynika ewidentny deficyt strukturalny mózgu w trisomii 21, korespondują z wieloma badaniami wykonanymi przy pomocy techniki MR u osób z ZD. Komaki i wsp. u dzieci z ZD w wieku 2–4 lat w porównaniu do wiekowo dobranej grupy kontrolnej wykazał znaczące zmniejszenie mostu oraz robaka mózdzku, a także zwięźnienie konarów mózgu, co sugerowałoby ich niedorozwój. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono opóźnienia mielinizacji. Volumetryczne badania neuroobra-

zowe przeprowadzone przez Chang i wsp. potwierdziły, że u dzieci z ZD występują zaburzenia strukturalne w obrębie płatów czołowych, okolicy skroniowej mózgu i w mózdzku.

Znacznie więcej prac badawczych dotyczących obrazowania mózgu dotyczy osób dorosłych z ZD. Pearlson i wsp. [30] przeprowadzili badanie MRI u 50 osób z ZD w odniesieniu do grupy kontrolnej osób zdrowych. Osoby z ZD wykazywały ilościową redukcję całkowitej objętości mózgu, istoty szarej, lewego hipokampa i jądra migdałowatego przy jednoczesnym powiększeniu komór bocznych. Porównanie osób z ZD, u których stwierdzono demencję i z osobami bez demencji ujawniło, że w grupie z ZD i demencją wystąpiły, poza zmianami wyżej wymienionymi, bardziej uogólniony zanik dla wieku, skurczenie zakrętu skroniowego i powiększenie komory trzeciej, podczas gdy objętości komór były zmniejszone. Emerson i wsp. [31], badając magnetycznym rezonansem jądrowym mózg w zespole Downa wykazali mniejszy hipokamp oraz mniejsze struktury kory nowej, zaś większy zakręt parahipokampa. Ponadto zaobserwowali objawy starzenia się mózgu u młodych osób z ZD widoczne w postaci narastającego wskaźnika powiększania się komór, wzrastającego zaniku obwodowego oraz narastającego głębokiego uszkodzenia istoty białej, co wskazuje, że zmiany zanikowe typu alzheimerowskiego pojawiają się wcześniej w populacji z ZD niż w populacji ogólnej. Aylward i wsp. [32] w przeprowadzonym badaniu wykazali, że objętości hipokampa i jądra migdałowatego są nieproporcjonalnie mniejsze u osób z ZD niż u porównywanych osób zdrowych oraz że redukcja objętości jest większa u osób z ZD i z demencją całkowitą mózgu. Osoby z ZD bez otępienia posiadały znacząco mniejsze objętości hipokampa, ale prawidłowej wielkości jądra migdałowate. Wiek badanych nie był skorelowany z objętością hipokampa i jądra migdałowatego wśród osób z ZD bez otępienia i w grupie kontrolnej; natomiast u osób z ZD i otępieniem wiek był skorelowany z objętością jądra migdałowatego, ale nie hipokampa. Wszystkie osoby powyżej 50 roku życia, które miały ZD, demonstrowały redukcję objętości hipokampa w takim samym stopniu co kliniczne objawy demencji. Demencja była również związana z redukcją objętości w jądrze migdałowatym w stopniu większym niż redukcja w całkowitej objętości mózgu. Frangou i wsp. [33] wykazali zmniejszenie objętości płaszczyzny skroniowej w zespole Downa za pomocą volume-



trycznego badania MRI u 17 pacjentów z ZD. Celem tych studiów była odpowiedź, czy zakręt skroniowy górny (ZSG) i płaszczyzna skroniowa (PS), obie części anatomicznie odpowiedzialne za język, są nieprawidłowe w ZD. Objętość PS pacjentów z ZD była mniejsza niż u zdrowych, natomiast objętość ZSG w ZD była proporcjonalnie podobna do tej z grupy kontrolnej. Badanie MRI głowy u osób z ZD z ciężkimi zaburzeniami mowy jak również badania pośmiertne, wykazały poszerzenie szczeliny Sylwiusza z ciężkim zwężeniem zakrętu skroniowego górnego ze skróceniem płata czołowego (zakrętu czołowego dolnego), gdzie są zlokalizowane ośrodki mowy. U dzieci tych nawet wczesna interwencja i odpowiednia edukacja nie poprawiła drastycznie zdolności mowy [34].

Wraz z wiekiem u osób z ZD narastają deficyty w rozwoju fizycznym i psychomotorycznym, co znajduje potwierdzenie w licznych pracach naukowych [6, 11, 16, 17, 18, 25]. W naszym badaniu nie wykazano znaczącego związku z wiekiem prawdopodobnie dlatego, że badaniami objęto dzieci i osoby młode z ZD w pierwszych dwóch dekadach życia, kiedy jeszcze nie występują zmiany zanikowe typu alzheimerskiego w strukturach mózgu, a stopniowy spadek gęstości synaptycznej, obserwowany w badaniach mikroskopowych przez wielu autorów [1, 3 4], nie znajduje jeszcze odbicia w obrazowych badaniach MRI. Z naszych badań klinicznych wynika, że dzieci z ZD, mimo genetycznych uwarunkowań, kompleksowo usprawniane od pierwszych miesięcy życia uzyskują lepszy rozwój psychomotoryczny [23, 24, 35–38], poprawę procesów wzrastania na podstawie parametrów antropometrycznych – masy ciała i obwodu klatki piersiowej, przy narastającym deficycie obwodu głowy i wysokości ciała w stosunku do norm wiekowych [2, 25, 39, 40]. Obserwacje te wskazują na pozytywny wpływ terapeutycznego oddziaływania na organizm, wyzwalający potencjał kompensacyjny u dziecka od urodzenia, w postaci zwolnienia, aczkolwiek bez możliwości zatrzymania, procesu degradacji psychofizycznej osób z ZD widocznego w morfologii mózgu. Możliwości wynikające z plastyczności rozwojowej, pamięciowej i naprawczej rozwijającego się mózgu dziecka, dają realne podstawy do obniżenia stopnia niepełnosprawności dzieci z ZD.

#### WNIOSKI

1. Badania porównawcze przeprowadzone u dzieci z ZD i zdrowych rówieśników świadczą, że ist-

nieje genetycznie warunkowana odmienność somatyczna, na poziomie strukturalnym mózgu opisana empirycznie za pomocą radiologicznych parametrów zaniku mózgu.

2. Dzieci młodsze z ZD (do 10 rż) w nieco mniejszym stopniu niż starsze (po 10 rż) demonstrują patologię morfologiczną mózgu w doniesieniu do zdrowych rówieśników.
3. Stopień patologii strukturalnej mózgu – wyrażony matematyczną funkcją syntetyczną – w badanej grupie osób z ZD, w pierwszej i drugiej dekadzie życia jest podobny i niezależny od wieku.
4. Stopień patologii morfologicznej mózgu u dzieci z ZD, które wcześniej rozpoczęły neurostymulację rozwojową według WMU, jest mniejszy niż u dzieci nieusprawnianych, co wskazywałoby na korzystny wpływ wczesnej kompleksowej terapii (choć jeszcze statystycznie nieistotny do 20rż).
5. Zaprogramowana genetycznie budowa mózgu osób z trisomicznym kariotypem w niewielkim stopniu podlega działaniu modyfikujących czynników środowiskowych.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Wiśniewski K. E., Laure – Kamionowska M., Connell F., Wen G. Y.: *Neuronal density and synaptogenesis in the postnatal stage of brain maturation in Down's syndrome*. In : Epstein C. L. *The neurobiology of Down's syndrome*, Raven Press. 1986, New York, 29.
2. Schmidt-Sidor B., Wiśniewski K. E., Shepard T. H., Sersen E. A.: *Brain growth in Down syndrome subjects 15 to 22 weeks of gestational age and birth to 60 months*, Clinical Neuropathology, 1990, Vol. 9, No. 4, 181.
3. Wiśniewski K.E.: *Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth and cortical dysgenesis*, American Journal of Medical Genetics Supplement 1990, 7, 274.
4. Sylvester P.E.: *The anterior commissure in Down's syndrome*, J Ment Defic Res 1986; 30:19.
5. Sylvester P.E.: *The hippocampus in Down's syndrome*. *Journal of Mental Deficiency Research* 1983; 27: 227.
6. Wiśniewski K. E., French J. H., Rosen JF Kozłowski P. B., Tenner M., Wiśniewski H. M.: *Basal ganglia calcification (BGC) in Down's syndrome (DS) – another manifestation of premature aging*. An NY Acad Sci 1982; 396: 179.
7. Marin-Padilla M.: *Pyramidal cell abnormalities in the motor cortex of a child with Down's syndrome*, A Golgi study. J Comp Neurol 1976; 767: 63.
8. Colon E.J.: *The structure of the cerebral cortex in Down's syndrome*, Neuropaediatric 1972; 3: 362.
9. Petit TL, LeBoutillier JC, Alfano DP, Becker LE.: *Synaptic development in the human fetus: a morphometric analysis of normal and Down's syndrome neocortex*, Exp Neurol 1984; 83: 13.

10. Suetsugu M, Mehraein P.: *Spine distribution along the apical dendrites of the pyramidal neurons in Down's syndrome*, A quantitative Golgi study. *Acta Neuropath* 1980; 50: 207.
11. Wiśniewski KE, Wiśniewski HM, Wen GY.: *Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome*, *Annals of Neurology* 1985; 17.
12. Roche AF, Seward FS, Sunderland S.: *Growth changes in the mongoloid head*, *Acta Paediatr* 1961; 50: 133.
13. Benda CE.: *Mongolism and cretinism: a study of the clinical manifestations of the general pathology of pituitary and thyroid deficiency*, II wyd. New York: Grune & Stratton; 1949. str. 27.
14. Benda CE. *Mongolism*. W: *Minckler, editor. Pathology of the nervous system*. New York: McGraw-Hill Book Company; 1971, str. 1361.
15. Becker LE, Armstrong DL, Chan F.: *Dendritic atrophy in children with Down's syndrome*, *Ann Neurol* 1986; 20: 520.
16. Wiśniewski KE, Dalton AJ, McLachlan C, Wen GY, Wiśniewski HM.: *Alzheimer disease in Down's syndrome clinicopathologic studies*, *Neurology* 1985a; 35: 957.
17. Burger PC, Vogel FS.: *The developmental of the pathologic changes of Alzheimer's disease and senile dementia in patients with Down's syndrome*, *Am J Pathol* 1973; 73: 457.
18. Wiśniewski KE, Howe J, Williams DG, Wiśniewski HM. *Precocious aging and dementia in patients with Down's syndrome*, *Biol Psychiatry* 1978; 13: 619.
19. Wójcik E.: *Aktywność Cu, Zn dysmutazy ponadtlenkowej a zaburzenia rozwoju psychomotorycznego u dzieci z zespołem Downa*, Rozprawa doktorska. AM Wrocław 1999.
20. Krefft A.: *Funkcje diagnostyczne zjawisk nieobserwowalnych*, Wyd. Polit. Wrocławskiej, Wrocław 1999.
21. Krefft A.: *Szacowanie funkcji prognozującej dotyczącej zjawisk nieobserwowalnych*, *Prace Naukowe i Prognostyczne* 1983, 3, 40.
22. Sadowska L. i in.: *Wyniki wczesnej diagnostyki i leczenia niemowląt metodą Vojty*. Cz. I. *Obiektywna matematyczno-informatyczna metoda wspomagania procesu diagnozowania i terapii*. [w:] J. Patkiewicz, red. *Wczesna diagnostyka i rehabilitacja dziecka z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego*, Wrocław: PTWK, 1995, 89.
23. Chojińska A.M.: *Zmiany w poziomie rozwoju fizycznego i sprawności psychomotorycznej dzieci z zespołem Downa od 0 do 3 roku życia kompleksowo rehabilitowanych według Wrocławskiego Modelu Usprawniania*, Praca doktorska. AWF Wrocław 2003.
24. Kaczan T.: *Wpływ wczesnej rehabilitacji mowy na rozwój umiejętności komunikacyjnych i językowych u dzieci z zespołem Downa*, Praca doktorska. Akademia Pedagogiki Specjalnej. Warszawa 2000.
25. Kuś A.: *Ocena rozwoju fizycznego dzieci z zespołem Downa w wieku od 3 do 18 lat*, Praca doktorska. AWF Wrocław 2002.
26. Prusiecka Z.: *Stan przedmiotowy narządu wzroku u dzieci z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego*, Praca doktorska, AM Wrocław, 2000.
27. Wiśniewski K.E., Kida E.: *Abnormal neurogenesis and synaptogenesis in Down syndrome brain*, *Dev. Brain Dysfunct.* 1994; 7: 289.
28. Kostović I.: *Structural and histochemical reorganization of the human prefrontal cortex during perinatal and postnatal life*, *Progr. Brain. Res.* 1990; 85: 223.
29. Becker L.E., Armstrong D.L., Chan F.: *Dendritic atrophy in children with Down's syndrome*, *Ann. Neurol.* 1986; 20: 520.
30. Pearlson G.D., Breiter S.N., Aylward E.H., Warren A.C., Grygorcewicz M., Frangou S., Barta P.E. Pulsifer M. B.: *MRI brain changes in subjects with Down syndrome with and without dementia*, *Developmental Medicine & Child Neurology* 1998; 40(5): 326.
31. Emerson J.F., Kesslak J.P., Chen P.C., Lott I.T.: *Magnetic resonance imaging of the brain in Down syndrome*, *Prog. Clin. Boil. Res.* 1995; 393: 123.
32. Aylward E.H., Li Q., Honeycutt N.A., Warren A.C., Pulsifer M.B., Barta P.E., Chan M.D., Smith P.D., Jerram M., Pearlson G.D.: *MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's syndrome with and without dementia*, *American Journal of Psychiatry* 1999; 156(4): 564.
33. Frangou S., Aylward E., Warren A., Sharma T., Barta P., Pearlson G.: *Small planum temporale volume in Down's syndrome: a volumetric MRI study*, *American Journal of Psychiatry* 1997; 154(10): 1424.
34. Wiśniewski K.E., Kida E., Brown T.: *Consequences of genetic abnormalities in Down's syndrome on brain structure and function* [w:] Rondal J.A., Perera J., Nadel L., Comblain A., editors. *Down's syndrome. Psychological, psychobiological, and socio – educational perspectives*, London: Whurr Publishers; 1996, 3
35. Chojińska A.M., Sadowska L., Bartosik B.: *Rozwój psychoruchowy z uwzględnieniem wzorców postawy i lokomocji u dzieci z zespołem Downa usprawnianych od urodzenia* [w:] *Postępy Rehabilitacji*, Supplement III PWN, Warszawa 2002. XVI, 49.
36. Pecyna M B, Sadowska L.: *Ocena psychofizjologiczna dzieci z zespołem Downa stymulowanych od urodzenia metodą odruchowej lokomocji*, *Zdrowie Publiczne* 2000, 60(6) 205.
37. Pilecki W, Sadowska L, Myslek M, Śliwiński Z.: *Efektywność wczesnej neurostymulacji rozwoju wg Wrocławskiego Modelu Usprawniania dzieci z zespołem Downa w świetle badań bioelektrycznych mózgu*, *Fizjoterapia Polska* 2002, 2 (2), 99.
38. Sadowska L., Pecyna M.B.: *Wczesna i późna neurostymulacja dzieci z zespołem Downa według Wrocławskiego Modelu Usprawniania (WMU) a poziom koncentracji uwagi*, *Fizjoterapia Polska*, 2001, 1 (1), 9.
39. Matuszek D., Sadowska L.: *Budowa somatyczna dzieci z zespołem Downa* [w:] *Patkiewicz J., red. Współczesna diagnostyka i rehabilitacja dziecka z zespołem Downa*. PTWK, Wrocław 1996, 35.
40. Sadowska L., Myslek M., Gruna-Ożarowska A.: *Rozwój somatyczny dzieci z zespołem Downa (ZD) leczonych kompleksowo w systemie ambulatoryjnym*, *Fizjoterapia Polska*, 2002, 2 (1), 21.

Ludwika Sadowska  
 ul. Hoene-Wrońskiego 13 c  
 50-376 Wrocław  
 tel . 071 3200606, 0692051337  
 rehroh@pediatria.am.wroc.pl

ludwikasadowska@neostrada.pl

|