wydawało się, że chorują na różne schorzenia, miałem przeczucie, że źródło ich zaburzeń jest takie samo. Diagnoza była czysto kliniczna, ponieważ pomimo przeprowadzenia badań laboratoryjnych, obrazowych, szeregu testów, które wtedy nie były tak rozwinięte jak dziś, nie byłem w stanie znaleźć naukowego dowodu na to, że wspomniana trójka dzieci choruje na tę samą chorobę. Wahałem się czy opisać swoje spostrzeżenia w dzienniku naukowym. Niedługo potem podczas wakacji we Włoszech natrafiłem w muzeum Castelvecchio w Weronie na obraz olejny zatytułowany *Chłopiec z Marionetką*. Roześmiana twarz chłopca oraz nierówny sposób poruszania się moich trzech pacjentów zainspirowały mnie do napisania artykułu o Dzieciach Marionetkach. Nie wszystkim rodzicom spodobała się ta nazwa, ale pozwoliła ona opisać trójkę dzieci jako grupę. Później nazwę zmieniono na zespół Angelmana. Artykuł został opublikowany w 1965 roku i wywołał pewne zainteresowanie, jednak wkrótce prawie o nim zapomniano. Aż do początku lat 80-tych."

W 1987 roku Ellen Magenis, lekarka z Centrum Naukowo-Medycznego w Oregonie zidentyfikowała grupę dzieci z mikrodelecjami chromosomu 15, których chorobę zdiagnozowano jako zespół Prader-Willi. Jednak dzieci te miały także napady padaczkowe i poważne opóźnienie rozwoju, cechy niewystępujące u chorych z tym zespołem. Wkrótce ustalono, że dzieci miały mikrodelecje na 15 chromosomie matczynym, a w zespole Prader-Willi delecja zawsze występowała na chromosomie ojcowskim. Było to ważne odkrycie, które pozwoliło później określić kilka mechanizmów powodujących ZA, opartych na uszkodzeniu genu zlokalizowanego na 15 chromosomie. Wnioski były następujące: ZA może być spowodowany przez dwie kopie ojcowskiego chromosomu 15 (1991) oraz naruszony obszar regulacyjny (the Imprinting Centre) (1993). W roku 1997, a więc 10 lat po rozpoznaniu delecji chromosomu, wyodrębniono gen ZA, czyli UBE3A. Dzięki temu odkryciu stworzono modele zwierzęce oraz rozpoczęto aktywne badania neurologiczne, które miały wyjaśnić w jaki sposób aberracje genu UBE3A doprowadzają do zaburzeń rozwoju układu nerwowego.
Podczas ostatnich 20 lat świadomość ZA na całym świecie znacznie wzrosła. W wielu krajach istnieją grupy wsparcia rodziców, powstały strony internetowe zakładane przez rodziny chorych oraz przez organizacje dostarczające medycznych informacji. Zespół Angelmana jest uznany za jeden z ważnych zespołów chorobowych powodujących upośledzenie neurologiczne, a większość pediatrów i neurologów ma choćby świadomość jego istnienia.

**JAK CZĘSTO WYSTĘPUJE ZA?**

Przypadki ZA zaobserwowano wśród zróżnicowanych grup rasowych na całym świecie. W Ameryce Północnej znaczna większość opisanych przypadków należy do rasy kaukaskiej (białej). Częstość występowania ZA nie jest znana, ale najlepsze dostępne dane pochodzą ze Szwecji, gdzie badano dzieci w wieku szkolnym, od 6 do 13 lat oraz z Danii, gdzie porównano liczbę zdiagnozowanych przypadków ZA wśród dzieci z liczbą 45 000 urodzeń na przestrzeni 8 lat.

Szwedzkie badania pokazały częstość występowania ZA jako1/12 000 [3], natomiast duńskie badania określiły minimalną częstość na 1/10 000 [4]. Wyniki badań są jednak oparte na szacunku, ponieważ diagnozę ZA przeprowadzano na stosunkowo niewielkiej liczbie dzieci na przestrzeni różnych okresów czasu.

W kilku innych badaniach próbowano określić liczbę chorych z ZA w grupach pacjentów, u których wykazano opóźnienie rozwoju. Wyniki były następujące: 0% [5], 1,3% [6], 1,4% [7] i 4,8% [8]. W badaniach przeprowadzonych przez Buckey'a i in. wykorzystano te wyniki i porównano z liczbą ludności w stanie Washington (używając danych ze spisu ludności z 1997 roku). Otrzymany wynik szacunkowy to 1/20 000, czyli zbliżony do liczby podawanej, choć nie udowodnionej wówczas metodologicznie, w artykule z 1992 roku. [9]

Najprawdopodobniej nie badano dotąd liczby noworodków, u których występuję ZA. Dane dotyczące częstości występowania ZA w całej populacji musiałyby uwzględnić przypuszczenie, że długość życia osób z ZA jest krótsza niż u ludzi zdrowych ze względu na poważne opóźnienie umysłowe i napady padaczkowe, jednak dotychczas nie przeprowadzono badań, które jednoznacznie dowiodłyby tę tezę. Nie ma również danych dotyczących liczby osób z niezdiagnozowanym ZA, choć można przypuszczać, że jest to znaczny procent chorych. Dlatego też, chcąc określić liczbę chorych żyjących w danym społeczeństwie, nie można po prostu podzielić szacunkowych danych dotyczących częstości występowania ZA przez liczbę całej populacji.

Na podstawie otrzymanych wyników, można jedynie ustalić, że częstość występowania ZA wśród dzieci i młodzieży waha się pomiędzy 1/10 000 a 1/20 000. W przypadku, gdy wymagana jest jedna liczba, zaleca się używanie proporcji 1/15 000. Dla prognozowania populacji można używać szacunków dotyczących wskaźnika urodzeń, na przykład jeśli

w danym regionie wskaźnik wynosi około 200 000 urodzeń w ciągu roku, można szacować, że rocznie urodzi się tam około 13 dzieci z ZA.

**KRYTERIA DIAGNOZY ZA**

Zespół Angelmana zwykle nie jest rozpoznawany we wczesnym okresie niemowlęcym, ponieważ problemy rozwojowe nie są wtedy zauważalne. Diagnoza następuje zazwyczaj pomiędzy drugim a piątym rokiem życia, kiedy charakterystyczne dla ZA zachowania i cechy stają się najbardziej wyraźnie. Rodzice mogą podejrzewać u dziecka ZA po zapoznaniu się z literaturą dotyczącą tej choroby lub gdy poznają inne dziecko z ZA. Dzieci z ZA mogą mieć stosunkowo duże usta i wysunięty język, czasami mają również wysuniętą szczękę. Większość dzieci z ZA ma też rysy twarzy zdrowych członków swojej rodziny, więc nie uważa się, że są „dysmorficzne". Zespół Angelmana jest schorzeniem klinicznym, jednak głównie ze względu na charakterystyczne zachowania i przebieg rozwoju. Wykaz cech rozwojowych i fizycznych został opublikowany dla ustalenia klinicznych kryteriów diagnozy; wykaz ten jest przedstawiony poniżej [10]. Nie wszystkie elementy są konieczne dla diagnozy a podejrzenie ZA następuje zazwyczaj po zaobserwowaniu charakterystycznych dla choroby zachowań.

**Cechy rozwojowe i fizyczne (z dokumentu określającego Zgodne Kryteria z 2005 roku).**

**Zawsze (100%)**

- Głębokie opóźnienie rozwojowe
- Zaburzenia ruchu i równowagi, zazwyczaj ataksja chodu i/lub drżenie kończyn.
- Zaburzenie ruchu może być łagodne, może nie objawiać się jako prawdziwa ataksja, ale jako pochylenie do przodu, niepewność chodu, nieporadność lub szybkie, szarpane ruchy
- Kombinacja zachowań takich jak: częsty śmiech/uśmiechanie się, przesadnie radosne zachowanie, pobudliwość emocjonalna, połączone z machaniem podniesioną ręką; nadpobudliwość ruchowa
- Upośledzenie mowy, nie wypowiadanie słów lub minimalne posługiwanie się słowami; umiejętności komunikacji receptywnej i niewerbalnej lepsze niż komunikacji werbalnej

**Często (częściej niż 80%)**

- Opóźniony, nieproporcjonalny wzrost obwodu głowy, zazwyczaj skutkujący małogłowiem (≤2 S.D. odchylenie standardowe normalnego obwodu głowy) do ukończenia 2 roku życia. Małogłowie jest znaczne u chorych z delecjami 15q11.2-q13
- Napady padaczkowe, które pojawiają się zazwyczaj przed 3 rokiem życia. Nasilenie napadów zazwyczaj obniża się z wiekiem, ale napady występują przez całe życie.
- Nieprawidłowe EEG, z charakterystycznym wzorem, jak wcześniej wspomniano w tekście. Nieprawidłowości w EEG mogą pojawić się w pierwszych dwóch latach życia, przed pojawieniem się innych objawów klinicznych, i często nie są związane z napadami.

**Powiązane (20 – 80%)**

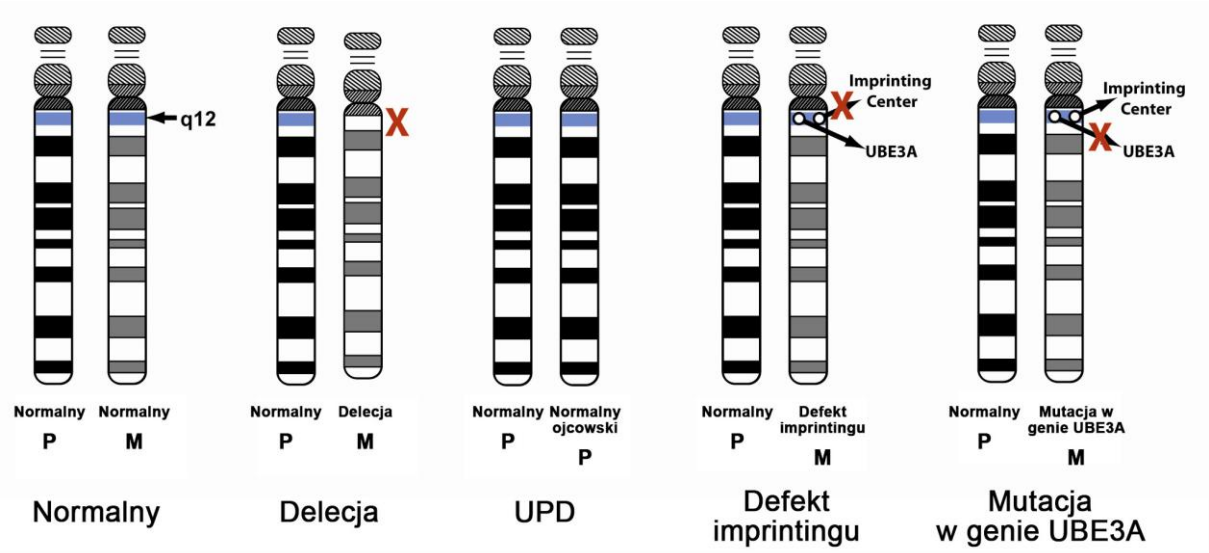
- Płaska potylica
- Bruzda potyliczna
- Wystający język
- Wysuwanie języka; zaburzenia ssania/połykania
- W okresie niemowlęcym problemy z karmieniem i/lub obniżone napięcie mięśniowe
- Progenia - nadmierne wysunięcie kości żuchwy
- Duże usta, szeroko rozstawione zęby
- Częste ślinienie się
- Nadmierne żucie, wkładanie przedmiotów do ust
- Zez
- Hipopigmentacja skóry, jasne włosy i oczy (w porównaniu z innymi członkami rodziny), zaobserwowane tylko w przypadku delecji
- Wzmożone odruchy ścięgniste głębokie
- Uniesione górne kończyny, szczególnie podczas poruszania się
- Szeroko rozstawione nogi podczas chodzenia, kostki skierowane do wewnątrz lub koślawe
- Zwiększona wrażliwość na ciepło
- Nieprawidłowy cykl snu i zmniejszona potrzeba snu

- Chęć zabawy w wodzie, fascynacja wodą; fascynacja przedmiotami o nierównej, pomarszczonej powierzchni, takimi jak niektóre rodzaje papieru czy plastiku
- Nieprawidłowe zachowania związane z jedzeniem
- Otyłość (u starszych dzieci)
- Skolioza
- Zaparcia

**GENETYKA**

**Mechanizmy genetyczne powodujące ZA**

W 1997 dowiedziono, że przyczyną ZA są mutacje w genie UBE3A zlokalizowanym w chromosomie 15. [11,12] Wszystkie znane mechanizmy powodujące ZA zakłócają, dezaktywują lub doprowadzają do braku tego genu na matczynym chromosomie 15. Istnieje kilka genetycznych „klas", lub inaczej mechanizmów, które mogą zakłócić działanie UBE3A i tym samym spowodować ZA. [13,14] Mechanizmy te są przedstawione na poniższej ilustracji.




Na ilustracji dla każdego mechanizmu przedstawiona jest para chromosomów 15, przy czym na lewo przedstawiona jest prawidłowa para chromosomów z prawidłowym_obszarem chromosomu q12. P = chromosom ojcowski, M = chromosom matczyny. ZA może być

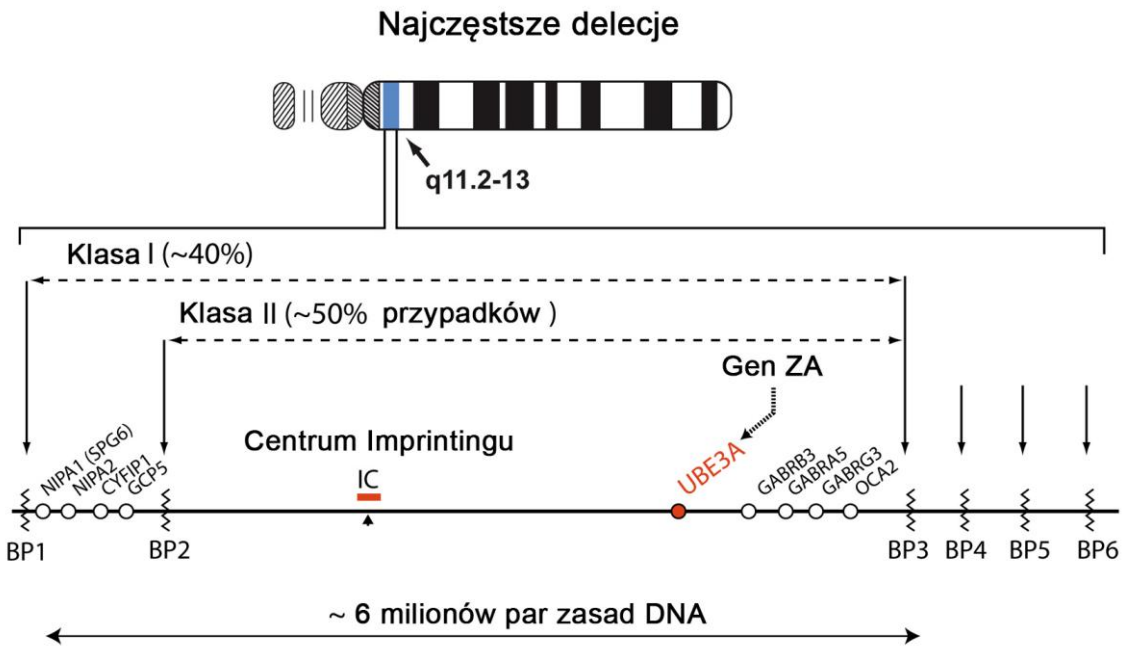
spowodowany znaczną delecją obszaru 15q12 na chromosomie matczynym (gdzie znajduje się aktywny gen UBE3A). ZA może być również spowodowany przekazanymi przez ojca dwoma ojcowskimi chromosomami; zjawisko to zostało opisane jako disomia uniparentalna (UPD). Kolejną przyczyną ZA, nazwaną defektem imprintingu (ID), jest obecność w chromosomie 15 odziedziczonym po matce ojcowskiego wzoru funkcjonowania genu, co wyłącza działalność genu UBE3A. IC - Centrum Imprintingu znajduje się w pewnej odległości od genu UBE3A, ale mimo to może regulować UBE3A poprzez skomplikowane mechanizmy, które są przedmiotem intensywnych badań. Kolejną przyczyną ZA jest mutacja w genie UBE3A na matczynym chromosomie 15.

| **Mechanizm** | **Częstotliwość (%)** |
|---|---|
| Delecja | ≈ 70 |
| UPD | 2-3 |
| Defekt imprintingu | 3-5 |
| Mutacja lub delecja UBE3A | 5-10 |
| Inne kombinacje/ustawienia chromosomu | 1-2 |
| Nieznane | 10-15 |

W tabeli pokazano częstość występowania każdego z wcześniej wymienionych mechanizmów, z zaznaczeniem, że u około 10-15% pacjentów z cechami ZA nie wykryto nieprawidłowości genetycznych. Nie wiadomo czy pacjenci ci zostali niewłaściwie zdiagnozowani czy mają wadę genetyczną, która powoduje ZA, a która nie została dotychczas zidentyfikowana.

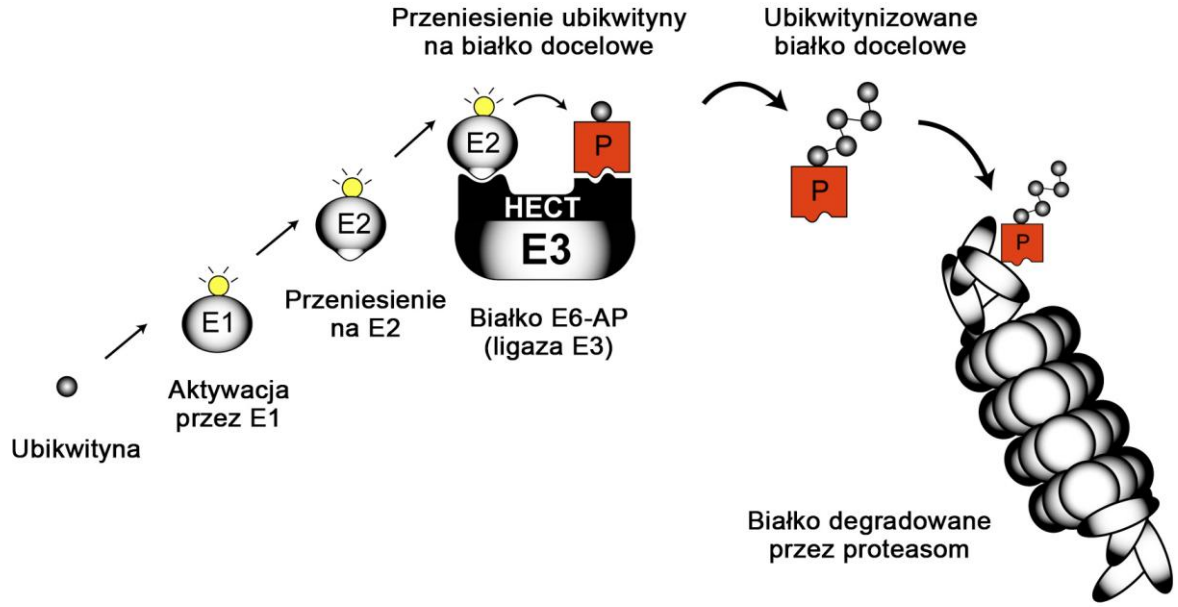
Najbardziej powszechnym mechanizmem powodującym ZA jest znaczna delecja chromosomu 15. Mechanizm ten jest przedstawiony na wykresie poniżej. Typowy obszar delecji jest duży i obejmuje około 6 milionów molekuł (par bazowych) DNA. Większość delecji rozpoczyna się w break point1 (BP1) i kończy w BP2 lub BP3 i nazywane są delecjami klasy I lub klasy II. Około 10 % delecji rozciąga się za BP3, na przykład do BP4. Nowe metody testów klinicznych, takie jak porównawcza hybrydyzacja genomowa

do mikromacierzy, umożliwiają rozróżnienie delecji klasy I od delecji klasy II. Jednak test FISH nie daje takiej możliwości. Wszystkie znaczne delecje usuwają UBE3A z chromosomu matczynego. Na wykresie widać, że przy delecjach usuwane są również inne geny (np. receptory GABA), ale to delecja UBE3A powoduje problemy związane z ZA.




Produktem genu UBE3A jest białko UBE3A (inna nazwa E6-AP), które jest istotnym elementem szlaku ubikwitynozależnej degradacji białek w proteasomie (przedstawionego poniżej). Szlak ten jest niezwykle istotny dla wszystkich komórek, szczególnie dla komórek nerwowych mózgu. W szlaku tym dochodzi do przyłączenia małego białka ubikwytyny do innych białek, co powoduje ich niszczenie. Ubikiwtyna jest małym białkiem, składa się z 76 aminokwasów, a jej dołączenie do innego białka inicjuje jego destrukcję. Jak to przedstawiono na poniższej rycinie, białka E1 oraz E2 aktywują ubikwitynę (żółta) i przenoszą ją na białko E3. Jest wiele podtypów białka E3, a białko UBE2A jest jednym z nich. UBE3A ma zdolność chemicznego przyłączania ubikwityny do białek docelowych (czerwone). Niezwykle ważne cechą budowy białka UBE3A jest domena HECT, będąca molekularną kieszenią, umożliwiającą zbliżenie się aktywnej ubikwityny do białka docelowego i ich chemiczne związanie. Niektóre białka docelowe dla UBE3A są znane, jednak

nie wiadomo dokładnie, które z nich są powiązane z nieprawidłowościami występującymi w zespole Angelmana. Wiadomo, iż UBE3A jest związana z funkcjonowaniem synaps.



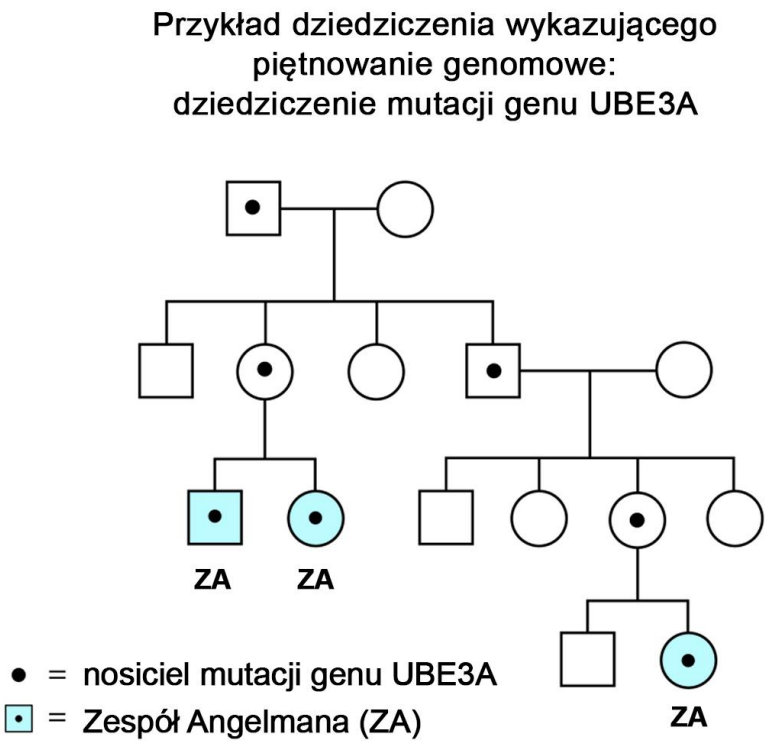

**UBE3A i piętno genomowe**

Gen UBE3A ulega imprintingowi, czyli piętnowaniu genomowemu w komórkach nerwowych mózgu. Oznacza to, że gen UBE3A, znajdujący się na chromosomie 15 odziedziczonym od ojca jest prawie całkowicie nieaktywny w wielu rejonach mózgu, podczas gdy gen odziedziczony od matki pozostaje w pełni funkcjonalny. Neurony mózgu działają prawidłowo nawet gdy posiadają tylko jedną aktywną kopię genu UBE3A. Delecje będące przyczyną zespołu Angelmana, dotyczą tylko chromosomu 15 pochodzenia matczynego. W związku z tym, że UBE3A jest aktywny tylko na chromosomie matczynym, delecje takie usuwają jedyną aktywną kopię tego genu. Utrata genów, które są aktywne na chromosomie 15 pochodzenia ojcowskiego, powoduje innych zespół zaburzeń rozwojowych – zespół Prader-Willi (PWS). W patogenezie PWS również uczestniczą geny ulegające imprintingowi, leżące blisko genu UBE3A, jednak sam wspomniany gen nie bierze udziału w patogenezie tego

zespołu. Zespoły AS i PWS stanowią dość unikalną parę zespołów, inne choroby genetyczne związane z piętnowaniem genomowym nie wykazują takiego efektu.

Zrozumienie terminu imprinting, czyli piętnowanie genomowe może nastręczać trudności. Aby geny ulegające piętnowaniu mogły być prawidłowo dziedziczone i aktywne na chromosomie, pochodzącym od właściwego jednego z dwójki rodziców (tak jak u osób zdrowych) musi istnieć mechanizm „czyszczenia" piętna genomowego. Przykładowo, gdy prawidłowy mężczyzna produkuje plemniki, niezależnie od tego, czy przekazuje chromosom 15 pochodzący od swojej matki, czy tez ojca, będzie on piętnowany jako „ojcowski", a co za tym idzie, gen UBE3A będzie nieaktywny. Odwrotne zjawisko zajdzie u kobiety, u której wszystkie komórki jajowe będą posiadały gen UBE3A w formie aktywnej. Geny piętnowane posiadają zdolność do wymazywania i ponownego nakładania piętna genomowego.

Poniższy rodowód przedstawia jak piętno genomowe może powodować ponowne występowanie potomstwa z zespołem Angelmana u dość odległych krewnych. Gdy mutacja w genie UBE3A dziedziczy się w rodzinie, osoby, które ją odziedziczyły mogą mieć zespół Angelmana, ale mogą też być całkowicie zdrowe. Odziedziczenie mutacji genu UBE3A od ojca (drugie pokolenie na rodowodzie) nie powoduje wykrywalnych efektów bezpośrednio u jego dzieci, gdyż ojciec przekazuje nieaktywny gen UBE3A. Obecność mutacji w tym genie u dzieci nie ma dla nich znaczenia, gdyż, każde z nich odziedziczyło prawidłowy chromosom 15 (zawierający prawidłowy aktywny gen UBE3A) od swojej matki. Jednak gdy córka (z pokolenia 2 na przedstawionym rodowodzie) przekaże mutację genu UBE3A swoim dzieciom, będą one miały Zespół Angelmana, gdyż jej dzieci otrzymają nieaktywny gen UBE3A od swojego ojca – nie posiadają więc one aktywnego genu UBE3A. Taki sam typ dziedziczenia może występować w rodzinach, w których doszło do defektu centrum imprintingu (patrz niżej).




Na szczęście większość pacjentów z Zespołem Angelmana nabywa tej choroby poprzez obecność niedziedzicznej, spontanicznej mutacji. Z tą sytuacją mamy do czynienia w przypadkach częstych, dużych delecji, w których piętnowanie w rodowodzie nie jest obserwowane.

**Mechanizm genetyczny i ciężkość objawów**

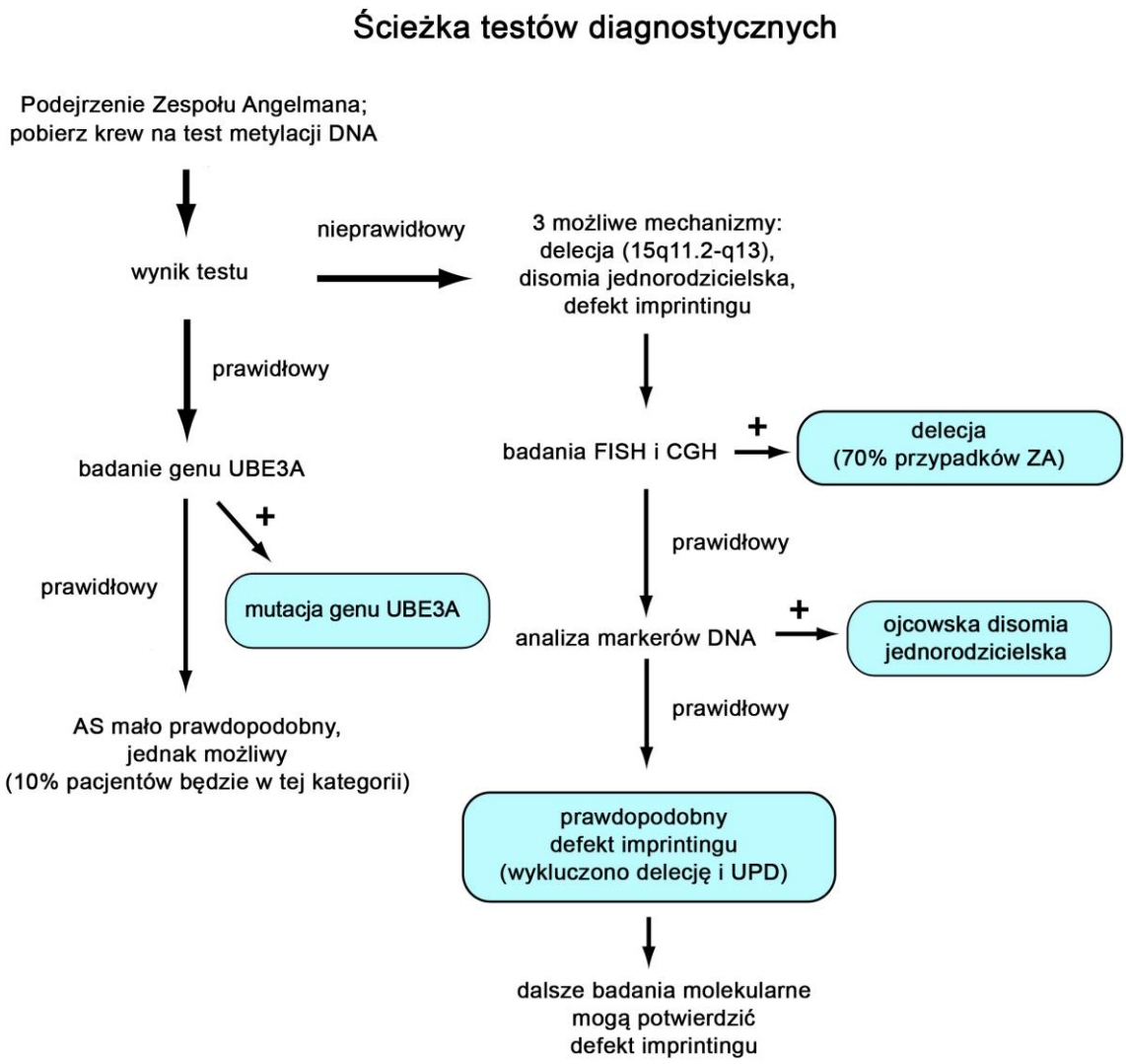
Najogólniej rzecz biorąc, wszystkie mechanizmy molekularne, powodujące zespół Angelmana prowadzą do dość jednolitego obrazu klinicznego, obejmującego niepełnosprawność intelektualną od ciężkiej po głęboką, charakterystyczne zaburzenia zachowania orazzahamowanie rozwoju mowy. Istnieją jednak pewnie odrębności, korelujące z określonym genotypem:

1. Delecje powodują najcięższą prezentację kliniczną, obejmującą małogłowie, napady padaczkowe, hipopigmentację, zaburzenia ruchowe (np. ataksję, obniżone napięcie mięśniowe, trudności w karmieniu) oraz zaburzenia poznawcze i rozwoju mowy
2. Disomie jednorodzicielskie oraz mutacje centrum imprintingu skutkują łagodniejszymi zaburzeniami rozwojowymi (np. mniej prawdopodobne jest

wystąpienie małogłowia), mniejszymi zaburzeniami ruchowymi i powodują mniejszą częstość (ale nie brak) padaczki

3. Defekty imprintingu wykazują tendencję do najlepszego rozwoju w zakresie zdolności intelektualnych, mowy oraz ruchu w stosunku do pozostałych podgrup. Najbardziej zaawansowany rozwój mowy występuje u pacjentów z defektem imprintingu występującego w mozaice z brakiem defektu (około 20% pacjentów). Osoby te mogą mieć zasób słów do 50-60 słów i używać prostych zdań.
4. Efekt mutacji genu UBE3A jest najczęściej pośredni między delecjami a defektami imprintingu, w zakresie występowania małogłowia, padaczki, zaburzeń motorycznych i rozwoju mowy. Niektóre osoby z mutacją w genie UBE3A wykazują szczególnie łagodny fenotyp, prawdopodobnie dlatego, że występująca u nich mutacja (a dokładniej jej pozycja w genie UBE3A) powoduje mniejsze zaburzenia funkcjonalne.

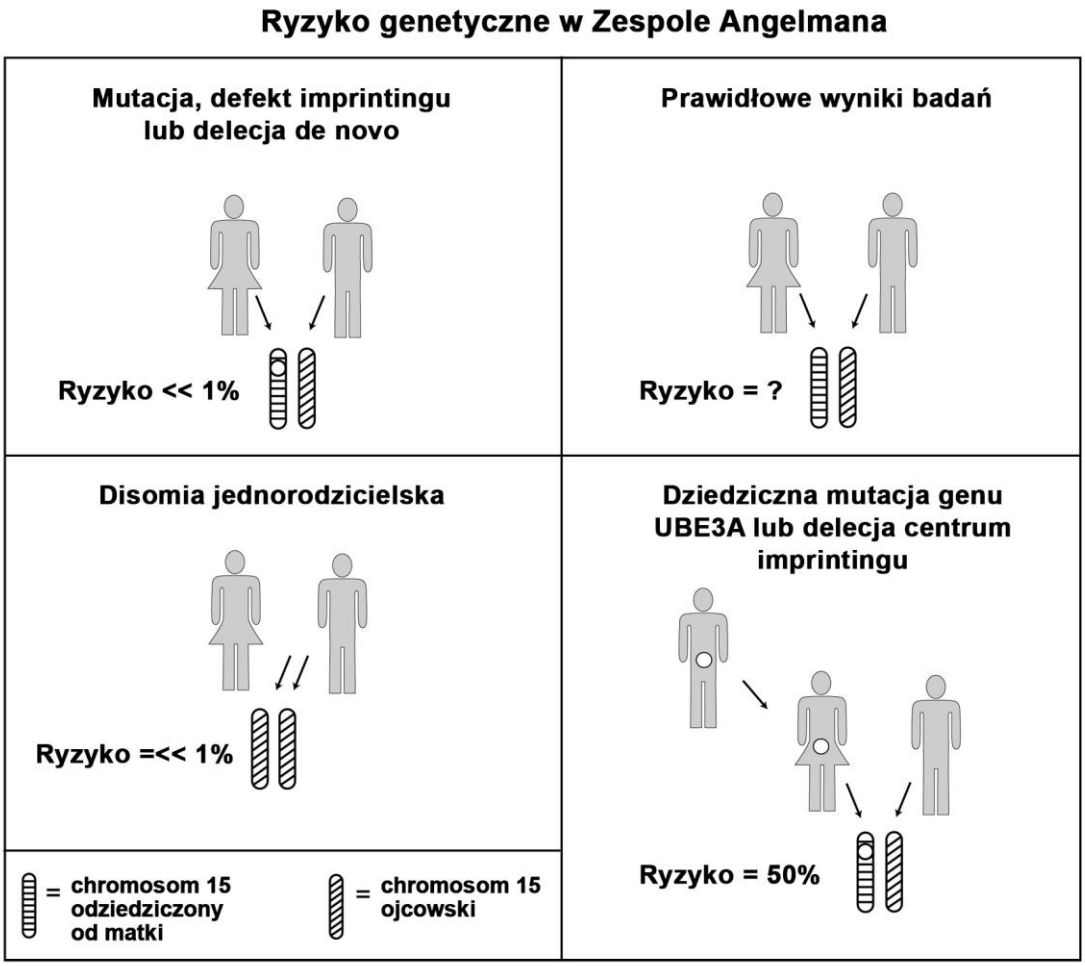
**Diagnostyka**




Diagnostyka laboratoryjna Zespołu Angelmana może być złożona. Schemat diagnostyki laboratoryjnej u osoby, u której podejrzewany jest ZA (rycina powyżej) w pierwszej kolejności obejmuje wykonanie testu metylacji regionu ZA/PWS. Test metylacji jest pozytywny w trzech przypadkach - dużych powszechnych delecji, disomii jednorodzicielskiej oraz defektach centrum imprintingu. Jeżeli test metylacji jest pozytywny, konieczne są dodatkowe badania, aby określić rodzaj defektu genetycznego. W takich sytuacjach zwykle rozpoczyna się od wykonania badania FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) celu identyfikacji częstych delecji w regionie 15q11.2-13 (istnieją również inne metody mogące potwierdzić tą delecję - np. Porównawcza hybrydyzacja genomowa CGH). Jeżeli test FISH

wykluczy delecję, kolejnym krokiem są dodatkowe badania z krwi rodziców, potwierdzające lub wykluczające UPD. Uważa się, że, jeżeli testy FISH oraz w kierunku UPD są prawidłowe, u pacjenta występuje defekt centrum imprintingu. Możliwe jest wykonanie dodatkowych badań, wykazujących delecję DNA w centrum imprintingu (jednak są one dostępne tylko w niewielkiej liczbie laboratoriów). Jeżeli test metylacji da prawidłowy (negatywny) wynik, można wykonywać badanie genu UBE3A celem wykazania mutacji.

**Poradnictwo genetyczne i ryzyko genetyczne**




Poniższe aspekty muszą być brane pod uwagę, podczas analizy ryzyka genetycznego w ZA. Z uwagi na stopień skomplikowania oceny ryzyka, wskazana jest porada genetyczna udzielona przez genetyka klinicznego.

1. Powszechna delecja chromosomowa. Ponad 98% delecji powstaje na skutek zjawisk losowych i nie są one dziedziczna; ryzyko ponownego pojawienia się ZA w tych

rodzinach nie przekracza 1%. Jednak 1 - 2% delecji powstaje na skutek dziedzicznych nieprawidłowości chromosomu 15 u matki, takich jak translokacja zrównoważona. Kolejna niewielka grupa (tylko kilka przypadków w dostępnej literaturze) obejmuje pacjentów z niewielką delecję, odziedziczoną od matki, obejmującą gen UBE3A. W tych przypadkach, ryzyko ponownego pojawienia się dziecka z ZA jest zwiększone i jest ono uzależnione od typu defektu. Badania cytogenetyczne u matki pozwalają na wykluczenie aberracji chromosomu 15.

2. Ojcowska disomia jednorodzicielska. Ponad 99% przypadków patUPD wynika z losowych zdarzeń genetycznych. Jeżeli u dziecka występuje ZA w wyniku patUPD, należy wykonać analizę cytogenetyczną u matki, celem wykluczenia translokacji robertsonowskiej oraz obecności chromosomu markerowego, które mogą być czynnikami predysponującymi (poprzez twierdzenie matczynych gamet nullisomicznych pod względem chromosomu 15 oraz postzygotyczną korekcję drogą disomii ojcowskiej)

3. Defekty centrum imprintingu (IC). Znane są dwa rodzaje defektów centrum imprintingu – delecyjny i niedelecyjny. Wydaje się, że defekty niedelecyjne nie są dziedziczne i wiążą się ryzykiem ponownego wystąpienia ZA w rodzinie < 1%. Większość delecji to delecje de novo (czyli nie odziedziczone od rodziców), ale istotna ich część występuje rodzinnie i gdy występują u matki przekładają się na 50% ryzyko ponownego pojawienia się ZA.

4. Mutacje genu UBE3A. Mutacje genu UBE3A mogą występować de novo (dotyczyć tylko chorego dziecka) i wiązać się z podwyższonym ryzykiem genetycznym lub być odziedziczone od matki, co wiąże się z 50% ryzykiem ZA dla rodzeństwa chorego dziecka.

5. Pacjenci bez znanego mechanizmu genetycznego (wykluczono wszystkie 4 wymienione powyżej mechanizmy). Dla par, których dzieci zostały zdiagnozowane jedynie na podstawie danych klinicznych, ale wykonane badania genetyczne dały prawidłowe wyniki, dokładne poradnictwa co do ryzyka nie jest możliwe do oszacowania. Wydaje się, że ryzyko genetyczne jest podwyższone, ale nie przekracza 10%.

6. Mozaikowatość germinalna. Termin ten oznacza zjawisko, gdy defekt genetyczny występuje jedynie w komórkach gonad (w przypadku matki – jajników), ale nie w innych komórkach ciała. Zjawisko to może wiązać się z mylnymi wynikami analizy genetycznej, gdy np. wyniki badań genetycznych u matki mogą być prawidłowe, a defekt jest obecny w linii komórek germinalnych jajnika. Na szczęście mozaikowatość germinalna jest zjawiskiem rzadkim, jednak była obserwowana zarówno w przypadku dużych delecji chromosomowych, defektów centrum imprintingu oraz mutacji genu UBE3A.

7. Dziedziczenie z piętnem rodzicielskim. Mutacje genu UBE3A oraz delecje centrum imprintingu mogą wykazywać dziedziczenie z piętnem genomowym gdy ojciec, będący nosicielem, może przekazać defekt swoim dzieciom, bez pojawienia się ZA u dzieci. Jednak gdy defekt przekazuje dziecku matka nosicielka, to bez względu na płeć dziecka, rozwinie ono ZA. Poniższy rodowód przedstawia dziedziczenie obciążone piętnowaniem genomowym. ZA występuje jedynie gdy defekt przekazuje matka (jak w przypadku dwójki rodzeństwa przedstawionych w lewej dolnej części rodowodu). Dodatkowo dziecko kuzynostwa również jest dotknięte ZA w wyniku piętnowania genomowego. Na poniższym rodowodzie, członkowie rodziny oznaczeni jasnoniebieskimi symbolami mają ZA, wszyscy inni są klinicznie zdrowi. Czarne kropki w symbolach reprezentują prawidłowych, asymptomatycznych nosicieli mutacji. Gdy mechanizm genetyczny prowadzący do ZA zostanie ustalony, badania genetyczne u członków rodziny pozwalają zidentyfikować nosicieli. Jak można się domyślać, w każdym takim przypadku wskazane jest poradnictwo genetyczne przeprowadzone przez genetyka klinicznego.

## KWESTIE ZWIĄZANE Z ZACHOWANIEM I ROZWOJEM

### Hiperaktywność

Hiperaktywność jest bardzo często występującą cechą przy ZA i jest opisywana jako nadpobudliwość motoryczna. Praktycznie większość małych dzieci z ZA jest nadpobudliwa ruchowo [28] niezależnie od płci. Niemowlęta i małe dzieci są niemal cały czas w ruchu,

wkładają ręce lub zabawki do ust, poruszają się od jednego przedmiotu do innego. Ciągły ruch może być przyczyną siniaków i otarć. U starszych dzieci zaobserwowano także chwytanie, szczypanie i gryzienie, aktywność ta może się wzmagać przy nadpobudliwości. Ciągle i konsekwentne poprawianie tego rodzaju zachowań pomaga zmniejszyć ich częstotliwość lub całkiem je wyeliminować.

U niemowląt czas skupienia uwagi jest zwykle krótki, a interakcje społeczne są utrudnione, ponieważ dziecko z ZA nie zwraca uwagi na mimikę i inne gesty. W dzieciństwie zdolności koncentracji mogą się poprawić, co jest często powiązane z rozwijającą się ciekawością. Umiejętność skupienia uwagi może być wystarczająca, aby zacząć uczyć dziecko języka opartego na znakach i innych sposobów komunikacji. Obserwacje młodych dorosłych ludzi z ZA pokazują, że hiperaktywność maleje z wiekiem. Większość dzieci z ZA nie otrzymuje leków hamujących nadpobudliwość ruchową, chociaż dla niektórych pacjentów taka terapia mogłaby być korzystna. Używanie środków uspokajających lub usypiających takich jak Risperidon (Risperdal) nie jest powszechnie zalecane, ale może okazać się użyteczne w niektórych przypadkach. U pacjentów z ZA występuje skłonność to przybierania na wadze (przy stosowaniu niektórych leków neuroleptycznych), a wspomniane leki mogą mieć także inne skutki uboczne. Jak dotąd nie przeprowadzono oficjalnych testów klinicznych badających skuteczność leków stymulujących i neuroleptycznych do leczenia hiperaktywności/ impulsywności pacjentów z ZA.

## Śmiech i radość

Przyczyna częstego śmiechu u pacjentów z ZA nie jest znana. Dzięki niedawnym postępom w neuroobrazowaniu możliwe stało się ustalenie korowych i podkorowych obszarów mózgu związanych ze śmiechem u ludzi zdrowych. Wyniki badań pokazują, że do ścieżki aktywacji humoru należą: części przedniego płata mózgowego, ważne dla procesów poznawczych, dodatkowe pole ruchowe kory mózgowej, ważne dla poruszania się, oraz jądro półleżące, związane z odczuwanie przyjemności. Dodatkowe pole ruchowe jest najbardziej zaangażowane w fizyczne aspekty humoru (śmiech i uśmiechanie się). Ostanie badania w dziedzinie neuroobrazowania pokazują, że zwiększona aktywacja w dodatkowym polu ruchowym jest skorelowana ze śmiechem [29,30], podobnie jak aktywacja obszaru grzbietowego przedniego zakrętu koła obręczy. Obydwa te obszary otrzymują dużą ilość

dopaminy z brzusznego prążkowia. Badania obrazowania pokazują także, że następujące struktury korowe są zaangażowane w śmiech i humor: skrzyżowanie skroniowo-potyliczne, zakręt skroniowy dolny/biegun skroniowy, dodatkowe pole ruchowe/obszar grzbietowy przedniego zakrętu koła obręczy, wszystkie w lewej półkuli. [31] Te same badania wskazują, że kilka struktur podkorowych także jest zaangażowanych w śmiech i humor; są to: jądro migdałowate, brzuszne prążkowie/jądro półleżące, pole brzuszne nakrywki, wzgórze i podwzgórze. Badanie sugeruje zatem, że lewa półkula odgrywa znaczącą rolę w ścieżce aktywacji humoru, a podkorowe struktury dopamingericzne są istotne dla humoru i śmiechu. Badania mózgu pacjentów z ZA, przeprowadzone za pomocą skanerów MRI i tomografii komputerowej, nie pokazały żadnych defektów, które wskazywałyby miejsca odpowiedzialne za nieprawidłowości wywoływania śmiechu. Niedawne badania mózgu pacjentów z ZA z delecją wykonane za pomocą neuroobrazowania pokazały pewne nieprawidłowości na ścieżce aktywacji humoru. U pacjentów z ZA zaobserwowano zmniejszenie obszaru jądra półleżącego oraz gałki bladej w lewej półkuli, a obydwa te obszary są powiązane z mechanizmem nagrody związanej ze śmiechem/humorem, jak również z motorycznym aspektem śmiechu. Obrazowanie tensora dyfuzji także pokazało nieprawidłowości (zmniejszona gęstość i koherencja włókna) w ścieżkach istoty białej w układzie limbicznym pacjentów z ZA, jak i w obszarach przedczołowych, a także różnice we włóknach zmierzających do i z torebki wewnętrznej, oddzielającej jądro ogoniaste i wzgórze od jądra soczewkowatego, które mogą odpowiadać za trudności w regulowaniu/kontrolowaniu śmiechu. Wyniki obrazowania z zastosowaniem transferu magnetyzacji (MTI) pokazują różnice we wzgórzu, które również mogą być przyczyną tych trudności [32]. Istnieje co prawda pewien rodzaj napadów powiązany ze śmiechem (padaczka czołowa), ale nie występuje on w ZA. Śmiech u pacjentów z ZA wydaje się być ekspresywnym działaniem motorycznym; śmiech, lub grymas twarzy wyglądający jak śmiech, towarzyszy większości reakcji na bodźce - fizyczne lub psychiczne. Dzieci z ZA odczuwają różne emocje, jednak pozorne poczucie szczęśliwości dominuje. Pierwszym dowodem tego charakterystycznego dla ZA zachowania jest ciągłe uśmiechanie się w towarzystwie innych osób w wieku 1-3 miesięcy. Dzieci wkrótce zaczynają chichotać, śmiać się na głos i ciągle się uśmiechać, co wydaje się być normalną reakcją na śmiech innych; dzieci te coraz mniej gaworzą. Z wiekiem u dzieci z ZA rozwijają się indywidualne, charakterystyczne dla ich osobowości, zachowania i mimika. U części z nich rozwija się bardzo wyrazisty śmiech, prawdziwe

paroksyzmy śmiechu, śmiech może udzielać się innym osobom; w jednym z badań „wybuchy śmiechu" odnotowano u 70% badanych [28]. U większości dzieci z ZA dominującą cechą jest wesoły wyraz twarzy i pogodne usposobienie. W rzadkich przypadkach pozornie pogodne zachowanie pojawia się sporadycznie, natomiast przeważa rozdrażnienie i nadpobudliwość; w zachowaniu dominuje wtedy płacz, wrzask, pisk, krzyk i krótkie gardłowe dźwięki.

**Upośledzenie umysłowe**

Możliwość badań nad rozwojem u chorych z ZA jest ograniczona ze względu na ich trudności w skupieniu uwagi, hiperaktywność, brak kontroli nad organami mowy i ruchu. Wyniki wskazują na głębokie upośledzenie funkcjonalne. Istnieje jednak możliwość, że zdolności kognitywne u chorych z ZA są lepiej rozwinięte niż wskazują wyniki badań rozwojowych. Mimo to, opóźnienie rozwoju może być określone jako głębokie i oficjalne badania psychometryczne wskazują, że pacjenci z ZA nie przekraczają poziomu rozwoju typowego dla dziecka pomiędzy 24 a 30 miesiącem życia. [33-35] Jednak u większości chorych dobrze rozwinięte są niewerbalne zdolności logicznego myślenia, większość dobrze radzi sobie też podczas niewerbalnych interakcji z innymi ludźmi.

Badania wskazują, że pacjenci z ZA spowodowanym delecją chromosomu cierpią na poważniejsze opóźnienie rozwojowe. [21,36] Poniżej przedstawiono wybrane wyniki obserwacji funkcjonowania społecznego starszych dzieci i dorosłych z ZA (na podstawie wyników przedstawionych przez Summersa i Pittmana). [37]

**Badania funkcjonowania społecznego pacjentów z ZA**

| Badania | Wyniki |
|---|---|
| Smith i in., 1996 [38]<br>Wiek pacjentów: 3-34 lata,<br>wszyscy badani z delecją | Wszyscy nastolatkowie i dorośli wymagali pomocy przy karmieniu, korzystaniu z toalety i ubieraniu się. |
| Moncla i in., 1999 [23]<br>Wiek: 15-36 lat; porównanie pacjentów z delecją i bez delecji | Znaczna większość pacjentów z delecją wymagała pomocy przy karmieniu, korzystaniu z toalety i ubieraniu się; większość pacjentów bez delecji nie wymagała pomocy przy ubieraniu i karmieniu. |
| Clayton-Smith, 2001 [39]<br>Dorośli w wieku 20-53 lat,<br>nie mieszkający w instytucjach;<br>82% z delecją | 85% potrafiło wykonać proste zadanie, takie jak trzymanie sztućców<br>50% pomagało przy rozbieraniu się<br>57% nie moczyło się podczas dnia (przy regularnym wysadzaniu na toaletę),<br>11% nie moczyło w nocy. |
| Sandanam i in., 1997 [40]<br>Dorośli w wieku 24-36 lat,<br>wszyscy mieszkający w instytucjach i wszyscy z delecjami | Wszyscy uzależnieni od pomocy przy codziennym funkcjonowaniu. |

Wielu młodych dorosłych z ZA uczy się reagować na dotyczące ich sygnały z otoczenia, wchodzą też w interakcje z innymi. Ze względu na swoje zainteresowanie innymi ludźmi, chorzy pokazują szeroki wachlarz uczuć i tworzą głębokie więzi z innymi ludźmi, przywiązują się do innych. Niektórzy chorzy biorą udział w zajęciach grupowych, uczestniczą w obowiązkach domowych i w czynnościach związanych z codziennym funkcjonowaniem. Tak jak większość ludzi zdrowych, pacjenci z ZA lubią oglądać telewizję, filmy, słuchać muzyki, sprawia im przyjemność aktywność fizyczna, chodzenie na plażę, itp. Jednak ze względu na duże zróżnicowanie w rozwoju, nie wszyscy chorzy są w stanie opanować powyższe umiejętności. Głębsze upośledzenie umysłowe i mniejsze zdolności koncentracji uwagi występują zazwyczaj u chorych z trudnymi do kontroli napadami i u chorych z głęboką ataksją i problemami z poruszaniem się. Na szczęście problemy te nie dotyczą większości dzieci z ZA. Co prawda nawet dzieci z lżejszym upośledzeniem mogą sprawiać wrażenie bardziej upośledzonych, ze względu na swą hiperaktywność i brak koncentracji we wczesnym dzieciństwie; dlatego często wydaje się, że ich jedynym scenariuszem na przyszłość jest głębokie upośledzenie. Prawdą jest natomiast, że bezpieczny i opiekuńczy dom rodzinny oraz

konsekwentne stymulacje dobrych i eliminowanie złych nawyków pomagają dziecku z ZA pokonać te problemy, i tym samym pomóc w jego rozwoju.

## Autyzm i cechy charakterystyczne dla autyzmu

Niektóre z cech charakterystycznych dla ZA (np. machanie rękami, zaburzenia języka ekspresyjnego) przypominają zachowania typowe dla autyzmu. Dlatego też należy zachować ostrożność przy diagnozowaniu autyzmu u chorych z ZA. Niektórzy pacjenci z ZA są nawet początkowo mylnie diagnozowani jako chorzy na autyzm, a nie na ZA. [41] Chorzy z ZA mogą w dzieciństwie i wczesnej młodości wykazywać cechy typowe dla autyzmu, jednak wraz z rozwojem umiejętności poznawczych i językowych, te cechy mogą zanikać.

Badania przeprowadzone pod kątem częstości występowania i natężenia cech autystycznych u chorych z ZA nie prowadzą do jednoznacznych wniosków. Część badań wskazuje na brak lub bardzo rzadkie występowanie cech autystycznych u chorych z ZA [42,43], natomiast inne badania pokazują, że pewien procent chorych z ZA wykazuje zachowania typowe dla autyzmu. [34,35,44] Pacjentów, u których występuje zarówno ZA jak i autyzm cechują: krótszy czas koncentracji wzroku, ograniczona komunikacja społeczna, używanie mniejszej liczby gestów, wykorzystywanie ciała innych osób jako narzędzia do komunikacji, mniejsze zaangażowanie i radość z interakcji z innymi, mniejsza liczba wokalizacji używanych dla komunikacji. [34,44]

Rozważając różnice w wynikach badań należy zauważyć, że natężenie cech charakterystycznych dla autyzmu u chorych z ZA jest zależne od molekularnych rodzajów ZA. Ostanie badania pokazują, że większe natężenie cech typowych dla autyzmu występuje u chorych z delecją pierwotną, szczególnie u dzieci z większą delecją Klasy I [45] [46]. Najnowsze badania wskazują, że różnice w natężeniu cech autystycznych pomiędzy chorymi z ZA z różnymi rodzajami delecji nie wpływają na ich rozwój poznawczy (tzn. dzieci z większym natężeniem cech autystycznych niekoniecznie gorzej funkcjonują).

Podsumowując, badania wskazują, że duże nasilenie cech typowych dla autyzmu dotyka niewielkiej liczby chorych na ZA, a natężenie tych cech jest większe u chorych z dużą delecją i określonym fenotypem zachowania (u chorych bardziej wycofanych, powściągliwych w swym zachowaniu). Jeden lub więcej z czterech genów (NIPA1, NIPA2, CYFIP1, GCP5), których brakuje przy delecji Klasy I, a które są obecne przy delecji Klasy II, może być

odpowiedzialny za rozwój umiejętności społecznych i symptomów związanych z autyzmem. Dla tej niewielkiej liczby pacjentów z ZA, którzy chorują również na autyzm pomocne mogą okazać się terapie takie jak Analiza Behawioralna Stosowana (ABA – applied behavioral analysis).

Powtarzalne zachowania (np. niewłaściwe używanie zabawek), szczególne potrzeby sensoryczne (lizanie/wkładani do ust, wąchanie przedmiotów), określone ruchy motoryczne (kołysanie się, machanie rękami) są typowe dla wszystkich chorych z ZA, niezależnie od tego, czy chorują również na autyzm [34,44,47] Faktem jest też, że u niektórych chorych z ZA można zaobserwować pewne natręctwa, rytuały (np. magazynowanie, ukrywanie jedzenia lub przedmiotów, okresowe preferencje jedzeniowe) i powtarzalne zainteresowania/zabawy określonymi przedmiotami. [48] Zachowania te, które obserwuje się głównie u chorych starszych i/lub lepiej funkcjonujących, są również typowe dla zespołu Prader-Willi. Stopień natężenia tych cech wśród chorych z różnymi mechanizmami genetycznymi ZA nie został jeszcze zbadany. Zachowania te mogą być również reakcją na terapie farmakologiczne, ale kwestia ta nie została jeszcze zbadana w testach klinicznych.

## Mowa i język

Wydaje się, że niektóre z dzieci z ZA rozumieją na tyle dużo, że same mogłyby mówić, jednak nawet te najlepiej funkcjonujące nie rozwijają zdolności rozmowy. Clayton-Smith [49] zauważyła, że kilkoro z badanych przez nią chorych z ZA mówiło 1-3 słów; w grupie 47 chorych z ZA badanych przez Buntinxa i in. [28] 39% wypowiadało do 4 słów, ale nie ustalono, czy słowa te były wypowiadane ze zrozumieniem znaczenia. Dzieci z ZA spowodowanym disomią uniparentalna (UPD) mogą wykazywać lepiej rozwinięte zdolności kognitywne i werbalne, czasami mogą wypowiadać od 10 do 20 słów, choć wymowa tych słów może być niedokładna. [18] Udowodniono również, że niektórzy chorzy na ZA z defektem imprintingu potrafią używać dużej liczby słów (do 50 czy 60), a pewna grupa posługuje się nawet prostymi zdaniami. [25]

Zaburzenie mowy przebiega u chorych z ZA w podobny sposób. Niemowlęta płaczą rzadziej niż dzieci zdrowe i mniej gaworzą. Około 10-18 miesiąca mogą wypowiadać pojedyncze słowo, takie jak „mama”, ale używają go rzadko i przypadkowo – bez zrozumienia znaczenia. Około 2-3 roku życia widoczne jest opóźnienie rozwoju mowy, choć zaburzenie komunikacji

werbalnej nadal może pozostać niezauważone; dzieci z ZA mogą mniej płakać i rzadziej wokalizować. Po ukończeniu 3 roku życia, lepiej funkcjonujące dzieci z ZA mogą inicjować pewien rodzaj niewerbalnego języka i używać gestów, które kompensują braki języka ekspresyjnego. Niektóre z dzieci wskazują na części ciała i pokazują niektóre ze swych potrzeb używając prostych gestów, ale o wiele lepiej radzą sobie ze zrozumieniem i wykonywaniem poleceń. Inne dzieci, szczególnie te z ciężkimi napadami czy bardzo rozwiniętą hiperaktywnością nie są w stanie skupić się na tyle długo, aby osiągnąć pierwszy etap komunikacji, taki jak utrzymanie kontaktu wzrokowego. Zdolność niewerbalnej komunikacji jest znacznie zróżnicowana wśród dzieci z ZA, te najbardziej zaawansowane w rozwoju potrafią nauczyć się elementów języka migowego oraz mogą posługiwać się pomocami w komunikacji takimi jak tablice z rysunkami czy urządzenia elektroniczne. Więcej szczegółów dotyczących języka, komunikacji i metod terapii znajduje się w rozdziale Komunikacja.

## Komunikacja

Wszystkie dzieci z ZA potrafią się komunikować, w bardziej lub mniej skuteczny sposób. [50,51] Próby komunikacji występują często i są związane z ogólną potrzebą interakcji społecznej, która jest stosunkowo dobrze rozwinięta u chorych z ZA. Kiedy dzieci nie są w stanie skutecznie się komunikować, uciekają się do zachowań trudnych, takich jak ciągnięcie za włosy, popychanie, gryzienie; wszystko po to, aby okazać swoje żądania, potrzeby i uczucia. Ważne jest, aby zdawać sobie sprawę, że znaczna większość tych zachowań to próby komunikacji, które pojawiają się, ponieważ chorzy nie mają dostępu do bardziej konwencjonalnych i akceptowanych społecznie metod wyrażania siebie.[52] Można się spodziewać, że zachowania te będą zanikać, gdy chorzy nauczą się alternatywnych sposobów przekazywania swych intencji, na przykład gestów czy innych metod Alternatywnej i Wspomagających Komunikacji (ang. AAC – Augmentative and Alternative Communication). Dzieci nie będą krzyczeć, gdy nauczą się, że naciśnięcie przycisku na urządzeniu do komunikacji przynosi ten sam skutek (np. przyciągnięcie uwagi nauczyciela) w bardziej skuteczny i nie wymagający wysiłku sposób. Problemy z zachowaniem dzieci z ZA często nie wynikają z ich wewnętrznych ograniczeń lecz z braku skutecznych i właściwych metod komunikacji, które mogliby dostarczyć im opiekunowie.

Należy jednak zauważyć, że u wszystkich chorych z ZA występuje pewien rodzaj trudności w komunikacji, co skutkuje problemami w edukacji i codziennym funkcjonowaniu. Dlatego też komunikacja powinna być najważniejszym elementem wszystkich programów szkoleniowych. Umiejętność komunikowania się jest niezbędna, jeśli dziecko ma mieć dostęp do ogólnego czy specjalnego kształcenia i jeśli ma aktywnie uczestniczyć w codziennych czynnościach. Każdy rodzaj aktywności, taki jak: wychowanie fizyczne, czytanie, pisanie (np. poprzez rysowanie linii), zajęcia plastyczne, muzyczne, zdobywanie wiedzy o świecie czy zjedzenie posiłku, wymaga innego rodzaju komunikacji; chorzy na ZA muszą mieć zapewnioną możliwość tej komunikacji, aby w pełni w zajęciach uczestniczyć. Dlatego każdy z nauczycieli powinien korzystać z pomocy logopedy. Taka współpraca daje możliwość rozwiązania problemów związanych z komunikacją i opracowania strategii porozumiewania się, aby dzieci aktywnie uczestniczyły w zajęciach.

Największe problemy z komunikacją występują u chorych z dużymi delecjami. Gdy ZA związany jest z innym mechanizmem genetycznym, takim jak UPD czy ID, chorzy wykazują lepsze umiejętności komunikacji, zarówno ekspresywnej jak i odbiorczej, i tym samym lepsze możliwości rozwoju w zakresie języka i komunikacji.[53] Bez względu na rodzaj mechanizmu genetycznego leżącego u podłoża choroby, dzieci z ZA najczęściej nie potrafią nauczyć się używać mowy jako głównego środka komunikacji. Działania mające poprawić mowę mogą być jednak zalecane w niektórych przypadkach, szczególnie u chorych z wadami innymi niż znaczne delecje, jako że niektóre dzieci mogą opanować niewielki zasób słownictwa czy nawet całych fraz językowych [52,53]. Motoryczne terapie mowy przeprowadzone u innych chorych z ZA przyniosły minimalne skutki w zakresie poprawy mowy. Nie ma aktualnych badań, które dokumentowałyby skuteczność i celowość motorycznych terapii mowy u dzieci z ZA.

Za względu na niewielkie prawdopodobieństwo rozwoju mowy, chorzy z ZA potrzebują innych środków wyrażania siebie. Alternatywna i Wspomagająca Komunikacja (AAC) obejmuje wiele rodzajów komunikacji, może opierać się na metodach niewspomaganych (np. gestach, znakach) lub wspomaganych (np. z użyciem tablic do komunikacji czy urządzeń generujących mowę – ang. SGD, speech generating devices). Nie istnieje jeden system alternatywnej komunikacji, który byłby odpowiedni dla wszystkich chorych z ZA; metoda, która wydaje się być idealna dla jednego chorego, może działać tylko w ograniczonym stopniu dla innych.

Dzieci z ZA zazwyczaj same wybierają gesty jako najlepszy sposób komunikowania się. [50] Większość z tych gestów, szczególnie na początku ich używania, polega na fizycznym kontakcie z ludźmi lub przedmiotami. Przykładem może być ciągnięcie rodzica za rękę w stronę przedmiotu, które dziecko chciałoby dostać, a które jest poza jego zasięgiem, lub odpychanie przedmiotu, który jest dziecku podawany, a którego ono nie chce. Inne gesty, nie wymagające dotyku, pojawiają się później i są przykładem bardziej abstrakcyjnego sposobu komunikacji. Przykładem będzie tu wyciąganie rąk w prośbie o podniesienie czy wskazywanie na przedmiot, którego dziecko nie może dosięgnąć. Znaczna większość chorych z ZA używa pewnego zasobu naturalnych gestów, które pomagają im w codziennym funkcjonowaniu, szczególnie gdy komunikują się z osobami dobrze znanymi. Te naturalne gesty mogą być modyfikowane dla bardziej precyzyjnego i skutecznego wyrażania większej ilości znaczeń przy użyciu systemu Rozszerzonych / Udoskonalonych Gestów Naturalnych (ang. ENGs, Enhanced Natural Gestures). [51]

W związku z naturalną skłonnością chorych z ZA do używania gestów, terapie komunikacyjne często polegają na nauczaniu języka migowego. Chorzy mogą nauczyć się od kilku do ponad stu znaków, różnice zależą od mechanizmu genetycznego odpowiedzialnego za ZA, jednak trudności motoryczne często powodują, że chorzy modyfikują lub zniekształcają nauczone znaki. Dlatego gesty chorego mogą okazać się niezrozumiałe dla osób nie znających języka migowego. Nawet ci, którzy język migowy znają, ale nie poznali wersji zmodyfikowanej przez danego chorego, mogą mieć trudności z interakcją. Dlatego system rozszerzonych gestów naturalnych (ENGs), który z definicji jest zrozumiały zarówno dla osób znających jego zasady jak i dla tych, którzy spotykają się z nim po raz pierwszy, może okazać się najlepszą formą komunikacji. [51]

Większość chorych z ZA uzupełnia swój zasób gestów/znaków jednym lub kilkoma metodami komunikacji wspomaganej. [50] Chorzy mogą używać systemów o niezwykle zróżnicowanych stopniach skomplikowania – mogą dotykać wybranego przedmiotu, aby wyrazić swoją prośbę, mogą wybierać jedną z kilku fotografii i w ten sposób domagać się przedstawionej na zdjęciu czynności, mogą też używać skomplikowanego systemu elektronicznego, który wyświetla kilkadziesiąt obrazków, zdjęć, rysunków, słów i/lub innych symboli pomocnych w codziennej komunikacji. Istnieje wiele urządzeń do komunikacji, wybór tego właściwego dla danego chorego wymaga kompleksowego badania przez wykwalifikowanego specjalistę. Niezbędne jest dopasowanie indywidualnych umiejętności, możliwości oraz obecnych

i przyszłych potrzeb chorego do dostępnych metod alternatywnej komunikacji. Proces ten nazywany jest feature matching, czyli dopasowanie cech.

Jak wcześniej wspomniano, większość dzieci z ZA, szczególnie tych z delecjami, nie nabywa umiejętności mówienia. Wielu rodziców zgłasza, że ich dziecko we wczesnym dzieciństwie wypowiadało słowa takie jak „mama" czy „jeszcze", ale z czasem przestało ich używać. Trudności z mówieniem są skutkiem kilku czynników, takich jak: zaburzenia zdolności motorycznych, np. obniżone napięcie mięśniowe w jamie ustnej, anomalie w budowie ciała, np. wystający język, niepełnosprawność intelektualna i możliwa apraksja. W większości przypadków próby nauczenia mowy dzieci z delecjami przyniosły marginalne efekty. Dzieci z innym podłożem genetycznym Zespołu Angelmana osiągnęły tylko niewiele lepsze wyniki. Jak dotąd nie przeprowadzono badań z chorymi na ZA dotyczących wpływu Alternatywnej i Wspomagającej Komunikacji (ang. AAC) na rozwój mowy, ale badania przeprowadzone z innymi chorymi wyraźnie wskazują, że AAC nie osłabia rozwoju mowy. Wprost przeciwnie, wprowadzenie AAC zazwyczaj ułatwia jej rozwój. Jest zatem niezwykle ważne, aby wprowadzić metody Alternatywnej i Wspomagającej Komunikacji najwcześniej jak to możliwe, razem z innymi terapiami.

Niejedno badanie pokazuje, że chorzy z ZA lepiej radzą sobie ze zrozumieniem języka niż z jego wypowiadaniem [50,54], np. wielu chorych rozumie proste polecenia i zdania, mimo, że nie potrafią ich sami wypowiedzieć. Jednak badania nie są w tej kwestii zgodne, nie określają też dokładnie różnic między rozumieniem a wypowiadaniem języka przez chorych z ZA. [55] Analizy języka ekspresyjnego pokazują, że chorzy z ZA najczęściej używają języka do wyrażanie prośby o przedmiot lub czynność i/lub do wyrażania odmowy (tzw. język *mand*). Przykłady użycia języka do nazywania/opisywania czy powtarzania/naśladowania są rzadkie. [33] Trudności chorych z naśladowaniem wskazują, że należy ostrożnie korzystać z tej metody przy nauczaniu komunikacji i powiązanych z nią umiejętności.

Wszyscy chorzy z ZA mają problemy z komunikacją, jednak skala tych problemów znacznie różni się wśród chorych z tym samym i z różnym mechanizmem genetycznym choroby. Dlatego ważne jest, aby utrzymywać wobec chorego wysokie oczekiwania i dawać mu jak najwięcej okazji do komunikowania się. Umiejętności komunikacyjne należy rozwijać przez wczesne i długotrwałe terapie, również te prowadzone przez specjalistów w zakresie Alternatywnej i Wspomagającej Komunikacji. Celem takich terapii powinno być umożliwienie

choremu skutecznego komunikowania się z różnymi osobami w różnych, naturalnych dla niego, okolicznościach. Nie wystarczy, że dziecko z ZA porozumiewa się ze swoim logopedą w jego gabinecie. Ważniejsze jest, aby potrafiło użyć tych samych umiejętności do porozumiewania się z nauczycielami i rówieśnikami w klasie czy na placu zabaw.

Komunikacji najlepiej uczyć poprzez połączenie terapii i konsultacji. Bezpośredniej terapii zawsze powinny towarzyszyć systematycznie przeprowadzane próby, które sprawdzałyby czy umiejętności nauczone podczas terapii są stosowane w innych okolicznościach. Dla przykładu – logopeda pracuje z chorym nad zachowaniem kolejności podczas grupowego wykonywania czynności. Oprócz bezpośredniej pracy z chorym, logopeda powinien poprosić nauczyciela, aby ten monitorował czy chory wykorzystuje daną umiejętność w codziennym funkcjonowaniu, np. czy uczeń czeka na swoją kolej przy podchodzeniu do tablicy? Czy czeka na swoją kolej, gdy dzieci podają sobie przedmiot siedząc w kole? Czy czeka na swoją kolej w kolejce na szkolnej stołówce? Innym przykładem może być uczenie chorego odmawiania niechcianych przedmiotów przez ich lekkie odepchnięcie. I znowu, logopeda powinien współpracować z nauczycielem i innymi opiekunami chorego, aby wspólnie ustalić powody i sytuacje, kiedy uczeń może użyć tej umiejętności w naturalny sposób, a także aby monitorować jego zachowanie w tych sytuacjach. Na przykład, w czasie zajęć plastycznych uczeń może patrzeć i wyciągać rękę w kierunku jednej z kredek, których nie może dosięgnąć. Kolega z klasy może być poproszony o padanie choremu innej kredki, stwarzając tym samym okazję do odepchnięcia niechcianej kredki i powtórzenie prośby. (W rozdziale „Edukacja” znajduje się więcej przykładów i wskazówek, w jaki sposób komunikacja i inne umiejętności mogą być uwzględnione w programie nauczania i w czasie codziennej rutyny szkolnej).

Podsumowując, tylko dzięki współpracy logopedów, rodziców, nauczycieli, rówieśników, pracodawców i innych osób przebywających z chorym, możliwe jest osiągnięcie przez niego jak najpełniejszego rozwoju zdolności komunikacji funkcjonalnej, dzięki czemu będzie mógł aktywnie uczestniczyć w życiu różnych społeczności. Dzieci z ZA powinny znać różne metody komunikacji, a także wiedzieć której z nich powinny użyć zależnie od sytuacji. Terapeuci powinni zrozumieć, że komunikacja nie może ograniczać się do czasu spędzonego w ich gabinecie, ale powinna być ćwiczona w ciągu całego dnia. Kwestie takie jak „członkostwo”, „uczestnictwo” czy „włączanie” powinny pełnić nadrzędną rolę przy próbach wzmacniania

umiejętności komunikacji. Tylko dzięki komunikacji z innymi chorzy mogą zdobywać znajomych i przyjaciół, którzy będą dla nich wsparciem przez całe życie.

## Zaburzenia snu

Zmniejszona potrzeba snu i nieprawidłowy cykl snu są zaburzeniami typowymi dla ZA, co potwierdzają zarówno badania jak i rodzice chorych. [47, 56, 57] Opisano przypadek dziecka z ZA z nieprawidłowym cyklem snu, któremu pomogła terapia behawioralna. [58] Niektórym dzieciom pomaga podanie małej dawki melatoniny godzinę przed pójściem spać, nie należy jednak podawać melatoniny jeśli dziecko obudzi się w nocy. [59] Jeśli bezsenność chorego z ZA poważnie zakłóca rytm życia domowego, pomocne może okazać się podawanie środków uspokajających.. W niektórych domach dla bezpieczeństwa buduje się zamykane sypialnie, aby poradzić sobie z nocną aktywnością chorego. Jednak wiele niemowląt i dzieci z ZA sypia całkiem dobrze i nie potrzebuje żadnych leków związanych ze snem.

## Seksualność

Chorzy z ZA mogą osiągać dojrzałość płciową około 1-3 lat później niż ich zdrowi rówieśnicy; następuje ona wraz z normalnym rozwojem drugorzędnych cech płciowych. Po osiągnięciu dojrzałości płciowej kobiety z ZA są płodne, odnotowano przypadki ciąży. [60]. Tak jak u ludzi zdrowych, dojrzewanie płciowe jest ważnym okresem w życiu chorych z ZA. Warto pamiętać, że rozwój płciowy następuje u chorych z ZA, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, w stosunkowo prawidłowy sposób jeśli chodzi o fizjologię. Dlatego należy mieć na uwadze kwestie takie jak: groźba wykorzystywania seksualnego chorych, masturbacja, antykoncepcja, dostęp do opieki ginekologicznej.

Edukacja seksualna chorych dzieci jest ważna, choć niewątpliwie trudna. Poruszane kwestie mogą dotyczyć: części ciała, w tym części intymnych, różnic między dziewczynkami i chłopcami, wyjaśnienia „skąd się biorą dzieci", zachowań akceptowanych w społeczeństwie; należy też wyjaśnić i często wzmacniać pojęcie granic w związkach międzyludzkich. Ludzie niepełnosprawni są narażeni na zwiększone ryzyko wykorzystywania i napastowania seksualnego, dlatego rodzice chorych powinni być wyczuleni na te problemy, aby skutecznie im zapobiegać. Szczególnie problematyczna może okazać się kwestia

ustanawiania granic, jako że większość chorych z ZA to ludzie otwarci, którzy mają potrzebę bliskości i lubią się przytulać.

Miesiączkowanie może mieć wpływ na napady padaczkowe, dlatego niektórym kobietom z ZA należy na nowo dobrać leki na padaczkę.

W niektórych sytuacjach ważne jest zastosowanie antykoncepcji. Dla kobiet z ZA stosuje się te same metody, co dla kobiet zdrowych, np. doustne środki antykoncepcyjne czy zastrzyki z samego progesteronu. Dotychczas nie odnotowano przypadku zapłodnienia kobiety przez mężczyznę z ZA, choć teoretycznie jest to możliwe.

Opieka ginekologiczna kobiet z ZA powinna rozpocząć się do 21 roku życia i obejmować badanie piersi i narządów miednicy. Jeśli badanie narządów miednicy nie jest możliwe, można zastosować badanie ultradźwiękami. Zachowanie higieny przy miesiączkowaniu może okazać się problematyczne, dlatego w edukacji chorych należy zwrócić szczególną uwagę na rozpoznawanie i nazywanie części ciała, zabiegi higieniczne, takie jak mycie rąk; wszystko to wyjaśnione w jak najbardziej prosty i przejrzysty sposób ze względu na zaburzenia funkcji poznawczych u chorych z ZA.

## KWESTIE MEDYCZNE

### Napady padaczkowe

Napady odnotowano u 90% chorych, jednak wartość ta może być przeszacowana, ponieważ raporty medyczne bazują najczęściej na cięższych przypadkach. Mniej niż 25% chorych ma napady przed 12 miesiącem życia. U większości napady zaczynają się przed 3 rokiem życia, ale mogą też pojawić się u starszych dzieci czy nastolatków. Napady mogą być różnego rodzaju (tj. poważne napady ruchowe, z różnym nasileniem drgawek, oraz napady mające formę krótkich okresów nieświadomości, kiedy chory „wyłącza się", nie nawiązuje kontaktu z otoczeniem) i wymaga zastosowania różnych leków przeciwdrgawkowych. Napady mogą być trudne do rozpoznania lub odróżnienia od typowego dla dzieci z ZA drżenia, nadpobudliwości ruchowej i innych zaburzeń. EEG wykazuje zazwyczaj większe nieprawidłowości niż wskazywałyby obserwacje kliniczne, i może sugerować napady, które w rzeczywistości nie występują. [36, 61, 62]

Nie stwierdzono jednoznacznie, który lek ma najlepsze działanie przeciwpadaczkowe; w Ameryce Północnej najczęściej stosowane są: kwas walproinowy (Depakote), topiramat (Topamax), lamotrygina (Lamictal), levatiracetam (Keppra) i klonazepam (Klonopin). Rzadziej używane są: karbamazepina (Tegretol), ethosuximide (Zarontin), fenytoina (Dilantin), fenobarbital, ACTH. Vigabatrin (Sabril), inhibitor matabolizmu GAMA, nie powinien być stosowany. [63] Zalecane jest stosowanie jednego leku.U dzieci z trudnymi do kontrolowania napadami padaczkowymi pomocna może okazać się dieta ketogenna. Istnieje groźba podawania dzieciom z ZA zbyt wielu leków, ponieważ ich zaburzenia ruchu i braki koncentracji mogą być mylnie diagnozowane jako napady padaczkowe, oraz ponieważ nieprawidłowości w EEG mogą utrzymywać się nawet wtedy, gdy napady są kontrolowane.

**Budowa centralnego systemu nerwowego**

Uważa się, że chorzy z ZA mają prawidłowe wyniki obrazowania, a odnotowane nieprawidłowości mogą być przypadkowe. Jeśli jednak zmiany w rezonansie magnetycznym czy tomografii komputerowej są wykryte, są to najczęściej: niewielki zanik kory (tj. niewielkie zmniejszenie grubości kory) i/lub niewiele zmniejszona mielinizacja (tzn. w bardziej centralnych częściach mózgu istota biała jest minimalnie zmniejszona). [64,65] Przeprowadzono kilka mikroskopowych i chemicznych badań mózgu chorych z ZA, ale wyniki nie były jednoznaczne, a liczba badanych przypadków zbyt niewielka, aby wnioski można było uznać za znaczące.

Najnowsze badanie przeprowadzone przy użyciu zaawansowanych technik neuroobrazowania (obrazowanie tensora dyfuzji [ang. diffusion tensor imaging – DTI], badanie obrazowe ilościowe [ang. quatitative MRI] i analiza współczynnika transferu magnetyzacji [ang. MTR]) pokazało nieprawidłowości u chorych z ZA z delecjami. [32,66] Badania obrazowania tensora dyfuzji pokazują znaczne różnice między pacjentami z ZA i grupą kontrolną w drogach istoty białej w następujących obszarach: czołowym, skroniowym, ciemieniowym i limbicznym. Pacjenci z ZA mieli zmniejszoną gęstość i spójność włóknistą/włókna istoty białej w tych obszarach. Analiza współczynnika transferu magnetyzacji (MTR), badająca spójność istoty białej, pokazała różnice między pacjentami z ZA i grupą kontrolną w gałce bladej, wzgórzu, istocie białej czołowej i obszarach lewego płata skroniowego. Różnice w tych obszarach zdają się odpowiadać za problemy językowe,

kognitywne, motoryczne i behawioralne chorych z ZA. Badanie obrazowe ilościowe [ang. quatitative MRI], po zmierzeniu wielkości mózgu, pokazało, że chorzy z ZA mieli zredukowaną objętość istoty białej w następujących obszarach: móżdżek, mózg, hipokamp, jądro półleżące, jądro ogoniaste i ciało modzelowate, szczególnie w lewej półkuli. Te same obszary są związane z fałdowaniem mózgu. Te odkrycia zdają się potwierdzać anomalie zaobserwowane w badaniach klinicznych (np. zmniejszony hipokamp/zmniejszenie objętości hipokampu odpowiada za mniej rozwiniętą pamięć i umiejętności poznawcze, zmniejszona objętość móżdżku odpowiada za ruchy stereotypowe, zmniejszona gęstość i spójność włóknistą/włókna w obszarach limbicznych odpowiada za upośledzenie w komunikacji społecznej i w zabawie).

Opisane badania demonstrują, że pacjenci z ZA z delecjami wykazują mikrostrukturalne zmiany w obszarach włókna istoty białej.

**Kwestie pokarmowe i zachowania oralno-motoryczne**

Problemy z karmieniem występują często, ale nie są poważne, najczęściej objawiają się wcześnie i dotyczą trudności ze ssaniem i połykaniem. [67-69] Ruchy języka mogą być nieskoordynowane, język jest wypychany, występują zaburzenia oralnych funkcji motorycznych. Mogą występować trudności z rozpoczęciem ssania i utrzymaniem karmienia piersią, karmienie butelką może okazać się łatwiejsze. Częste ulewanie pokarmu bywa interpretowane jako nietolerancja na daną mieszankę mleczną lub refluks żołądkowo-przełykowy. Rodzice często zgłaszają się do lekarza z powodu problemów z karmieniem, ponieważ niepokoi ich zbyt wolne przybieranie dziecka na wadze czy „brak ogólnego rozwoju". W rzadkich przypadkach refluks żołądkowo-przełykowy może wymagać leczenia operacyjnego.

Dzieci z ZA słyną z wkładania wszystkiego do ust. We wczesnym okresie niemowlęcym często ssą dłoń (lub czasem stopę). Później, większość zabaw poznawczych i aktywności eksploracyjnej łączy się z wkładaniem przedmiotów do ust i z żuciem. U chorych z ZA język wydaje się być normalnego kształtu i rozmiaru, jednak 30-50% chorych charakteryzuje wysunięty język. U niektórych język jest stale wysunięty i występuje ciągłe ślinienie, natomiast inni wysuwają język tylko gdy się śmieją. Niektóre dzieci przestają wysuwać język, mimo że w okresie niemowlęcym był on stale wysunięty (niektórym pomagają terapie ustno-

motoryczne). Jednak zazwyczaj dzieci z ZA, które charakteryzuje stale wysunięty język, nie pozbywają się tego nawyku w późniejszym dzieciństwie czy nawet w życiu dorosłym. Ślinienie się jest problemem przewlekłym, często wymaga używania śliniaków. Stosowanie leków hamujących wydzielinę, takich jak Skopolamina, zazwyczaj nie przynosi oczekiwanych długotrwałych efektów. Leczenie operacyjne redukujące ślinienie się jest możliwe [70], ale rzadko stosowane w Stanach Zjednoczonych.

**Chód i zaburzenia ruchu**

Hiperkinetyczne ruchy tułowia i kończyn zaobserwowano u chorych we wczesnym okresie niemowlęcym [69], drżenie może wystąpić w pierwszych sześciu miesiącach życia. Ruchy celowe, zależne od woli są nierówne, w formie nieskoordynowanych szarpnięć, które uniemożliwiają chodzenie, karmienie i chwytanie przedmiotów. Ważne etapy w rozwoju motorycznym są opóźnione – dzieci z ZA zaczynają siadać zazwyczaj około 12 miesiąca życia, a chodzić około 3 – 5 roku życia [28,67].

We wczesnym dzieciństwie chorzy z ZA z lekkim upośledzeniem mogą chodzić prawie tak, jak dzieci zdrowe, choć zazwyczaj poruszają się lekko na palcach i przy chodzeniu przybierają „postawę paradną" – z wypiętą klatką piersiową. Często idą pochylone lub w nierównych odstępach pochylają się do przodu. W czasie biegu pochylenie jest głębsze, ręce są trzymane w górze. Dla dzieci z lekkim upośledzeniem koordynacja i utrzymanie równowagi nie stanowią poważnego problemu. Dzieci z głębszym upośledzeniem mogą być bardzo sztywne i w chodzie przypominać roboty, mogą też poruszać się w sposób niezwykle chwiejny i nierówny. Mimo, że potrafią dość dobrze się czołgać, zazwyczaj zastygają w bezruchu lub robią się niespokojne, kiedy ustawi się je w pozycji stojącej. Nogi są szeroko rozstawione, stopy ustawione płasko, skierowane na zewnątrz. Chód chorych z ZA charakteryzuje się też podniesionymi ramionami, rękami ugiętymi w łokciach i opuszczoną głową. Niektóre dzieci cierpią na tak silną ataksję, a ich ruchy są tak nierówne, że zaczynają chodzić dopiero kiedy są starsze i lepiej rozwinięte motorycznie; około 10% chorych nie jest w stanie nauczyć się chodzić. [9] W przypadkach, kiedy ZA nie został zdiagnozowany, nieprawidłowy chód często jest podstawą błędnej diagnozy o porażeniu mózgowym.

Przy usprawnieniu poruszania się pomaga terapia fizyczna, czasami właściwe wyrównanie/ustawienie nóg wymaga usztywnienia lub leczenia operacyjnego.

## Zabiegi operacyjne i anestezjologia

Jak dotąd opisano kilka przypadków chorych z ZA poddanych zabiegom anestezjologicznym. Zabiegi te przebiegły bez żadnych problemów. Również relacje rodziców zamieszczone w Internecie lub omówione podczas spotkań z innymi rodzicami pokazują pozytywne reakcje chorych na znieczulenie ogólne i inne działania związane z zabiegami operacyjnymi. Niektóre badania naukowe wyrażają obawy dotyczące poddawania chorych z delecjami (co dotyczy 70% chorych z ZA) zabiegom anestezjologicznym, ponieważ osoby te mają również delecję genów receptora GABA, na które działają pewne substancje stosowane w anestezjologii, np. benzodiazepiny czy eter halogenowany. Natomiast dotychczasowe doświadczenie wskazuje, że chorzy z ZA dobrze tolerują środki anestezjologiczne. Rekonwalescencja po zabiegach operacyjnych również przebiega prawidłowo. Dla przykładu, dość poważny zabieg, jakim jest operacja skoliozy z wymianą rozpórek i przeszczepem kostnym najczęściej jest dobrze tolerowany przez chorych z ZA.

Ostatnio opisano przypadki bradykardii wśród chorych z ZA. Przyjęto tezę, że zaburzenia rytmu serca wynikają ze zwiększonej aktywności nerwu błędnego. [71-73] Przypadki te są trudne do zinterpretowania, ze względu na złożoność procesu leczenia szpitalnego (duża liczba przyjmowanych leków, różnice w procedurze zabiegów operacyjnych). Na tę chwilę nie można jednoznacznie stwierdzić czy chorzy z ZA są narażeni na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca. Jednak anestezjolodzy powinni brać pod uwagę możliwość, że środki, które zwiększają napięcie nerwu błędnego mogą nie być dobrze tolerowane przez chorych z ZA.

Ostatnia uwaga powinna dotyczyć napadów padaczkowych; zawsze gdy pacjent, który cierpi na zaburzenia związane z napadami poddawany jest ogólnemu znieczuleniu lub innym rodzajom zabiegów operacyjnych, należy podjąć szczególne środki ostrożności. Obecnie wydaje się, że dla pacjentów z ZA procedury te powinny być takie same jak dla innych pacjentów z napadami. Sam zabieg operacyjny czy środki anestezjologiczne zazwyczaj nie powinny prowadzić do nasilenia napadów czy ZA. Oczywiście zawsze istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia napadów podczas zabiegu, a wtedy jego przebieg

na pewno będzie utrudniony, wiadomo bowiem, że poważne zabiegi lecznicze mogą powodować nasilenie napadów u pacjentów cierpiących na różne zaburzenia związane z napadami (nie tyko na ZA).

### Wrażliwość na temperaturę

Zwiększona wrażliwość na temperaturę na świeżym powietrzu lub w pomieszczeniach była wielokrotnie omawiana na forach internetowych i podczas spotkań z rodzicami dzieci z ZA. Problemy dotyczą podwyższonej temperatury skóry dzieci, ich zwiększonego rozdrażnienia i hiperaktywności w ciepłym pokoju lub pomieszczeniu bez klimatyzacji. Jednak prawdziwa gorączka (tj. wysoka temperatura ciała) rzadko występuje w opisanych sytuacjach. Chorzy z ZA wydają się pocić w prawidłowy sposób, więc najprawdopodobniej są w stanie właściwie regulować temperaturę ciała. Możliwe, że zaobserwowana nadwrażliwość na ciepło jest skutkiem procesów nerwowo-naczyniowych i nerwowo-sensorycznych, które oddziałują tyko na mikrokrążenie na powierzchni skóry. Są to jednak tylko domysły. Można jedynie stwierdzić, że chorzy z ZA mają zwiększoną wrażliwość na ciepło, ale nie wiadomo czy jest to problem charakterystyczny jedynie dla ZA czy zaobserwowano go również u chorych z innymi opóźnieniami rozwoju.

U chorych z ZA zaobserwowano także przypadki hipotermii, zazwyczaj w sytuacjach, gdy pacjent przyjmował wiele leków lub cierpiał na inną, krótkotrwałą chorobę. We wspomnianych przypadkach odnotowano nienaturalnie niską temperaturę ciała. Przypadki te są jednak niezwykle rzadkie. Hipotermia najprawdopodobniej nie jest problemem chronicznym i trwa dość krótko, jako że temperatura ciała wraca do normy po jednym lub dwóch dniach.

### Wzrost fizyczny

Noworodki z ZA mają budowę ciała dzieci zdrowych, jednak około 12 miesiąca życia u niektórych pojawia się spowolnienie wzrostu czaszkowego, co może prowadzić do częściowej lub całkowitej mikrocefalii (całkowita mikrocefalia oznacza, że obwód głowy dziecka jest poniżej 2,5 centyla). Dane dotyczące występowania całkowitej mikrocefalii wahają się od 88% [67] do 34% [74], a nawet do 25% jeśli uwzględnić chorych bez delecji [9].

Do 3 roku życia większość chorych ma obwód głowy poniżej 25 centyla, a tył głowy jest spłaszczony. Przeciętny wzrost dzieci z ZA jest niższy niż średni wzrost dzieci zdrowych, ale większość osiąga wzrost prawidłowy. W badaniu 8 dorosłych chorych na ZA wzrost wahał się od 145 cm do 177 cm. Na wzrost dzieci z ZA mają wpływ czynniki rodzinne, tak więc dzieci wysokich rodziców osiągną wzrost wyższy niż średnia dla chorych z ZA. Ze względu na problemy z karmieniem, w okresie niemowlęcym dzieci wolniej przybierają na wadze, ale we wczesnym dzieciństwie chorzy z ZA mają niemal właściwą warstwę tłuszczu podskórnego. W późniejszym dzieciństwie może wystąpić otyłość [49]. Zaburzenia związane z jedzeniem, takie jak: jedzenie rzeczy innych niż pokarm, zwiększony apetyt, większe zainteresowanie jedzeniem, są typowe dla ZA [48] i mogą prowadzić do otyłości. W młodym wieku dorosłym może nastąpić wzrost wagi i należy wtedy dobrze prowadzić dietę, aby uniknąć otyłości. Poważna (np. chorobliwa) otyłość występuje u chorych z ZA bardzo rzadko.

**Hipopigmentacja, zez, albinizm oczny**

Jeśli ZA jest spowodowany znaczną delecją, u chorych zazwyczaj występuje hipopigmentacja (odbarwienie) oczu i skóry. Dzieje się tak dlatego, że brakuje również genu pigmentacyjnego (genu P, zwanego też OCA2), który powinien być położony blisko genu ZA [75]. Gen pigmentacyjny produkuje białko, które najprawdopodobniej pełni bardzo istotną rolę w syntezie melaniny, a melanina jest główną cząsteczką pigmentującą w skórze. U niektórych dzieci z ZA hipopigmentacja jest tak poważna, że podejrzewa się pewien rodzaj albinizmu. [76] W przypadkach, gdy ZA jest powodowany przez inne mechanizmy genetyczne, genu pigmentacyjnego nie brakuje, więc występuje normalna pigmentacja skóry i oczu. Dzieci z ZA, u których zaobserwowano hipopigmentację są wrażliwe na słońce, dlatego należy chronić ich skórę odpowiednimi kremami przeciwsłonecznymi. Nie wszystkie dzieci z delecją genu P mają odbarwienia, mogą mieć jedynie jaśniejszy kolor skóry niż ich rodzice.

Badania chorych z ZA wskazują na większą częstotliwość występowania zeza niż u ludzi zdrowych. Problem ten jest bardziej powszechny wśród dzieci z hipopigmentacją, jako że pigment w siatkówce jest niezbędny do prawidłowego rozwoju ścieżek nerwu wzrokowego. Leczenia zeza u dzieci z ZA przebiega tak samo jak u dzieci zdrowych: badanie

przez optyka, korekcja wad wzroku, ewentualnie przykrycie oka i operacyjna korekta mięśni gałki ocznej. Nadpobudliwość ruchowa dzieci z ZA może utrudniać noszenie okularów lub opatrunków na oko, ale wiele z nich radzi sobie z takim rodzajem terapii okulistycznej.

**EDUKACJA**

Jak wspomniano wcześniej, Zespół Angelmana (ZA) wiąże się z trudnościami związanymi ze sprawnością fizyczną, funkcjonowaniem w społeczności, edukacją, poznaniem i komunikacją. Problemy te wymagają u dzieci z ZA terapii całościowych. Wychowawcy, w tym nauczyciele i osoby współpracujące z chorymi (np. instruktorzy terapii zajęciowej, fizjoterapeuci, logopedzi) muszą posiadać odpowiednią wiedzę dotyczącą osób z głęboką niepełnosprawnością, a w szczególności osób z Zespołem Angelmana, aby pomóc chorym w pokonywaniu trudności i przygotować właściwe programy edukacyjne. W Stanach Zjednoczonych, zindywidualizowane programy uczniów z ZA powinny być możliwie najbardziej zbliżone do powszechnego programu kształcenia, zgodnie z amerykańską ustawą IDEA (Individuals with Disabilities Education Act).

Według tej ustawy, kształcenie powinno się odbywać w możliwie najmniej ograniczającym środowisku (ang. LRE – Least Restrictive Environment), w którym można zapewnić zindywidualizowane i odpowiednie dla danej choroby kształcenie. Dla wielu niepełnosprawnych uczniów oznacza to naukę w sali razem z dziećmi zdrowymi. Uczniowie niepełnosprawni mogą też mieć część zajęć w specjalnie do tego przeznaczonym pokoju, a część w sali ze zdrowymi dziećmi. Kolejną opcją jest klasa w powszechnej szkole, gdzie uczą się dzieci z niepełnosprawnościami, czy w końcu oddzielna szkoła dla dzieci ze specjalnymi potrzebami.

Decyzje dotyczące najbardziej odpowiedniego miejsca kształcenia dziecka z ZA powinny być podejmowane rozważnie, uwzględniając opinie opiekującego się dzieckiem zespołu specjalistów i rodziny. Żadne z wspomnianych wcześniej miejsc nie będzie optymalne dla wszystkich chorych z ZA. Odpowiednie miejsce to takie, w którym dziecko będzie jak najmniej ograniczone, w którym jego potrzeby będą spełniane i które może mu pomóc poczynić znaczące postępy w rozwoju. Ważne, aby najpierw ocenić potrzeby edukacyjne dziecka i możliwe do osiągnięcia cele kształcenia, a dopiero potem szukać odpowiedniej placówki edukacyjnej. Nie można działać w odwrotnej kolejności – najpierw zdecydować,

gdzie dziecko będzie się uczyć, a dopiero potem budować cele możliwe do osiągnięcia w tej placówce. Niezależnie od tego, gdzie dziecko spędza większość szkolnego czasu – w klasie ze zdrowymi dziećmi czy w pokoju przeznaczonym do nauczania dzieci niepełnosprawnych – dyrekcja placówki i personel powinni kierować się tymi samymi nadrzędnymi celami i wartościami (tzw. misja placówki) w stosunku do wszystkich uczniów – zarówno zdrowych jak i niepełnosprawnych [77].

Dzieci z ZA, które uczą się - częściowo lub wyłącznie - razem z dziećmi zdrowymi, jak również ich nauczyciele, potrzebują różnego rodzaju wsparcia na wielu poziomach. Taki system kształcenia wymaga systematycznego współdziałania nauczycieli szkolnictwa specjalnego i ogólnego, przy jednoczesnej współpracy terapeutów i, oczywiście, rodziców. Cały zespół powinien decydować o zmianach w powszechnym programie kształcenia i sposobach jego dostosowania do możliwości edukacyjnych każdego dziecka. Natomiast ocena możliwości dziecka bazuje na wynikach kompleksowych badań przeprowadzonych przez zespół diagnostyczny w szkole i/lub w specjalistycznym ośrodku. Rodzina chorego powinna pełnić istotną role przy doborze narzędzi oceny, interpretacji wyników i, co najważniejsze, przy wyborze celów kształcenia [78]. Nauczyciele i wychowawcy powinni zaangażować rodziców w rozmowy o ich wizji i marzeniach dotyczących przyszłości ich dziecka po zakończeniu edukacji [79]. Cele kształcenia powinny być dostosowane do tych aspiracji, bez względu na rodzaj ośrodka, w którym dziecko się uczy.

Powstały w ten sposób program kształcenia powinien dawać dziecku możliwość rozwoju, ale i możliwość osiągnięcia wyników kształcenia założonych w programie powszechnej edukacji. Jednocześnie, program powinien dawać możliwość rozwijania innych umiejętności, opisanych w Indywidualnym Planie Kształcenia (ang. IEP – Individual Education Plan) lub, w przypadku wczesnego kształcenia, w Indywidualnym i Rodzinnym Planie Wsparcia/ Terapii (ang. IFSP – Individual and Family Service Plan).

Dzieci z ZA wymagają wielu różnych terapii, najczęściej: terapii fizycznej, zajęciowej i komunikacyjnej (ze szczególnym uwzględnieniem Alternatywnej i Wspomagającej Komunikacji). Warto pamiętać, że rolą wychowawcy jest stworzenie programu *odpowiedniego* dla danego dziecka, a nie *idealnego*. W poszczególnych przypadkach pomocne mogą okazać się dodatkowe rodzaje terapii, takie jak: dostosowane zajęcia wychowania fizycznego, rekreacja terapeutyczna, terapia behawioralna, terapia przez muzykę, terapia wodna czy hipoterapia, które poprawiają umiejętności dzieci z ZA

i, tym samym, umożliwiają im aktywne uczestnictwo w programie kształcenia ogólnego. Wymaga to zazwyczaj znacznych zmian systemu nauczania w klasie, modyfikacji oczekiwań co do wyników kształcenia oraz koncentrowania się jednocześnie na zdobywaniu wiedzy szkolnej i umiejętności funkcjonalnych (np. przez wskazanie preferencji smakowych chorego w szkolnej stołówce).

Dzieci z ZA zazwyczaj wymagają indywidualnego wsparcia podczas pobytu w placówce edukacyjnej; do każdego dziecka powinna być przydzielona osoba pełniąca funkcję tzw. pomocy nauczyciela. Osoba taka pracuje zgodnie z zaleceniami nauczyciela ogólnego, nauczycieli kształcenia specjalnego oraz terapeutów; realizuje założenia zindywidualizowanego programu kształcenia, ale inni specjaliści (nauczyciele, logopedzi i inni) decydują nad czym należy pracować, kiedy i w jaki sposób. Realizacja założeń programu kształcenia przez pomoc nauczyciela powinna być regularnie monitorowana. Osoba pracująca jako pomoc nauczyciela może zbierać informacje o pracy i osiągnięciach chorego, ale to zespół nauczycieli i terapeutów powinien te informacje interpretować i tworzyć dodatkowe zalecenia dotyczące programu.

Jak wynika z samej nazwy stanowiska, rolą osób pracujących jako pomoc nauczyciela jest udzielanie pomocy i wsparcia, nie są to nauczyciele ani terapeuci. Właściwe wypełnianie tej funkcji wymaga odpowiedniego wsparcia innych pracowników ośrodka. Tylko dzięki współpracy całego zespołu możliwe jest dopasowanie programu i jego realizacja przy zaburzeniach typowych dla ZA takich jak częsty śmiech, nadpobudliwość ruchowa, krótki okres koncentracji uwagi. Zmiany programu powinny też uwzględniać mocne strony uczniów z ZA, czyli pogodne usposobienie, zainteresowanie ludźmi, potrzeba interakcji społecznych, aktywność ruchowa, zaangażowanie.

Stephen Calculator i inni autorzy opisują podstawy teoretyczne i dają praktyczne wskazówki, w jaki sposób osiągnąć cele Indywidualnego Planu Kształcenia (ang. IEP – Individual Education Plan) w kontekście powszechnego programu edukacji, stosując w klasie i innych naturalnych dla dzieci sytuacjach zintegrowane modele kształcenia. [80-83] Dla przykładu, zamiast zabierać dziecko z klasy, żeby poćwiczyło „chodzenie” w sali terapeutycznej, terapeuta powinien dokładnie poinstruować nauczycieli i pomoc nauczyciela w jaki sposób udoskonalać tę umiejętność podczas naturalnego przemieszczania się dziecka z jednego miejsca do innego, np. z klasy do sali gimnastycznej na zajęcia wychowania fizycznego czy podczas poruszania się po placu zabaw w czasie przerwy. Podobnie, zamiast zajęć

o dokonywaniu wyborów przeprowadzanych przez logopedę przy użyciu specjalnego programu, dziecko może ćwiczyć tę umiejętność w naturalnych sytuacjach i w ciągu całego dnia w szkole podejmować istotne dla niego decyzje, jak choćby z kim czy gdzie chce się bawić, obok kogo chce siedzieć w ławce. Ważne jest jedynie, aby logopeda nauczył innych nauczycieli jak stwarzać realne sytuacje, w których dziecko będzie ćwiczyło tę umiejętność. Inne sprawności, jak ubieranie się, można trenować, gdy dziecko przychodzi i wychodzi ze szkoły i musi zdjąć lub założyć kurtkę, gdy korzysta z toalety czy przebiera się na zajęcia wychowania fizycznego. Zintegrowany model kształcenia odnosi efekty tyko wtedy, gdy uczniowie i nauczyciele mają stały dostęp do urządzeń ułatwiających poruszanie się i Alternatywną i Wspomagającą Komunikację. Zespół nauczycieli i terapeutów powinien ustalić potrzeby chorego i na ich podstawie dobrać odpowiednie urządzenia, z pomocą których chorzy mogą rozwijać swoją niezależność i uczestniczyć w wielu różnych zajęciach w ciągu dnia spędzonego w szkole. Personel szkoły powinien być przeszkolony jak używać sprzętu i jak o niego dbać.

Jak wspomniano w innych rozdziałach, wydaje się, że Analiza Behawioralna Stosowana (ang. ABA – Applied Behavior Analysis) jest najskuteczniejszą metodą nauczania dzieci z ZA. Programy korzystające z innych metod nauczania, np. w trakcie zajęć kształcenia ogólnego, często wykorzystują metody behawioralne, takie jak wzmacnianie, modelowanie i kształtowanie zachowania, metoda wielokrotnych prób i inne. Rozwijane umiejętności powinny być dostosowane do rozwoju i wieku chorego. [84-86] Na przykład układanki przeznaczone dla dzieci w wieku przedszkolnym powinny być używane zgodnie z przeznaczeniem - z dziećmi w tym wieku, a nie ze starszymi, mimo, że ich umiejętności wydają się być typowe dla dzieci w wieku przedszkolnym. Na przykład, nastolatek uczący się dokonywać wyborów powinien móc wybrać jedną z dwóch książek, które kolega z klasy przeczyta mu w czasie zajęć cichego czytania. Nie powinno mu się proponować wyboru między bańkami a wiatraczkiem na placu zabaw.

Zdobywaniu wiedzy szkolnej powinny zawsze towarzyszyć działania wzmacniające niezależność chorego i zdolność decydowania o sobie (tj. uczniowie powinni w jak najpełniejszy sposób sprawować kontrolę nad swoim życiem, przez podejmowanie decyzji i dokonywanie wyborów). Jak wcześniej zauważono, umiejętności funkcjonalne powinny być jak najczęściej włączane do programu kształcenia.

Uczniowie z ZA zazwyczaj wymagają dużej pomocy, np. podpowiedzi/zachęty gestem, kiedy uczą się nowych umiejętności. Podpowiedzi słowne powinny być ograniczone do minimum, ponieważ dziecko może się do nich za bardzo przyzwyczaić i aktywność może być uzależniona od wypowiadanej zachęty. Taka sytuacja nazywana jest zależnością od bodźców (ang. prompt dependence). Celem terapii zawsze powinno być kształtowanie zachowania spontanicznego, a nie wywołanego bodźcami i wskazówkami.

Wiele dzieci z ZA ma problemy ze skierowaniem i utrzymaniem uwagi na dany zadaniu. Koncentracja dzieci jest bezpośrednio zależna od stopnia ich zaangażowania, zainteresowania i motywacji. Dziecko musi być zainteresowane samą treścią zadania i sposobem jego wyznaczenia, musi także rozumieć sens zadania, w przeciwnym razie będzie rozkojarzone i/lub będzie szukało innych bodźców. Aktywnie zaangażowane dziecko z ZA potrafi zająć się wyznaczonym zadaniem nawet przez godzinę lub dłużej. Aby nakierować dziecko na zadanie i utrzymać jego uwagę na wykonywanej pracy można posłużyć się schematami rysunkowymi i innymi pomocami, które wskazują uczniom przejście od jednego zadania do następnego.

Ilość przyswajanego materiału i tempo pracy są bardzo zróżnicowane wśród uczniów z ZA. Niektórzy z nich po ukończeniu szkoły są nadal uzależnieni od pomocy innych osób w codziennych czynnościach, używają prostych narzędzi do komunikacji, które umożliwiają im wyrażanie podstawowych potrzeb i życzeń, mają ograniczone zainteresowania i potrzebują dużego wsparcia dla funkcjonowania w swojej społeczności. Inni uczniowie, szczególnie ci bez znacznych delecji, mogą kończyć szkołę z umiejętnościami, dzięki którym są bardziej samodzielni w domu i wśród innych ludzi, ich działania są bardziej spontaniczne, są mniej uzależnieni od podpowiedzi i innych zewnętrznych pomocy. Uczniowie ci potrafią używać skomplikowanych urządzeń do komunikacji generujących głos, dzięki którym mogą wyrażać setki różnych znaczeń dla porozumiewania się z różnymi słuchaczami, w różnych sytuacjach. Bez względu na głębokość upośledzenia, celem chorych z ZA może być zatrudnienie i szczęśliwe życie. Muszą mieć jedynie dostęp do potrzebnego rodzaju wsparcia. Ważne jest, aby nauczyciele, członkowie rodzin i inne osoby przebywające z chorymi wyznaczyły i utrzymywały wysokie oczekiwania w stosunku do wszystkich uczniów z ZA. Lepiej dostarczać uczniom okazji do doświadczania nowych rzeczy i odnoszenia sukcesów, niż ograniczać ich naukę w obawie przed niepowodzeniem.

## ZDROWIE DOROSŁYCH I ŚREDNIA DŁUGOŚĆ ŻYCIA

Młodzi ludzie dorośli z ZA kontynuują naukę, a ich możliwości intelektualne nie powinny ulegać pogorszeniu; pozostają też w dobrej kondycji fizycznej. Z wiekem może zmniejszyć się siła i częstość napadów, chociaż chorzy nadal wymagają terapii lekami przeciwdrgawkowymi. Problemem może stać się poruszanie, szczególnie, gdy dorosły z ZA cierpi na otyłość. Chorzy ze znaczną ataksją mogą utracić umiejętność chodzenia jeśli nie są zachęcani do ruchu. W okresie dojrzewania może również rozwinąć się skolioza, szczególnie u chorych, którzy nie chodzą. [36, 49] Aby uniknąć postępu skoliozy, chorym zakłada się usztywnienia, w poważnych przypadkach konieczna może okazać się korekcja chirurgiczna lub stabilizacja.

Najpoważniejsze problemy dorosłych z ZA są kontynuacją problemów zaobserwowanych w dzieciństwie. Należą do nich trudności w kontrolowaniu napadów, problematyczne zachowania i nieprawidłowości ruchowe, takie jak: ataksja, ograniczona zdolność poruszania się i skolioza. Ze względu na ich zachowanie, dorosłym z ZA częściej podaje się leki neuroleptyczne, a związane z nimi skutki uboczne lub uspokajające mogą prowadzić do problemów zdrowotnych. Dobrą wiadomością dotyczącą kondycji fizycznej dorosłych z ZA jest to, że cierpią oni zazwyczaj na podobne problemy zdrowotne jak ludzie zdrowi z danej populacji.

Nic nie wskazuje na to, że u chorych z ZA zachodzi neurodegeneracja; jak pokazują badania MRI, mózg chorego z ZA jest w stanie stawić opór chronicznym napadom, bez widocznych zmian morfologicznych. Nie wydaje się, aby u chorych z ZA występowało zwiększone ryzyko chorób złośliwych czy nowotworów. Długość życia może być tylko niewiele krótsza (10 -15 lat) niż u osób zdrowych. Istnieją co prawda doniesienia o chorych z ZA, którzy mają ponad 70 lat, ale nie przeprowadzono dotąd badań, których celem byłoby oszacowanie długości życia chorych z ZA. [87,88] Należy mieć nadzieję, że wyniki przeprowadzanych aktualnie badań przez amerykańskie Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. NIH, National Institutes of Health) dostarczą wkrótce wielu istotnych informacji.

**Bibliografia:**


1. Angelman, H., *''Puppet'' Children. A report of three cases.* Dev Med Child Neurol, 1965. **7**: p. 681‑688.
2. Angelman, H., *Personal Communication (letter) to Dr. Charles Williams.* 1991.
3. Steffenburg, S., et al., *Autism in Angelman syndrome: a population‑based study.* Pediatr Neurol, 1996. **14**(2): p. 131‑6.
4. Petersen, M.B., et al., *Clinical, cytogenetic, and molecular diagnosis of Angelman syndrome: estimated prevalence rate in a Danish county.* Am J Med Genet, 1995. **60**(3): p. 261‑2.
5. Vercesi, A.M., et al., *Prevalence of Prader‑Willi and Angelman syndromes among mentally retarded boys in Brazil.* J Med Genet, 1999. **36**(6): p. 498.
6. Aquino, N.H., et al., *Angelman syndrome methylation screening of 15q11‑q13 in institutionalized individuals with severe mentalretardation.* Genet Test, 2002. **6**(2): p. 129‑31.
7. Jacobsen, J., et al., *Molecular screening for proximal 15q abnormalities in a mentally retarded population.* J Med Genet, 1998. **35**(7): p. 534‑8.
8. Buckley, R.H., N. Dinno, and P. Weber, *Angelman syndrome: are the estimates too low?* Am J Med Genet, 1998. **80**(4): p. 385‑90.
9. Clayton‑Smith, J. and M.E. Pembrey, *Angelman syndrome.* J Med Genet, 1992. **29**(6): p. 412‑5.
10. Williams, C.A., et al., *Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria.* Am J Med Genet A, 2006. **140**(5): p. 413‑8.
11. Kishino, T., M. Lalande, and J. Wagstaff, *UBE3A/E6‑AP mutations cause Angelman syndrome [published erratum appears in Nat Genet 1997 Apr;15(4):411].* Nat Genet, 1997. **15**(1): p. 70‑3.
12. Matsuura, T., et al., *De novo truncating mutations in E6‑AP ubiquitin‑protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome.* Nat Genet, 1997. **15**(1): p. 74‑7.
13. Jiang, Y., et al., *Genetics of Angelman syndrome.* Am J Hum Genet, 1999. **65**(1): p. 1‑6.
14. Mann, M.R. and M.S. Bartolomei, *Towards a molecular understanding of Prader‑Willi and Angelman Syndromes.* Hum Mol Genet, 1999. **8**(10): p. 1867‑73.
15. Scheffner, M., U. Nuber, and J.M. Huibregtse, *Protein ubiquitination involving an E1‑E2‑E3 enzyme ubiquitin thioester cascade.* Nature, 1995. **373**(6509): p. 81‑3.
16. Verdecia, M.A., et al., *Conformational flexibility underlies ubiquitin ligation mediated by the WWP1 HECT domain E3 ligase.* Mol Cell, 2003. **11**(1): p. 249‑59.
17. Yamasaki, K., et al., *Neurons but not glial cells show reciprocal imprinting of sense and antisense transcripts of Ube3a.* Hum Mol Genet, 2003. **12**(8): p. 837‑47.
18. Bottani, A., et al., *Angelman syndrome due to paternal uniparental disomy of chromosome 15: a milder phenotype?* Am J Med Genet, 1994. **51**(1): p. 35‑40.
19. Fridman, C., et al., *Paternal UPD15: further genetic and clinical studies in four Angelman syndrome patients.* Am J Med Genet, 2000. **92**(5): p. 322‑7.
20. Gillessen‑Kaesbach, G., et al., *A previously unrecognised phenotype characterised by obesity, muscular hypotonia, and ability to speak in patients with Angelman syndrome caused by an imprinting defect.* Eur J Hum Genet, 1999. **7**(6): p. 638‑44.
21. Lossie, A.C., et al., *Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome.* J Med Genet, 2001. **38**(12): p. 834‑45.

22. Varela, M.C., et al., *Phenotypic variability in Angelman syndrome: comparison among different deletion classes and between deletion and UPD subjects.* Eur J Hum Genet, 2004. **12**(12): p. 987-92.
23. Moncla, A., et al., *Phenotype---genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients.* Eur J Hum Genet, 1999. **7**(2): p. 131-9.
24. Moncla, A., et al., *Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestations and genetic counselling.* J Med Genet, 1999. **36**(7): p. 554-60.
25. Nazlican, H., et al., *Somatic mosaicism in patients with Angelman syndrome and an imprinting defect.* Hum Mol Genet, 2004. **13**(21): p. 2547-55.
26. Williams, C., H.J. Dong, and D.J. Driscoll, *Angelman Syndrome.* Genline Medical Genetics Knowledge Base: http://www.genetests.org, 2004.
27. Stalker, H.J. and C.A. Williams, *Genetic counseling in Angelman syndrome: the challenges of multiple causes.* Am J Med Genet, 1998. **77**(1): p. 54-9.
28. Buntinx, I.M., et al., *Clinical profile of Angelman syndrome at different ages.* Am J Med Genet, 1995. **56**(2): p. 176-83.
29. Iwase, M., et al., *Neural substrates of human facial expression of pleasant emotion induced by comic films: a PET Study.* Neuroimage, 2002. **17**(2): p. 758-68.
30. Osaka, N., et al., *An emotion-based facial expression word activates laughter module in the human brain: a functional magnetic* 33 *resonance imaging study.* Neurosci Lett, 2003. **340** (2): p. 127-30.
31. Mobbs, D., et al., *Humor modulates the mesolimbic reward centers.* Neuron, 2003. **40**(5): p. 1041-8.
32. Peters, S.U., et al., *Inside the brain in Angelman Syndrome: Phenotypic characterization using advanced neuroimaging techniques (452).* The Am Soc Hum Genet Mtg (www.ashg.org/2008meeting/abstracts/fulltext), 2008.
33. Didden, R., et al., *Communicative functioning in individuals with Angelman syndrome: a comparative study.* Disabil Rehabil, 2004. **26** (21-22): p. 1263-7.
34. Peters, S.U., et al., *Cognitive and adaptive behavior profiles of children with Angelman syndrome.* Am J Med Genet A, 2004. **128**(2): p. 110-3.
35. Trillingsgaard, A. and J.R. Ostergaard, *Autism in Angelman syndrome: an exploration of comorbidity.* Autism, 2004. **8**(2): p. 163-74.
36. Clayton-Smith, J. and L. Laan, *Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects.* J Med Genet, 2003. **40**(2): p. 87-95.
37. Summers, J.A. and D. Pittman, *Angelman Syndrome*, in *Demystifying syndromes: Clinical and educational implications of common syndromes associated with persons with intellectual disabilities*, G. D. and K. R., Editors. 2004, NADD Press: New York. p. 161-188.
38. Smith, A., et al., *Clinical features in 27 patients with Angelman syndrome resulting from DNA deletion.* J Med Genet, 1996. **33**(2): p. 107-12.
39. Clayton-Smith, J., *Angelman syndrome: Evolution of the phenotype in adolescents and adults.* Dev Med Child Neurol, 2001. **43**: p. 467-480.
40. Sandanam, T., et al., *Manifestations in institutionalised adults with Angelman syndrome due to deletion.* Am J Med Genet, 1997. **70**(4): p. 415-20.
41. Williams, C.A., *Neurological aspects of the Angelman syndrome.* Brain Dev, 2005. **27**(2): p. 88-94.

42. Thompson, R.J. and P.F. Bolton, *Case report: Angelman syndrome in an individual with a small SMC(15) and paternal uniparental disomy: a case report with reference to the assessment of cognitive functioning and autistic symptomatology.* J Autism Dev Disord, 2003. **33**(2): p. 171-6.
43. Veltman, M.W., E.E. Craig, and P.F. Bolton, *Autism spectrum disorders in Prader-Willi and Angelman syndromes: a systematic review.* Psychiatr Genet, 2005. **15**(4): p. 243-54.
44. Bonati, M.T., et al., *Evaluation of autism traits in Angelman syndrome: a resource to unfold autism genes.* Neurogenetics, 2007. **8**(3): p. 169-78.
45. Sahoo, T., et al., *Identification of novel deletions of 15q11q13 in Angelman syndrome by array-CGH: molecular characterization and genotype-phenotype correlations.* Eur J Hum Genet, 2007. **15**(9): p. 943-9.
46. Peters, S.U., et al., *The relationship between molecular subtype and autism symptom severity in Angelman Syndrome.* Presented at the International Meeting for Autism Research, 2008.
47. Walz, N.C., D. Beebe, and K. Byars, *Sleep in individuals with Angelman syndrome: parent perceptions of patterns and problems.* Am J Ment Retard, 2005. **110**(4): p. 243-52.
48. Barry, R.J., et al., *Behavioral aspects of Angelman syndrome: a case control study.* Am J Med Genet A, 2005. **132**(1): p. 8-12.
49. Clayton-Smith, J., *Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals.* Am J Med Genet, 1993. **46**(1): p. 12-5.
50. Alvares, R. and S. Downing, *A survey of expressive communication skills in children with Angelman syndrome.* Am J Speech Lang Path, 1998. **7**: p. 14-24.
51. Calculator, S., *Use of enhanced natural gestures to foster interactions between children with Angelman syndrome.* Am J Speech Lang Path, 2002. **11**: p. 340-355.
52. Wilkerson, R., D. Northington, and W. Fisher, *Angelman syndome: an underdiagnosed disorder.* Am J Nurse Pract. **9**: p. 55-62.
53. Jolleff, N., et al., *Communication skills in Angelman syndrome: Matching phenotype to genotype.* Adv in Speech-Lang Path, 2006. **8**: p. 28-33.
54. Jolleff, N. and M.M. Ryan, *Communication development in Angelman's syndrome.* Arch Dis Child, 1993. **69**(1): p. 148-50.
55. Andersen, W.H., R.K. Rasmussen, and P. Stromme, *Levels of cognitive and linguistic development in Angelman syndrome: a study of 20 children.* Logoped Phoniatr Vocol, 2001. **26**(1): p. 2-9.
56. Miano, S., et al., *Sleep polygraphy in Angelman syndrome.* Clin Neurophysiol, 2004. **115**(4): p. 938-45.
57. Bruni, O., et al., *Sleep disturbances in Angelman syndrome: a questionnaire study.* Brain Dev, 2004. **26**(4): p. 233-40.
58. Summers, J.A., et al., *A combined behavioral/pharmacological treatment of sleep-wake schedule disorder in Angelman syndrome.* J Dev Behav Pediatr, 1992. **13**(4): p. 284-7.
59. Zhdanova, I.V., R.J. Wurtman, and J. Wagstaff, *Effects of a low dose of melatonin on sleep in children with Angelman syndrome.* J Pediatr Endocrinol Metab, 1999. **12**(1): p. 57-67.
60. Lossie, A.M. and D.J. Driscoll, *Transmission of Angelman syndrome by an affected mother.* Genetics in Medicine, 1999. **1**(6): p. 262-266.
61. Boyd, S.G., A. Harden, and M.A. Patton, *The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome.* Eur J Pediatr,1988. **147**(5): p. 508-13.

62. Laan, L.A. and A.A. Vein, *Angelman syndrome: is there a characteristic EEG?* Brain Dev, 2005. **27**(2): p. 80‑7.
63. Kuenzle, C., et al., *Adverse effects of vigabatrin in Angelman syndrome.* Epilepsia, 1998. **39**(11): p. 1213‑5.
64. Harting, I., et al., *Abnormal myelination in Angelman syndrome.* Eur J Paediatr Neurol, 2008.
65. Leonard, C.M., et al., *Angelman and Prader‑Willi syndrome: a magnetic resonance imaging study of differences in cerebral structure.* Am J Med Genet, 1993. **46**(1): p. 26‑33.
66. Peters, S.U., et al., *Neuroantomical abnormaliites and white matter alterations predict the overall phenotype in Angelman Syndrome.* Presented at the Angelman Syndrome Foundation''s Scientific Symposium, Boston, 2008.
67. Zori, R.T., et al., *Angelman syndrome: clinical profile.* J Child Neurol, 1992. **7**(3): p. 270‑80.
68. Williams, C.A., et al., *Angelman syndrome.* Curr Probl Pediatr, 1995. **25**(7): p. 216‑31.
69. Fryburg, J.S., W.R. Breg, and V. Lindgren, *Diagnosis of Angelman syndrome in infants.* Am J Med Genet, 1991. **38**(1): p. 58‑64.
70. Boyce, H.W. and M.R. Bakheet, *Sialorrhea: a review of a vexing, often unrecognized sign of oropharyngeal and esophageal disease.* J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(2): p. 89‑97.
71. Bujok, G. and P. Knapik, *Angelman syndrome as a rare anaesthetic problem.* Paediatr Anaesth, 2004. **14**(3): p. 281‑3.
72. Gardner, J.C., C.S. Turner, and D.G. Ririe, *Vagal hypertonia and anesthesia in Angelman syndrome.* Paediatr Anaesth, 2008. **18**(4): p. 348‑9.
73. Vanagt, W.Y., et al., *Asystole during outbursts of laughing in a child with Angelman syndrome.* Pediatr Cardiol, 2005. **26**(6): p. 866‑8.
74. Saitoh, S., et al., *Molecular and clinical study of 61 Angelman syndrome patients.* Am J Med Genet, 1994. **52**(2): p. 158‑63.
75. Lee, S.T., et al., *Mutations of the P gene in oculocutaneous albinism, ocular albinism, and Prader‑Willi syndrome plus albinism.* N Engl J Med, 1994. **330**(8): p. 529‑34.
76. King, R.A., et al., *Hypopigmentation in Angelman syndrome.* Am J Med Genet, 1993. **46**(1): p. 40‑4.
77. Ainscow, M., T. Booth, and A. Dyson, *Understadning and developing inclusive practices in schools: A collaborative action research network.* Internat J Inclusive Ed, 2003. **8**(125‑139).
78. Cress, C., *Augmentative and alternative communication and language:Understanding and responding to parents'' perspectives.* Topics in Lang Disorders, 2004. **24**: p. 51‑61.
79. Giangreco, M., C. Cloninger, and V. Iverson, *Choosing options and accommodations for children.* 2nd edition ed. 1998, Baltimore: Paul H. Brookes.
80. Calculator, S., *Augmentative and alternative communication (AAC) and inclusive education for students with the most severe disabilities.* Internat J Inclusive Edu, 2007: p. 1‑21.
81. Cushing, L., et al., *Access to the general education curriculum for students with significant cognitive disabilities.* Teaching Exceptional Children, 2005. **36**(6‑13).
82. Downing, J. and J. Eichinger, *Creating learning opportunities for students with severe disabilities in inclusive classrooms.* Teaching Exceptional Children, 2003. **38**: p. 6‑13.
83. Horn, E., et al., *Supporting young children's IEP goals in inclusive settings through embedded learning opportunities.* Topics in Early Childhood Special Education., 2000. **20**: p. 208‑223.

84. Calculator, S., *Development considerations in addressing the AAC need of children with severe disabilities* in *Language disorders from a developmental perspective*, R. Paul, Editor. 2007, Lawrence Erlbaum Associates: N.J. p. 357‑376.
85. Downing, J., *Including students with severe and multiple disabilities in typical classrooms*. 2nd edition ed. 2002, Baltimore: Paul H. Brookes.
86. Rowland, C. and P. Schweigert, *Cognitive skills and AAC*, in *Communicative competence for individuals who use AAC.*, J. Light, D. Beukelman, and J. Reichle, Editors. 2003, Paul H. Brookes: Baltimore. p. 241‑275.
87. Bjerre, I., et al., *The Angelman or "happy puppet" syndrome. Clinical and electroencephalographic features and cerebral blood flow.* Acta Paediatr Scand, 1984. **73**(3): p. 398‑402.
88. Philippart, M. *Angelman syndrome from infancy to old age.* in *Ninth Biennial Angelman Syndrome Conference, USA*. 2005. Anaheim, CA.