

Fetálna terapia pre Downov syndróm: Správa o troch prípadoch a prehľad literatúry

Patrick James (Paddy Jim) Baggot, M.D. Rocel Medina Baggot, M.D.

Úvod

Vo vede, medicíne a filozófii sa veľa diskutuje o relatívnej dôležitosti biológie (príroda) a skúsenosti (výchova) pre vývoj mozgu.

Počas rokov sa nazbieral dostatok dôkazov na podporu kľúčových úloh biológie aj výchovy. Takže keď predpokladáme, že obe sú dôležité, efektívne terapeutické zásahy zamerané na zlepšenie vývoja mozgu by mali byť založené aj na biológii aj na výchove.

Počas 69-tého stretnutia AAPS (2012) bol navrhnutý „Protokol piatich štvorcov“ pre Downov syndróm, iné vývojové poruchy a pre normálne deti. Tento protokol by mal zahŕňať biomedicínsku liečbu pred a po narodení, vzdelávacie liečby pred a po narodení a kojenie, ktoré je vo svojej podstate aj skúsenostné, aj biochemické.

Na vývoj mozgu sa dá pozerat' ako na terapeuticky modifikovateľný proces. Táto správa predostiera niekoľko klinických prípadov, ktoré približujú stratégiu liečby „päť štvorcov“ u detí s Downovým syndrómom. Výskum s trisomickými myšacími modelmi Downovho syndrómu začal objasňovať ako Downov syndróm ovplyvňuje mozgový vývoj. Nedávno publikované výsledky ukazujú, že aspoň u liečených myší náprava problémov v ranom štádiu vývoja môže viesť k zlepšeniu neurologického výkonu.

Prípadové štúdie

Prípad 1

39-ročná žena beloška (G1P0, prvý krát tehotná) pred pôrodom nevedela, že dieťa má Downov syndróm, no aj tak sa počas tehotenstva snažila celkovo stimulovať vývinu jeho mozgu. V 40-tom týždni tehotenstva sa jej narodil chlapec, vážil 2,806 gramov. Obraz materského séra odhalil riziko Downového syndrómu 1 z 27. Amniocentéza nebola podstupená. APGAR hodnoty boli 9 a 10. Na tváričke nebolo badať črty spájané s Downovým syndrómom, avšak karyotyp mal 47,XY,+21.

Počas tehotenstva matka užívala vysoké dávky tehotenských vitamínov obsahujúcich kyselinu dokosahexánovú (DHA), a 10- až 20-násobne viac vitamínov B1, B2, B6, a B12 ako je odporúčaná denná dávka (ODD). Väčšinu ďalších vitamínov a minerálov brala v dávkach 1- až 5-násobne vyšších než je bežná odporúčaná dávka. Dávala si tiež zázvorové pastilky trikrát denne a Gotu-Kola (Centella asiatica / Pupočník ázijský) v množstve 950 mg dva krát denne. Gotu-Kola (Centella asiatica) je bylina podobná petržlenu, ktorá potláča acetylcholinesterázy, má antioxidačné vlastnosti, posilňuje pamäť, kognitívne schopnosti a náladu.¹

Dieťa bolo kojené 3 roky. Počas kojenia matka prerušila požívanie Gotu Kola, zatiaľčo pridala cholín, a pokračovala s vitamínami.

Matka počas tehotenstva čítala dieťaťu nahlas 30 minút denne. Pracovala v prostredí, kde bola stále zapnutá hudba. Matka cítila, že niektoré piesne sa bábätku vyslovene nepáčili, pretože keď hrali, bábätko kopalo tak silno, že sa matka musela presunúť inde.

V čase od pôrodu do 8-mich mesiacov, matka navštevovala s dieťaťom program na stimuláciu pasívneho pohybu na báze jogy.² Od narodenia sa dieťaťku dostalo širokého vzdelávacieho programu v štýle Glen Doman a jeho kolegov.^{3,4,5,6} S čítaním kartičiek začali od 6-tich mesiacov. Matka čítala dieťaťu 5 až 15 kníh za deň. Od 8-mich mesiacov začali rátať na prstoch a čítať kartičky s číslami. Rátanie zahrnuli do každodenných situácií. Skúšaniam dieťaťa sa prísne vyhýbali. Praktizovali metódy rodičovstva, ktoré podporujú blízky vzťah medzi rodičom a dieťaťom rôznymi spôsobmi.^{7,8,9,10} Napríklad, dieťa spalo pri matke a dostávalo sa mu neustálej verbálnej a taktilnej

stimulácie od matky. Dieťa vždy spalo na brušku (tvárou dole). Tento režim bol prerušený v 6-tich mesiacoch keď mal chlapec operáciu srdca. V dôsledku toho jeho motorický vývoj zaostal, ale neskôr sa znovu obnovil/dobehol.

Vývojové výsledky boli normálne alebo len trochu pozadu. Hodnotitelia povedali, že “ešte nikdy nevideli takéto dieťa s Downovým syndrómom.” Keď mal chlapec 19 mesiacov, vedel už čítať, a reagoval gestikláciou.¹¹ V 23. mesiacoch vedel čítať nahlas.¹² V 25-tich mesiacoch chlapec prečítal knihu *The Eye*, čo je už škôlkárska úroveň kníh od autora Dr. Seuss,¹³ a to nahlas od začiatku až do konca. V 34-roch mesiacoch sa chlapec zúčastnil hodnotenia jeho vývoja na známej klinike. Testy zahŕňali vývoj reči (TELD3); klinické hodnotenie jazykových základov (CELFPreschool-2); a vývojový inventár Battelle (BDI2). Receptívna a expresívna reč dosiahla väčšinu medzníkov pre 3-ročné a niektoré 4-ročné deti.

Prípad 2

43-ročná žena beloška (G4P3, štvrtý krát tehotná) začala sama terapie, pričom autori tejto štúdie len zaznamenávali výsledky. Pred pôrodom nevedela, že jej deti majú Downov syndróm, ale aj tak sa počas tehotenstva snažila celkovo stimulovať vývin mozgu. V 36-tom týždni podstúpila cisársky rez kvôli znepokojujúcim výsledkom. Porodila chlapcov-dvojičky. Pri narodení chlapci nemali typické fyzické črty Downového syndrómu. Zdravotná sestra si všimla, že jeden z chlapcov mal kratšie uši. Krvné chromozómy odhalili, že obe z dvojičiek mali karyotyp 47, XY, +21. Novorodenecký kurz bol bez komplikácií.

Počas tehotenstva matka užívala 1 200 mcg kyseliny listovej, B-50 komplex (50 mg každého vitamínu B), vitamín C – 500 mg denne, a 600 mg niacinamid (vitamín B3) 1 až 3-krát denne.

Novorodenci boli kojení. V ôsmom mesiaci, jedno z dvojičiek bolo živé a reagovalo, zatiaľ čo to druhé bolo nehybné a malo fádny pohľad v očiach. Po dvoch dňoch užívania 800 mg kyseliny listovej sa začalo toto nehybné dvojča plaziť po zemi po predlaktiach. Obe dvojičky začali s vysokými dávkami multivitaminov počas ich 8 až 12-teho mesiaca.¹⁴

Ako súčasť prenatálneho vzdelávania, púšťala matka deťom v maternici nahlas hodinu denne klasickú hudbu. Taktiež im hodinu denne spievala.

Po narodení sa matka sústredila na nepretržité učenie a zriedkavé skúšaniam. Dvojičky trávili veľa času na zemi plazením pre stimuláciu vývoja motoriky. Zrak-hmat a manuálny vývoj sa stimuloval počítadlom. Dvojičky sa učili „posunkovej angličtine“. Táto metóda podporuje verbálny a hovorený jazyk.¹⁵ Reagovali na čítaný materiál ručnými posunkami ešte skôr ako vedeli komunikovať ústne. Veľmi skoro deťom čítala. Rátať začali v dvoch-troch rokoch. Počúvali hudbu, spievali hrali na bubón. Od ranného veku sa podporoval ich fyzický vývoj. Ako roční sa naučili plávať a urobili im basketbalovú sieť primeranú vzhľadu malých detí.

Obe dvojičky vedeli čítať, písať a rátať do sto už v štyroch rokoch. Teraz pri publikovaní tohto záznamu už majú 19 rokov. Majú všestranný režim – cvičia dve hodiny denne, chodia na vychádzky, hrajú basketbal, posilňujú s činkami. V lete denne plávajú. Obaja sú zaničení čitatelia a radi kreslia. Jeden z nich rád veľa píše, druhý pomenej. Obaja vedia viesť modlitebnú skupinu (napríklad katolícky ruženec). Každý deň spievajú a hrajú na bubón. Deti sa zúčastnili štandardného domáceho vzdelávania adaptovaného až do konca strednej školy. Nie sú ešte zamestnaní, ale svoju energiu využívajú najmä v atletike.

Prípad 3

Táto 38-ročná G2P1 matka nás oslovila počas tehotenstva kvôli vysokému riziku Downovho syndrómu. Inicovali sme diskusiu s inštitucionálnym výborom pre odborné štúdie tzv. IRB o tom, že uverejníme špecifický a systematický protokol pre tehotenstvá a malé deti s Downovým syndrómom. IRB však rozhodol, že nebude pracovať s malými nezávislými výskumníkmi a druhý IRB bol príliš drahý pre malú súkromnú ordináciu ako je naša. Nakoľko terapia sa obmedzovala len na výživné doplnky, a nakoľko cieľ bol viac inovatívna terapia ako výskum, vznikol dojem, že

liečba bola oslobodená od priameho zásahu/nepadala pod výboru pre etiku výskumu.¹⁶ Bol poskytnutý informovaný súhlas.

Materské sérum ukázalo Downov syndróm s rizikom 1 v 5. Ultrazvuk potvrdil krátke stehno, zvýšenú hrubosť šije a plochý nosný mostík. Matka odmietla amniocentézu a porodila v 37. týždni dievčatko s váhou 2 381g a normálnymi APGAR. Genetik, ktorý bábätku robil prehliadku, prehlásil, že dieťa nemalo fyzické črty typické pre novorodenca s Downovým syndrómom. Karyotyp bol 47,XX,+21.

Prenatálna biomedicínska liečba pozostávala z vysokej dávky multivitamínov /B vitamíny 25- až 100-násobne vyššie ako bežne odporúčaná denná dávka/. Podobne vysoká dávka multivitamínov bola podávaná aj po narodení /Nutrichem/. Matka čítala a spievala svojmu nenarodenému dieťaťu. Otec tiež spieval dieťaťu s hlavou na matkinom bruchu. Púšťali mu hudbu. Matka teraz číta a spieva dieťaťu. Stará mama spieva v španielčine. Otec používa čítacie kartičky tzv. *flash cards* a číta dieťaťu modlitby. Dieťa začalo liezť na tretí deň po narodení.¹⁷ Hodnotenie regionálneho vývojového centra v 9. mesiaci ukázalo, že rozvoj dieťaťa zodpovedal vývojovému veku 7. mesiacov v ELAP hodnotení.

Diskusia

Chromozomálny pôvod Downovho syndrómu bol objavený Gautierom, Le Jeunom a Turpinom.¹⁸ Tento objav viedol k pochopeniu Downovho syndrómu ako trisómie na 21. chromozóme. Hoci to bolo presné, žiadna liečba nebola navrhnutá. V tom čase, Turkel¹⁹ videl Downov syndróm ako biochemické ochorenie. Ak by bol celý chromozóm prítomný trojnásobne, potom každý gén by bol tiež trojitý. Berúc do úvahy, že samotný jeden gén mohol zredukovať jeden veľký problém na veľa malých.

Rozvoj modelov trisomických myší s Downovým syndrómom umožnil štúdium, analýzu a liečbu, choroby, len jedného génu. Efektívnosť modelov s myšami bola dokázaná predovšetkým, ak išlo o skorý vývoj. Klasicky, anatómia formovala základ pre chirurgickú liečbu. Fyziológia a farmakológia formovali základ pre medicínsku liečbu. Embryologické vady boli známe ako príčina vývojových anomálií, ale neformovali základ liečby. Genetické, vrodené alebo neurologické poruchy boli v minulosti považované za neliečiteľné. Teraz sa to mení. Stimulácia vývoja by mohla byť novým terapeutickým princípom s novými črtami.

Pred desaťročiami sa zistilo, že nedostatok živín môže spôsobiť vrodené vady. Korekcia týchto nedostatkov pred počatím predchádzala vrodené vady.^{20,21} Posledných niekoľko dekád bola klinicky odporúčaná kyselina listová na prevenciu ochorenia spina bifida.²² Liečba pred počatím, ako je dobre známe, má vplyv aj mesiace či roky neskôr.

Vo vývine, "načasovanie je všetko." Nervová trubica sa zatvára 28 dní po počatí. Užívanie folátu (kyseliny listovej) predtým môže predísť ochoreniu spina bifida; žiadne množstvo folátu po narodení nemôže už zvrátiť toto ochorenie. Efekt oboch prospešných i škodlivých vplyvov je znásobený v skorom období vývinu. Neskôr, benefity a poškodenia sú znížené a je ich ťažšie zachytiť.

Načasovanie je ešte dôležitejšie pre špecifickú liečbu. Rapídna deľba buniek v skorom období vývinu vedie k exponenciálnej expanzii počtu buniek. Molekulárne fragmenty monouhlíka sú potrebné na syntézu purínov, pyrimidínov, DNA, RNA, proteínov, neurotransmitterov a ďalších molekúl. Vitamín, ako kyselina listová a vitamín B12, metylové donory, ako betain a cholín, podporujú monouhlíkový metabolizmus. Niektoré z týchto (napr. B12, folát, betaín) môžu predísť defektom nervovej sústavy v skorom období vývinu.²³ Potrebné faktory musia byť dodané pred tým, ako proces vývinu začne. Benefity môžu mať dlhodobý dosah — dokonca celý život.

Štúdie D.J. Barkera a jeho kolegov zistili, že vnútro maternicové faktory, ktoré sa odrážajú v pôrodnej váhe, ovplyvňujú ochorenia v dospelosti vo veku 60-80.²⁴ Vysoký tlak, srdcové ochorenie, emfyzéma a porážka v dospelosti boli ovplyvnené vnútro maternicovými faktormi, aktívnymi šesť

alebo sedem dekád skôr. Materská podvýživa, ktorá sa prejavuje v nízkej pôrodnej veľkosti, môže viesť k cukrovke typu 2, vysokému tlaku, hyperlipidémii a syndrómu X v dospelosti.²⁵ Barker a jeho kolegovia spochybnili tento koncept “fetálneho programovania.” Barker a ďalší dospeli k záveru, že vývin nekončí organogenezou, ale pokračuje v skorom období života. Po tom, čo sa sformujú orgány, môžu sa vyskytnúť zmeny v tkanivách, bunkách a dokonca v subbunkových organeloch. Liečba vrodených väd metabolizmu môže byť vnímaná ako epigenetická modifikácia vývinu. Ak vzdelanie závisí od plastických modifikácií synapsí, jemný rozvoj sa vyskytuje na mikroskopickej úrovni počas celého života. Neskoršie dospelácke ochorenia, hoci sa zdajú nesúvisiace, sú však ovplyvnené procesmi počas vývinu.

Jeden z najdôležitejších aspektov vývinu je neuroembryológia. Na každom stupni vývinu mozgu je vyprodukovaný prebytok, za ktorým nasleduje orezávanie. Orezávanie programovanou smrťou buniek je apoptóza.²⁶ Vyprodukuje sa prebytok neurónov, potom dendritov, dendritových odbočiek, dendritických terminálnych butónov a synapsí a tie sa následne orežú. Replikácia neurónov sa vyskytuje zväčša od 8- až 16-tého týždňa.²⁶ Neuróny migrujú do svojich destinácie od 18- až 25-týždňa. Neuróny potom vytvárajú rozkonárené dentritické stromy, formujú synaptické spojenia s ostatnými neurónmi a projektujú axóny na ciele. Vyvíja sa glia and myelín. Neuróny, ktoré dávajú a dostávajú stimuláciu, “sa odmeňujú navzájom” trofickými molekulami a preto podporujú svoje vzájomné prežitie. Neuróny, ktoré nekomunikujú, nevymieňajú trofické molekuly a preto zomierajú apoptózou.

Vývin mozgu, ako organogéza, bol historický považovaný za “fait accompli.” Skúsenosti diktujú iné. Predstavte si vývin mozgu u troch detí. Jedno vyrastá v dome, kde sa hovorí anglicky. Toto dieťa plynule hovorí anglicky. Druhé dieťa, vyrastajúce v dome s tromi jazykmi, bude hovoriť všetkými tromi. Tretie dieťa, ktoré nie je nútené hovoriť iným jazykom do veku 10 rokov, utrpí trvalú stratu týchto schopností a bude sa učiť iba ťažko. Vývin mozgu je podstatne modifikovateľný.

Apoptóza — programovaná strata mozgových buniek — sa môže zdať škodlivá, ale je fakticky potrebná pre dobré fungovanie mozgu. Predstavte si dva mozgy. V prvom sa formujú neuróny A, B a C. V tomto prípade A má lepšie spojenie ako B, ktoré má lepšie spojenie s C. V druhom mozgu je zvýšená replikácia neurónov. Formujú sa neuróny AAA, BBB a CCC. Po apoptóze prežijú tri najlepšie. V druhom mozgu sú ponechané A, A a A. Druhý mozog má ten istý počet neurónov, ale vybrané sú neuróny vyššej kvality. Vylepšené fungovanie mozgu je výsledkom interakcie medzi zvýšenou replikáciou a zlepšenou selekciou.^{27,28} Ak by sa preferenčne stratili slabo fungujúce a slabo prepojené neuróny, to by vytvorilo neurálnu sieť päť krát efektívnejšiu v učení a riešení problémov.^{27,28}

Počnúc začiatkom tretieho trimestra sa neuróny rýchlo strácajú kvôli apoptóze. Niektoré cesty skorej projekcie poskytujú širokosiahajúcu stimulačnú podporu neurónom v mozgu pokiaľ tieto neuróny uskutočnia spojenia s inými neurónmi. Tieto cesty zahŕňajú cholinergické neuróny základu predného mozgu²⁹ a adrenergické neuróny locus ceruleus.³⁰ Udržanie alebo zlepšenie týchto ciest podporuje neurgenézu mnohých oblastí mozgu. Rast a prežitie neurónov závisí na dynamickej interakcii replikovania a apoptózy.

Teraz je jasné ako modifikovať proces vývinu mozgu v prospech alebo neprospech. Deti a/alebo zvieratá, ktoré sú vystavené zmyslovej alebo funkčnej deprivácii, trpia čiastočnou alebo dočasnou, až po kompletnú alebo trvalú stratu neurónov, projektových dráh, zmyslových, analytických a/alebo motorických schopností. Deti a/alebo zvieratá, ktorým sa dostane jednotlivo alebo v kombinácii zvýšenej zmyslovej, motorickej, elektrickej, chemickej, fyziologickej alebo spoločenskej stimulácie, rozvinú a udržia vyššiu neurologickú schopnosť a funkciu. Neurón môže byť stimulovaný funkčným zmyslovým alebo motorickým vstupom; neurotransmitterickým alebo agonistickým vstupom; alebo opakovanou inhibíciou neurotransmitera. Stimulačný efekt lieku na cieľový neurón môže byť funkčne ekvivalentný zmyslovému vstupu. Nakoľko čisto funkčné alebo vzdelávacie prístupy môžu byť ekvivalentné liekom, ich dôležitosť by nemala byť ignorovaná alebo zanedbaná. Fakticky mozgová hmota a funkcia môžu rásť používaním mozgu, tak ako svaly rastú cvičením.^{3,4,5,6} Predtým než sa posúdia terapie, musí sa zvážiť vývinová perspektíva štúdií.

Predstavte si náhodne kontrolovaný test rastového hormónu u mužov stredného veku. Takýto test by mohol potvrdiť dôkaz, že rastový hormón nemá vplyv na výšku. To preto, že do stredného veku, výška dosahuje svoju finálnu možnosť. Táto možnosť je čiastočne genetická a čiastočne environmentálna. Časová doba plasticity výšky najpravdepodobnejšie začína počas sa môže približovať zápletke vnútro maternicového života, ale siaha nie ďalej ako najviac do veku 20 rokov. Hoci metodologicky obdivuhodný, takýto test je vývinovo zcestný. Sila vývinových efektov sa môže priblížiť zápletke exponenciálneho úpadku. Taká krivka by bola strmá v čase okolo nuly, ale plochá neskôr. V plochej časti krivky, veľmi dlhé trvanie liečby je potrebné, aby bolo vidno slušný prospech, alebo je nemožné rozoznať prospech. Testy krátkeho trvania v pokročilom veku /viac ako päť rokov/ by mohli prísť k záveru, že prospešné terapie sú naďalej neužitočné, pretože nezobrali do úvahy vplyv vývinového času.

Nedostatky mnohých vitamínov spôsobujú zaostalosť neurologickej funkcie, ktorá môže byť obnovená po ich dodaní. Tieto efekty sú početné u zvierat naprieč druhmi.^{20,21} Mnohé ľudské neurologické ochorenia a neurotransmiterové cesty sú ovplyvnené biochémiou a výživou.^{31,32} Experimenty u normálnych detí naznačujú prospešné efekty množstva mikroživín.³³ Nutričná podpora v dôležitých obdobiach vývinu by mala prospieť vývinu mozgu. Niektorí obhajujú vysokú dávku multivitamínov pre Downov syndróm.^{14,19,34,35} Po povzbudzujúcej Harrellovej správe³⁵ šesť po seba nasledujúcich náhodne kontrolovaných testov zistilo žiaden prospech z multivitamínov.^{14,36} Vo väčšine týchto pokusov bol nedostatok pacientov a predstavovali chyby typu II.³⁶ Väčšina pokusov nemala žiadnych pacientov vo veku menej ako 5 rokov.^{14,36} Dĺžka terapií bola časovo obmedzená a boli uskutočnené v neskorej etape vývinu.^{14,36} Nakoľko nedostatky živín boli zdokumentované v prípadoch Downovho syndrómu, MacLeod¹⁴ a Ani et al.³⁶ prišli k záveru, že tieto náhodné testy majú nedostatok kredibility pre tieto dôvody. Eilander et al. hodnotili tzv. mikroživinové testy u normálnych detí. Dva pokusy v jednom roku ukázali jasné benefity.³⁷ Pokusy u detí starších ako 5 rokov mali drobné benefity, ktoré by museli byť početnejšie, aby vykázali štatistickú významnosť. Tieto výsledky u normálnych detí spracovali MacLeod a Ani et al.

Obavy o bezpečnosť užívania vitamínov sú často prezentované chybné a s prehnanými prehláseniami tými, ktorí nemajú dostatočný tréning a skúsenosť v terapeutickú výživu, založenými na presvedčivých dátach. Vysoké dávky vitamínu C, tvrdí sa, spôsobujú vylučovanie oxalátu, obličkové kamene, uricosuriu, nedostatok vitamínu B12, systemickú aklimatizáciu, pro-oxidačné efekty.³⁸ Pozorné a opatrné preštudovanie nezistilo žiaden dôkaz poškodenia, okrem osmotického hnačky.³⁸ Užívanie vitamínu E nad ODD (odporúčaná denná dávka) neustále ukazovalo neprítomnosť negatívnych vedľajších účinkov.³⁸ Liečba širokého spektra vrodených väd metabolizmu môže byť bezpečne realizovaná s dávkami vitamínu B až 10 – 1000 násobne vyššími, ako je ODD.³⁹ Vyššie dávky vitamínov (100-násobok ODD pre B vitamíny) boli bezpečne užívané pre prípad Downovho syndrómu od 50-tych rokov.¹⁹ Vysoké dávky prenatálnych vitamínov (10-100 násobok ODD) boli bezpečne užívané bez predpisu celé desaťročia. Je nepravdepodobné, aby takáto doplnová výživa mala škodlivý efekt.⁴⁰

Prípadové štúdie majú svoje obmedzenia, ale môžu ukázať, čo je možné. Tu zdokumentované prípady naznačujú, že pacienti s Downovým syndrómom môžu byť schopní – s kombinovaným programom vzdelávania a biomedicínskej terapie pred a po narodení – väčšieho intelektuálneho úspechu, než by sa očakávalo.

Nedávny rozvoj modelov myší s Downovým syndrómom umožňuje veľký pokrok. Najprominentnejšia je Ts65Dn myš. Tento model je trisomický pre väčšinu génov nájdených na ľudskom chromozóme 21. Vývin mozgu v trisomických modeloch myší pripomína ľudský Downov syndróm. Majú podobné fyziologické, anatomické a funkčné deficity. U modelov myší, problémy boli analyzované a ozrejmene, liečba bola dokázaná ako prospešná. Neurovývinové prenatálne terapie v myších modeloch boli dokázané. Zvažujú sa tu selektívne prenatálne alebo skoré postnatálne terapie. Podobné terapie poskytnuté neskôr v živote majú menší efekt.

Environmentálne obohatenie (vrátane cvičenia) zlepšuje rozvoj u laboratorných zvierat. Prenatálna environmentálna stimulácia matky má za výsledok zlepšenú neurologickú výkonnosť potomka po narodení.⁴¹ Anatomické štúdie potomstva ukázali trvalú zvýšenú hrubosť cerebrálneho

kortexu a zvýšený výsev dendritov.⁴¹ Perinatálne cvičenie a environmentálne obohatenie vyústilo v opravenú anatómiu, pamäť, správanie a učenie.^{42,43}

Bazálne cholinergické neuróny predného mozgu (BFCNs) projektujú široko naprieč mozgom. Tieto neuróny poskytujú aferentne trofickú stimuláciu tak, že vyvíjajúce sa neuróny nebudú stratené v apoptóze predtým, než sa spoja s ďalšími neurónmi. Perinatálna doplnková výživa cholínom podporuje cholinergický prenos BFCNs.²⁹ Cholín podporuje kognitívnu funkciu; je neuroochranný; zvyšuje neurotrofickú funkciu. Ts65Dn myši, ktoré dostávajú cholín počas tehotenstva a laktácie, majú zvýšenú kognitívnu funkciu ako dospelí.²⁹ BFCNs sú tiež citlivé na zvýšený oxidatívny stres. Superoxide dismutáza, gén prítomný na 21. chromozóme, premieňa superkyslík (O₂-) na hydroxyl radikál. Akumulácia excesívneho množstva hydroxyl radikálu môže spôsobovať oxidatívny stres. Perinatálna liečba s tocopherolom (vitamín E) chránila bazálne cholinergické neuróny predného mozgu pred oxidatívnym stresom a obnovila anatómiu, fyziológiu, správanie a kognitívnu funkciu.⁴⁴

Pacienti s Downovým syndrómom sú často depresívni a môžu sa napraviť selektívnym užívaním inhibítorov serotonínu. SSRI zlepšuje neurogenézu hipokampu u dospelých. Fluoxetín, inhibítor serotonínu, bol podávaný Ts65Dn myšiam skoro v postnatálnej fáze ako aj počas tehotenstva. Neurogenéza (meraná histologicky) a behavioralny výkon boli obnovené.⁴⁵

Najdominantnejší stimulačný neurotransmitter mozgu je aminokyselina glutamát. Najdominantnejší inhibičný neurotransmitter, opačný glutamátu, je gamma amino butyric acid (GABA.) Blokovanie GABA pôsobí preto stimulačne. V myšiach s Downovým syndrómom a Ts65Dn, prebytočná GABA-ergická stimulácia, ktorá má inhibičný efekt, môže vysvetliť pokojnú povahu/dispozíciu. GABA blokáda s pentylenetetrazole (PTZ) bola známa celé dekády. V experimentoch so zvieratami na štúdium epilepsie, vysoká dávka PTZ sa používa na trvalé zvýšenie frekvencie záchvatov. Preto americká Food and Drug Administration (FDA) zakázala PTZ v USA. PTZ má všeobecne stimulačný efekt, silnejší ako kofeín a môže byť užívaný v nízkych dávkach ako kardio a/alebo respiračný stimulant pod názvami metrazol alebo cardiozol. Takto je používaný mimo USA. V Ts65Dn myšiach perinatálny PTZ obnovil pamäť a kognitívnu funkciu a tento efekt pretrval 3 mesiace po tom, čo liek bol vysadený.⁴⁶ Hoffman La Roche vyvinuli "selektívny" GABA inhibítor, R04938581. Ako PTZ nastoľuje obnovu kognitívnej funkcie.⁴⁷

Jeden gén na 21. chromozóme je **duálne-aktívny tyrozín (Y) gén fosforylačnej regulácie kinézy (DYRK1A)**. Tento dôležitý gén má množstvo vplyvov na mozgovú morfogenezu a synaptickú plasticitu. Reguluje ďalšie gény a proteíny počas neurovývinu. Transgenetické myši s tromi kópiami vykazujú veľa črt Downovho syndrómu. Keď je počet kópií zredukovaný na dva, normalita je obnovená. V Ts65Dn myšiach extrakt zo zeleného čaju (Epi-Gallo-Catechin Gallate/EGCG) blokoval škodlivé efekty DYRK1A a obnovil normálnu fyziológiu, učenie a správanie.⁴⁸

Záver

Neurogenéza (replikácia, prežitie a organizácia neurónov) môže byť zlepšená mnohými spôsobmi. Prípadové štúdie naznačujú, že niekoľko živín a liekov je sľubných. Experimenty s myšacími modelmi viedli k efektívnym terapiam. Správne načasovanie terapie je kľúčové. Lepšie pochopenie vývinu mozgu môže prospieť všetkým deťom, nie len tým s Downovým syndrómom.

Dr. Patrick James (Paddy Jim) Baggot, M.D., je pôrodník a gynekológ v Los Angeles, Kalifornia. **Dr. Rocel Medina Baggot, M.D.**, je tiež pôrodníčka/gynekologička a pracuje aj vo výskumnom projekte zameranom na pôrodníctvo pre rozvoj mozgu v Monterey Park, Kalifornia. Kontakt: P.J. Baggot M.D., Guadalupe Medical Center, 3020 Wilshire, No. 219, Los Angeles, CA 90010, pjbaggot@hotmail.com.

Acknowledgement: We deeply appreciate the hard work, determination, creativity, and devotion demonstrated by the mothers, other family members,

Journal of American Physicians and Surgeons Volume 19 Number 1 Spring 2014
and caregivers of the children in the case reports. The support of the International Foundation for Genetic Research—the Michael Fund—is gratefully appreciated.

Disclosure: P. J. Baggot has a patent application pending related to this work.

REFERENCES

1. Wattanathorn J, Mator L, Muchimapura S, et al. Positive modulation of cognition and mood in the healthy elderly volunteer following the administration of *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol* 2008;16(2):325-332. doi:10.1016/j.jep.2007.11.038.

2. Sumar S. *Yoga for the Special Child: a Therapeutic Approach for Infants and Children with Down Syndrome, Cerebral Palsy, Learning Disabilities*. Sarasota, Fla.: Yoga for the Special Child; 1998.
3. Doman GJ, Doman JJ. *How to Teach Your Baby to Read*. Garden City Park, N.Y.: Square One Publishers; 2006.
4. Doman GJ, Doman JJ. *How to Teach Your Baby Math*. Garden City Park, N.Y.: Square One Publishers; 2006.
5. Doman GJ, Doman D, Hagy B. *How to Teach Your Baby to Be Physically Superb*. Garden City Park, N.Y.: Square One Publishers; 2005.
6. Doman, GJ. *What to Do about Your Brain-Injured Child*. Garden City Park, N.Y.: Square One Publishers; 2005.
7. Sears W, Sears M. *The Attachment Parenting Book: A Commonsense Guide to Understanding and Nurturing Your Child*. Boston, Mass.: Little, Brown and Co.; 2001.
8. Newton R. *The Attachment Connection: Parenting a Secure and Confident Child Using the Science of Attachment Theory*. Oakland, Calif.: New Harbinger Publications; 2008.
9. Morrison K, Doman D. *Naturally Better Kids: Dramatically Improve Your Child's Life Naturally*. NBK Publishing; 2010.
10. Macdonald J, Stoika P. *Play to Talk: a Practical Guide to Help Your Late-Talking Child Join the Conversation*. Madison, Wis.: Kiddo Publishing; 2007.
11. Sharing inspiration to support the Yamini Foundation. In: Durkin A. *Down Syndrome: a Day to Day Guide*. Available at: <http://dsdaytoday.blogspot.com/2011/10/sharing-inspiration-to-support-yamini.html>. Accessed Jan 14, 2014.
12. Jett "reading" at 16 months. In: Durkin A. *Down Syndrome: a Day to Day Guide*. Available at: <http://dsdaytoday.blogspot.com/2011/07/jett-readingat-16-months.html>. Accessed Feb 18, 2014.
13. Teaching your baby or child to read. In: Durkin A. *Down Syndrome: a Day to Day Guide*. Available at: <http://dsdaytoday.blogspot.com/2011/03/teaching-your-baby-to-read.html>. Accessed Jan 14, 2014.
14. MacLeod K. *Down Syndrome and Vitamin Therapy*. Ottawa, Canada: Kemanso Publishing; 2003.
15. Gustason G, Zawolkow E. *Signing Exact English*. Los Alamitos, Calif.: Modern Signs Press; 1993.
16. Eyadhy AA, Razack S. The ethics of using innovative therapies in the care of children. *Pediatr Child Health* 2008;13:181-184.
17. Baby T Crawling_0002. Available at: <http://www.youtube.com/watch?v=wlibpj1Mhiw>. Accessed Jan 14, 2014.
18. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Les chromosomes humains en culture de tissus. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1959;248(4):602-603.
19. Turkel H, Nusbaum I. *Medical Treatments of Down Syndrome and Genetic Diseases*. Southfield, Mich.: UBIOTICA; 1985.
20. Combs Jr, GF. *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. 2nd ed. San Diego, Calif.: Academic Press; 1998.
21. Hurley L. *Developmental Nutrition*. Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall; 1980.
22. Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural tube defects and congenital heart defects. *Nutrients* 2013; 51:4760-4775. doi:10.3390/nu5114760.
23. Imbard A, Benoist JF, Blom HJ. Neural tube defects, folic acid and methylation. *Int J Environ Res Pub Health* 2013;10:4352-4389. doi:10.3390/ijerph10094352.
24. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007;261:412-417.
25. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-67.
26. Volpe J. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, Pa: Saunders; 2008.
27. Brown GD, Hulme C, Hyland PD, Mitchell IJ. Cell suicide in the developing nervous system: a functional neural network model. *Brain Res Cogn Brain Res* 1994;2(1):71-75.
28. LeGrand EK. An adaptationist view of apoptosis. *Q Rev Biol* 1997;72(2):135-147.
29. Moon J, Chen M, Gandhi SU, et al. Perinatal choline supplementation improves cognitive functioning and emotion regulation in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Behav Neurosci* 2010;124(3):346-361. doi:10.1037/a0019590.
30. Salehi A, Faizi M, Colas D, et al. Restoration of norepinephrine-modulated contextual memory in a mouse model of Down syndrome. *Sci Transl Med* 2009;1(7):7ra17. doi:10.1126/scitranslmed.3000258.
31. Melvyn R. *Nutritional Influences on Mental Illness*. 2nd ed. Tarzana, Calif.: Third Line Press; 1999.
32. Lieberman HR, Kanarek RB, Prasad C. *Nutritional Neuroscience*. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 2005.
33. Jurg H. Vitamins and brain function. In: Lieberman HR, Kanarek RB, Prasad C, eds. *Nutritional Neuroscience*. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 2005:207-233.
34. Leichtman LG. Targeted nutritional intervention (TNI) in the treatment of children and adults with Down syndrome: principle behind its use, treatment protocols, and an expanded bibliography. In: Fish K, Fish Q, eds. *Down Syndrome: What You CAN Do*. Moodys, Okla.: Qadoshyah Fish; 2008: 93-112.
35. Harrell RF, Capp RH, Davis DR, Peerless J, Ravitz LR. Can nutritional supplements help mentally retarded children? An exploratory study. *Journal Proc Natl Acad Sci* 1981;78:574-578.
36. Ani C, Grantham-McGregor S, Muller D. Nutritional supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status. *Dev Med Child Neurol* 2000;42: 207-213.
37. Eilander A, Gera T, Sachdev HS, et al. Multiple micronutrient supplementation for improving cognitive performance in children: systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91(1):115-130. doi:10.3945/ajcn.2009.28376.
38. Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, et al. Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr* 2005;81:736-745.
39. Hillman RE. Megavitamin responsive aminoacidopathies. *Pediatr Clin North Am* 1976; 23:557-567.
40. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. Megavitamin and megamineral therapy in childhood. *CMAJ* 1990;143(10):1009-1013.
41. Diamond MC. *Enriching Heredity: the Impact of the Environment on the Anatomy of the Brain*. New York, N.Y.: Free Press; 1988:84-105.
42. Chakrabarti L, Scafidi J, Gallo V, Haydar TF. Environmental enrichment rescues postnatal neurogenesis defect in the male and female Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Dev Neurosci* 2011;33:428-441. doi:10.1159/000329423.
43. Kida E, Rabe A, Walus M, Albertini G, Golabek AA. Long-term running alleviates some behavioral and molecular abnormalities in Down syndrome mouse model Ts65Dn. *Exp Neurol* 2013;240:178-89. doi:10.1016/j.expneurol.2012.11.022.
44. Shichiri M, Yoshida Y, Ishida N, et al. α -Tocopherol suppresses lipid peroxidation and behavioral and cognitive impairments in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Free Radic Biol Med* 2011;50(12):1801-1811. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.023.
45. Bianchi P, Ciani E, Guidi S, et al. Early pharmacotherapy restores neurogenesis and cognitive performance in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. *J Neurosci* 2010;30(26):8769-8779. doi:10.1523/JNEUROSCI.0534-10.2010.
46. Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, et al. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat Neurosci* 2007;10:411-413.
47. Martinez-Cue C, Martinez P, Rueda N, et al. Reducing GABAA α 5 receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of Down syndrome. *J Neurosci* 2013;33(9):3953-3966. doi:10.1523/JNEUROSCI.1203-12.2013.
48. Guedj F, Sebric C, Rivas I, et al. Green tea polyphenols rescue of brain defects induced by overexpression of DYRK1A. *PLoS ONE* 2009;4(2):e4606. doi:10.1371/journal.pone.0004606.