



ЕВАЛУАЦИЈА  
ЕФЕКТА  
ИНКЛУЗИВНОГ  
ОБРАЗОВАЊА У  
РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ

Београд 2020.

Универзитет у Београду  
Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију

**НАЦИОНАЛНИ НАУЧНИ СКУП  
„ЕВАЛУАЦИЈА ЕФЕКТА ИНКЛУЗИВНОГ ОБРАЗОВАЊА  
У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ”**

*Београд, 21. децембар 2020.*

**ЗБОРНИК РАДОВА**

Београд, 2020.

НАЦИОНАЛНИ НАУЧНИ СКУП  
„ЕВАЛУАЦИЈА ЕФЕКТА ИНКЛУЗИВНОГ ОБРАЗОВАЊА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ”  
ЗБОРНИК РАДОВА

Београд, 21. децембар 2020.

Издавач:

Универзитет у Београду – Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију (ИЦФ)  
11000 Београд, Високог Стевана 2  
www.faspep.bg.ac.rs

За издавача:

Проф. др Снежана Николић, декан

Главни и одговорни уредник:

Проф. др Бранка Јаблан

Уредници:

Доц. др Марија Анђелковић

Доц. др Ивана Сретеновић

Рецензенти:

Доц. др Слободан Банковић, Универзитет у Београду – Факултет за  
специјалну едукацију и рехабилитацију

Доц. др Марија Јелић, Универзитет у Београду – Факултет за  
специјалну едукацију и рехабилитацију

Дизајн насловне стране:

Зоран Јованковић

Компјутерска обрада текста:

Биљана Красић

Штампа омота и нарезивање ЦД

Универзитет у Београду – Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију (ИЦФ)

Зборник радова биће публикован у електронском облику – ЦД

Тираж: 200

ISBN 978-86-6203-145-7

Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију, на седници одржаној 7.12.2020. године, Одлуком бр. 3/193 од 8.12.2020. године, усвојило је рецензије рукописа Зборника радова „ЕВАЛУАЦИЈА ЕФЕКТА ИНКЛУЗИВНОГ ОБРАЗОВАЊА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ”.

Зборник је настао као резултат Пројекта „ЕВАЛУАЦИЈА ЕФЕКТА ИНКЛУЗИВНОГ ОБРАЗОВАЊА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ” чију реализацију је сопственим средствима подржао Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију.

### ***Програмски одбор:***

- Проф. др Александар Југовић
- Доц. др Милосав Адамовић
- Доц. др Ивана Арсенић
- Доц. др Мирјана Ђорђевић
- Доц. др Тамара Ковачевић
- Доц. др Татјана Ментус
- Доц. др Ксенија Станимиров

### ***Организациони одбор:***

- Доц. др Наташа Буха
- Доц. др Миа Шешум
- Асс. др Бојана Дрљан
- Асс. др Божидар Филиповић
- Асс. Вера Петровић
- Невена Јаковљевић, сарадник у настави
- Дуња Стекић, сарадник у настави

## ИНТЕЛЕКТУАЛНА ОМЕТЕНОСТ И РАЗВОЈ ДЕМЕНЦИЈЕ: ДЕМЕНЦИЈА КОД ОСОБА СА ДАУНОВИМ СИНДРОМОМ

Александра ПАВЛОВИЋ\*, Драган ПАВЛОВИЋ\*\*

\*Универзитет у Београду – Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију,  
Београд

\*\*Поликлиника Антамедика, Београд

### Апстракт

*Одрасле особе са Дауновим синдромом су у великом ризику за развој Алцхајмерове болести раног почетка. Деменцији претходи период продромалне, пре-клиничке фазе. Хистопатолошки налази карактеристични за Алцхајмерову болест су готово правило код особа са Дауновим синдромом у петој деценији живота. Трајекторије когнитивног пропадања код популације са Дауновим синдромом нису у потпуности дефинисане. Будући да код ових особа већ постоји интелектуална ометеност, суптилни рани знаци когнитивног пада се могу превидети или погрешно дијагностиковати чиме се пропушта прилика за правовремену примену фармаколошких и психосоцијалних интервенција. Популација са Дауновим синдромом би могла бити циљна за испитивање превентивних и терапијски мера за настанак Алцхајмерове болести. Из ових разлога, Светска здравствена организација је позвала на укључивање интелектуалне ометености у националне планове за деменцију.*

**Кључне речи:** Даунов синдром, интелектуална ометеност, когнитивни пад, деменција, Алцхајмерова болест

### УВОД

Особе са тризомијом хромозома 21 или Дауновим синдромом (ДС) уз карактеристичан фенотип и интелектуалну ометеност испољавају бројне здравствене проблеме (Ballard, Mobley, Hardy, Williams, & Corbett, 2016; Nefti & Blanco, 2017). Поред тога, епидемиолошки подаци указују на то да чак 80% особа са ДС развије деменцију до 65. године живота, по правилу Алцхајмеровог типа (Hithersay,

Hamburg, Knight, & Strydom, 2017). Мада је Алцхајмерова болест (АБ) доминантно спорадична, фамилијарне форме са раним почетком се виђају у пракси, у 2,5 - 5% случајева (Стефанова и сар., 2013). АБ у склопу ДС показује карактеристичне хистопатолошке промене које се виђају и у спорадичном облику ове деменције. Постављање правовремене и тачне дијагнозе је посебан изазов будући да се по правилу ради о већ когнитивно измењеним особама. Терапијски приступи који

редукују нивое амилоида бета (А $\beta$ ) или А $\beta$  фибрилогенезу имају за циљ да смање ризик или превенирају АБ, те би са овим терапијским опцијама посебно требало таргетирати особе са ДС (Tcw & Goate, 2017; Hithersay et al., 2017). Међутим, постоје докази да је код особа од ДС потребан строг мониторинг при примени неких лекова, јер је регистрована тенденција ка могуће измењеној диспозицији (Hefti & Blanco 2017).

## ЕПИДЕМИОЛОШКИ ПОДАЦИ

Преваленција деменције у популацији особа са ДС се креће од испод 10% код млађих од 49 година, до више од 30% код старијих преко 60 година живота (Wiseman et al., 2015). Према подацима лонгитудиналне студије, кумулативна инциденција АБ у особа са ДС се процењује на више од 80% код старијих од 65 година, при чему је преживљавање у просеку седам година од постављања дијагнозе (McCarron, McCallion, Reilly, & Mulryan, 2014). Средње животно доба у време постављања дијагнозе АБ је износило од 47 до 55 година (Hithersay et al., 2017). Ризик за појаву деменције код особа са ДС се процењује на чак 92,1 (incidence relative risk, IRR) у односу на контролни узорак испитаника без ДС (Alexander et al., 2016).

## КОМОРБИДИТЕТИ КАО ФАКТОР РИЗИКА ЗА КОГНИТИВНИ ПАД

Чести коморбидитети у популацији особа са ДС су урођене срчане мане, епилепсија, хипотиреоза, сметње вида и слуха и депресија, конгенитални срчани дефекти, ендокринолошке болести, кожне и промене на зубима, епилептички напади, леукемија и гојазност (Alexander et al.,

2016; Hefti & Blanco, 2017). Неке од ових болести се чешће виђају са старењем особа са ДС или код оних који развију деменцију, као што су епилепсија, исхемијски или хеморагијски мождани удар (McCarron et al., 2014; Sobey et al., 2015). Нажалост, постојање епилепсије подиже ризик и за смртни исход преко шест пута (McCarron et al., 2014). Понављани лоше контролисани епилептички напади, исхемијски или хеморагијски мождани удар, могу независно подићи ризик за развој когнитивног пада (Sobey et al., 2015; Павловић и Павловић, 2018). Хеморагијски мождани удар је по правилу последица церебралне амилоидне ангиопатије, која је један од одлика и АБ а јавља се и независно као спорадична болест везана за старење (Павловић, Павловић, Алексић и Штернић, 2013). Постојање амилоидне ангиопатије и кардиоваскуларних фактора ризика такође доводи до болести малих крвних судова мозга, који представљају додатни ризик за васкуларно когнитивно оштећење (Павловић и Костић 2015).

## БИОЛОШКЕ ОСНОВЕ ДЕМЕНЦИЈЕ У ОСОБА СА ДС

Развој АД у особа са ДС се чини неизбежним, будући да се ради о особама са три копије гена за амилоид прекурсор протеин (АПП), те је целуларни ефекат ове мутације повећана експресија АПП и повећано накупљање патогеног, несолубилног А $\beta$ 42 (Ballard et al., 2016; Hithersay et al., 2017). Овај феномен се према теорији амилоидне каскаде сматра кључним моментом у патогенези АБ (Павловић, 2002). Студије са амилоидном позиционом емисионом томографијом (ПЕТ) су указале на то да значајно везивање амилоида постоји у неколико региона мозга особа са

ДС, већ до узраста од 50 година (Jennings et al., 2015). Као и у спорадичној форми, АБ у склопу ДС показује карактеристичне хистопатолошке промене, као што су екстрацелуларни депозити Аβ у дифузним плаковима, сенилним плаковима и крвним судовима мозга, уз неуритичне промене (Hithersay et al., 2017). Поред екстрацелуларних плакова у којима се депонује Аβ, хистопатолошке карактеристике АБ као што су интраћелијска неурофибриларна клубад састављена од хиперфосфорилисаног тау протеина и губитак неурона се такође налазе код особа са ДС (Hithersay et al., 2017). Могуће је активирање и других механизма церебралне лезије, па тако магнетна спектроскопија са маркером глије, миоинозитолом, указује на могуће постојање глијалне инфламаторне компоненте код ових особа (Lin et al., 2016).

Поређење особа са ретком формом АБ насталом дупликацијом АПП региона на хромозому 21, са особама са ДС, показало је да болесници са фамилијарном дупликацијом АПП имају већу учесталост интрацеребралне хеморагије, и могуће екстензивније васкуларне промене (Buss et al., 2016), имплицирајући постојање протективних механизма у ДС.

Поред деменције, описани су и ретки случајеви регресије или тзв. „дезинтеграције“ у виду изненадног губитка активности свакодневног живљења уз когнитивни пад, који су могуће повезани са аутоимуним механизмима (Worley et al., 2015).

## КЛИНИЧКА СЛИКА

Постоје контроверзна мишљења о клиничкој слици АБ код особа са ДС и да ли се она разликује од класичне спорадичне

АБ, мада поређење неуропсихолошког профила указује на сличне обрасце дефицита (Dick, Doran, Phelan, & Lott, 2016). Оштећење краткорочног памћења је по правилу најранији знак деменције у особа са ДС (Blok, Scheirs, & Thijm, 2017; Lautarescu, Holland, & Zaman, 2017), али недостају лонгитудиналне студије које би систематски пратиле даљи ток болести.

## ДИЈАГНОСТИЧКИ АСПЕКТИ

Неуропсихолошка дијагностика која би омогућила рану детекцију измена когнитивних способности код особа са већ присутном интелектуалном ометеношћу представља изазов. Ефекат „пода“ је главни проблем јер је потребно користити довољно сензитивне тестове да би се пратио когнитивни пад. Препоручују се тестови памћења објеката, семантичке флуентности, тестови вербалног памћења, Tower of London, парно асоцирано учење у САНТАВ батерији и једноставно реакционо време, као и тестови визуомоторне прецизности (Hithersay et al., 2017). Равенове прогресивне матрице у боји су користан тест на коме постоји пад постигнућа од 40. године живота особа са ДС (Tsao, Kindelberger, Freminville, Touraine, & Bussy, 2015). Недавно је публикован и посебно дизајниран упитник за особе са ДС који циљано процењује егzekутивне функције, памћење и језичке способности, са високом поузданосћу разликује особе са деменцијом или без деменције и може се користити и за проспективно праћење (Startin, Rodger, Fodor-Wynne, Hamburg, & Strydom, 2016).

Поред података из студија са ПЕТ-скеном, који се користи са различитим медијумима (глукоза, маркери амилоида итд), у клиничкој пракси се користе

прегледи компјутеризованом томографијом и магнетном резонанцом (Hithersay et al., 2017). Електроенцефалографски преглед указује на повезаност појаве когнитивног пада и спорог тета ритма (Salem et al., 2015).

Потребно је боље познавање биомаркера прогресије патолошких процеса који постоје код особа са ДС а указују на развој когнитивног пада. Нивои А $\beta$  у плазми и цереброспиналној течности су добро познати маркери АБ (Павловић, 2002). Код особа са ДС, виши нивои А $\beta$ 42 у плазми су повезани са вишим скоровима на Упитнику о деменцији код особа са интелектуалном ометеношћу, као и нижим постигнућима на задацима семантичке вербалне флуентности и са лошијим способностима комуникације (Ноуо et al., 2015). Сугерисана је улога и других биомаркера, као што су разни маркери неуроинфламације, оксидативног стреса и неуродегенерације (Iulita et al., 2016; Zis et al., 2014).

## ТЕРАПИЈСКИ АСПЕКТИ

Актуелни терапијски концепт у приступу болесницима са АБ, као што је на првом месту примена инхибитора холинестеразе, имао би оправдања и у код особа са ДС који развијају когнитивни пад (Eady, Courtenay, & Strydom, 2015). Међутим, конклузивни докази у овој популацији недостају. Има доказа о користи примене когнитивног тренинга, мада су ефекти умерени, а студија је мало (de la Torre et al., 2016). Неколико мањих студија чији резултати нису репликовани указују на извештај позитиван ефекат разних статина, суплемената и витамина и експерименталних супстанци, али је ова популација иако идеални терапијски таргет, ипак занемарена у

клиничким истраживањима (Sano et al., 2016; Hithersay et al., 2017; Cooper et al., 2016).

## ЗАКЉУЧАК

Особе са ДС, њихове породице и неговатељи, суочавају се са бројним изазовима, од којих је посебан проблем готово неумитни развој когнитивног пада у средњем и старијем животном добу. У овој популацији истраживања у будућности треба усмерити на више циљева: спровести лонгитудинална истраживања са проспективним праћењем когнитивног статуса особа са ДС у разним узрасним групама, идентификовати доступне а поуздане биомаркере когнитивног пада код особа са ДС који га развију, и коначно истражити нове терапијске приступе у овој популацији. Надаस्ве, потребно је подизање свести о овом аспекту ДС.

## ЛИТЕРАТУРА

- Alexander, M., Petri, H., Ding, Y., Wandel, C., Khwaja, O., & Foscett, N. (2016). Morbidity and medication in a large population of individuals with Down syndrome compared to the general population. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 58, 246–254.
- Ballard, C., Mobley, W., Hardy, J., Williams, G., & Corbett, A. (2016). Dementia in Down's syndrome. *Lancet Neurology*, 5(6), 622–636.
- Blok, J. B., Scheirs, J. G. M., & Thijm, N.S. (2017). Personality and behavioural changes do not precede memory problems as possible signs of dementia in ageing people with Down syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(12), 1257–1263.
- Buss, L., Fisher, E., Hardy, J., Nizetic, D., Groet, J., Pulford L., & Strydom, A. (2016).



- Intracerebral haemorrhage in Down syndrome: protected or predisposed? *F1000Res*, 5.
- de la Torre, R., de Sola, S., Hernandez, G., Farré, M., Pujol, J., Rodriguez, J., ... & Dierssen, M., TESDAD study group. (2016). Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurology*, 15, 801–810.
- Dick, M. B., Doran, E., Phelan, M., & Lott, I. T. (2016). Cognitive profiles on the severe impairment battery are similar in Alzheimer disease and Down syndrome with dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 30, 251–257.
- Eady, N., Courtenay, K., & Strydom, A. (2015). Pharmacological management of behavioral and psychiatric symptoms in older adults with intellectual disability. *Drugs & Aging*, 32, 95–102.
- Zis, P., McHugh, P., McQuillin, A., Praticò, D., Dickinson, M., Shende, S., ... & Strydom, A. (2014). Memory decline in Down syndrome and its relationship to iPF2alpha, a urinary marker of oxidative stress. *PLoS One*, 9, e97709.
- Iulita, M. F., Ower, A., Barone, C., Pentz, R., Gubert, P., Romano, C., ... & Cuello, A. C. (2016). An inflammatory and trophic disconnect biomarker profile revealed in Down syndrome plasma: relation to cognitive decline and longitudinal evaluation. *Alzheimer's & Dementia*, 12, 1132–1148.
- Jennings, D., Seibyl, J., Sabbagh, M., Lai, F., Hopkins, W., Bullich, S., ... & Marek K. (2015). Age dependence of brain b-amyloid deposition in Down syndrome: An [18F]florbetaben PET study. *Neurology*, 84, 500–507.
- Lautarescu, B. A., Holland, A. J., & Zaman, S. H. (2017). The Early Presentation of Dementia in People with Down Syndrome: a Systematic Review of Longitudinal Studies. *Neuropsychology Review*, 27(1), 31-45.
- Lin, A-L., Powell, D., Caban-Holt, A., Jicha, G., Robertson, W., Gold, B.T., ... & Head, E. (2016). 1H-MRS metabolites in adults with Down syndrome: effects of dementia. *Neuroimage: Clinical*, 11, 728–735.
- McCarron, M., McCallion, P., Reilly, E., & Mulryan, N. (2014). A prospective 14-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 58, 61–70.
- Павловић, А., Павловић, Д., Алексић, В., & Штернић, Н. (2013). Васкуларна деменција: истине и контроверзе. *Српски Архив за Целокупно Лекарство*, 141(3-4), 247-255.
- Павловић, А. М., Костић, В. С. (2015). Болест малих крвних судова мозга: још један велики фалсификатор. У В. С. Костић, (Ур.), *Функционална анатомија, патологија, дијагностика и терапија крвних судова главе и врата*. Б Симпозијум одржан у оквиру Симпозијума Академије наука и умјетности Републике Српске, Бања Лука.
- Павловић, Д. (2002). *Деменције – клиничка дијагностика*. Београд: ОрионАрт.
- Павловић, Д. М., Павловић, А. М. (2018). *Неуропсихологија – од структуре до функције мозга*. Београд: ОрионАрт.
- Salem, L. C., Sabers, A., Kjaer, T. W., Musaeus, C. , Nielsen, M. N., Nielsen, A-G., & Waldemar, G. (2015). Quantitative electroencephalography as a diagnostic tool for Alzheimer's dementia in adults with Down syndrome. *Dementia and geriatric cognitive disorders Extra*, 5,404–413.
- Sano, M., Aisen, P.S., Andrews, H. F., Tsai W-Y., Lai F., Dalton A. J., International Down Syndrome and Alzheimer's Disease Consortium. (2016). Vitamin E in aging persons with Down syndrome: a

randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology*, 86, 2071–2076.

Стефанова, Е., Павловић, А., Семниц, М., Јањић, В., Петровић, М., Милошевић, В., ... и Боричић, К. (2013). *Национални водич добре клиничке праксе: Алиџајмерова болест*. Београд: Република Србија Министарство здравља.

Sobey, C. G., Judkins, C. P., Sundararajan, V., Phan, T. G., Drummond, G. R., & Srikanth, V. K. (2015). Risk of major cardiovascular events in people with Down syndrome. *PLoS One*, 10, e0137093.

Startin, C. M., Rodger, E., Fodor-Wynne, L., Hamburg, S., & Strydom, A. (2016). Developing an informant questionnaire for cognitive abilities in Down syndrome: the Cognitive Scale for Down Syndrome (CS-DS). *PLoS One*, 11, e0154596.

Tcw, J., & Goate, A.M. (2017). Genetics of  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(6), a024539.

Tsao, R., Kindelberger, C., Freminville, B., Touraine, R., & Bussy, G. (2015). Variability of the aging process in dementia-free adults with Down syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 120, 3–15.

Hefti, E., & Blanco, J.G. (2017). Pharmacotherapeutic Considerations for Individuals with Down Syndrome. *Pharmacotherapy*, 37(2), 214–220.

Hithersay, R., Hamburg, S., Knight, B., & Strydom, A. (2017). Cognitive decline and dementia in Down syndrome. *Current Opinion in Psychiatry*, 30(2), 102–107.

Hoyo, L.D., Xicota, L., Sanchez-Benavides, G., Cuenca-Royo, A., de Sola, S., Langohr, K., ... & Rafael de la Torre R. (2015). Semantic verbal fluency pattern, dementia rating scores and adaptive behavior correlate with plasma Ab42 concentrations in Down syndrome young adults. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 301.

Cooper, S-A., Ademola, T., Caslake, M., Douglas, E., Evans, J., Greenlaw, N., ... & Sullivan, F. (2016). Towards onset prevention of cognition decline in adults with Down syndrome (the TOP-COG study): a pilot randomised controlled trial. *Trials*, 17, 370.

Wiseman, F. K., Al-Janabi, T., Hardy, J., Karmiloff-Smith A., Nizetic, D., Tybulewicz, V. L. J., ... & Strydom, A. (2015). A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nature Review Neuroscience*, 16, 564–574.

Worley, G., Crissman, B. G., Cadogan, E., Milleson, C., Adkins, D. W., & Kishnani, P.S. (2015). Down Syndrome disintegrative disorder new-onset autistic regression, dementia, and insomnia in older children and adolescents with Down syndrome. *Journal of Child Neurology*, 30, 147–1152.

## INTELLECTUAL DISABILITY AND DEVELOPMENT OF DEMENTIA: DEMENTIA IN PERSONS WITH DOWN SYNDROME

**Aleksandra Pavlović\*, Dragan Pavlović\*\***

\*University of Belgrade – Faculty of Special Education and Rehabilitation, Belgrade

\*\*Polyclinic Antamedica, Belgrade

### Abstract

Adults with Down syndrome are at an increased risk of developing early onset Alzheimer's disease. Dementia is typically preceded by prodromal pre-clinical phase. Pathohistological characteristics of Alzheimer's disease are universally present by the fifth decade in Down syndrome patients. Trajectories of cognitive decline associated with dementia in Down syndrome population are not fully described. Having in mind pre-existing cognitive difficulties, early dementia signs may be overlooked

*or misdiagnosed, missing the opportunity for the early use of pharmacological and psychosocial interventions. Down syndrome population could be a target for investigation of preventive and therapeutic measures in management of Alzheimer's disease. World Health Organisation called for inclusion of intellectual disability in national dementia plans.*

**Keywords:** *Down syndrome, intellectual disability, cognitive decline, dementia, Alzheimer's disease*