



Kliničke i kognitivne karakteristike Angelmanovog sindroma

Aleksandra A. Đurić-Zdravković^a, Mirjana M. Japundža-Milisavljević^a,
Ivana R. Maksimović^b, Ana T. Roknić^{a*}

^a Univerzitet u Beogradu – Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Beograd, Srbija

^b Ustanova za decu i mlade „Sremčica”, Beograd, Srbija

Uvod: Angelmanov sindrom, kao redak genetski i neurorazvojni poremećaj okarakterisan teškim intelektualnim deficitom i zaostajanjem u psihomotoričkom razvoju, predstavlja izazov za adekvatno i pravilno kreiranje individualnog (re)habilitacijskog postupka. Preciznije određivanje kognitivnog i jezičkog profila biva onemogućeno zbog integrativnog hipermotoričkog ponašanja i deficita pažnje i govora. *Cilj:* Cilj ovog rada je analiziranje i sumiranje empirijskih podataka o kliničkim, kognitivnim i jezičkim karakteristikama Angelmanovog sindroma. *Metode:* Sistematski pregled literature objavljene u recenziranim publikacijama u periodu od 2001. godine do 5. juna 2021. godine izvršen je pretraživanjem elektronskih baza podataka koje su dostupne preko servisa Konzorcijuma biblioteka Srbije za objedinjenu nabavku – KOBSON. Korišćena je i „hand search” pretraga (Research Gate i Google Scholar). *Rezultati:* Analizirani rezultati istraživanja ukazuju da je za Angelmanov sindrom karakteristično prisustvo senzomotoričkih shema koje predstavljaju kognitivne strukture najranijeg detinjstva. Veštine receptivnog govora razvijeniye su od ekspresivnih, koje najčešće ne postoje. Suportivna terapija koja uključuje intervencije u ranom detinjstvu, logopedske i okupacione programe veoma je značajna za tretman u okviru ove kliničke slike. *Zaključak:* Neophodno je unaprediti proces procene kognitivnih i jezičkih sposobnosti zbog ciljanog kreiranja individualnog kognitivno-jezičkog razvojnog profila. Isto tako ključno je identifikovati urgentna područja koja zahtevaju tretman i u kojima treba pružiti individualnu i porodičnu podršku.

Ključne reči: Angelmanov sindrom, intelektualna ometenost, kliničke karakteristike, kognitivne karakteristike, jezik, (re)habilitacija

* Student doktorskih studija

Korespondencija: Aleksandra Đurić-Zdravković, aleksandra.djuric@fasper.bg.ac.rs,
aleksandra.djuric.aa@gmail.com

Napomena: Rad je nastao kao rezultat istraživanja na projektima „Kreiranje protokola za procenu edukativnih potencijala dece sa smetnjama u razvoju kao kriterijuma za izradu individualnih obrazovnih programa” (br. 179025) i „Socijalna participacija osoba sa intelektualnom ometenošću” (br. 179017), koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Uvod

Angelmanov sindrom (AS) je redak genetski i neurorazvojni poremećaj uzrokovan delecijom regije na proksimalnom delu dugog kraka hromozoma 15 (q11–q13) (Đurić-Zdravković, 2020; Khan et al., 2019). Ovo je jedna od prvoopisanih kliničkih slika koja je povezana s genomskim imprintingom pri kojem je gen ekspimiran samo s jednog roditeljskog alela, dok je alel nasleđen od drugog roditelja inaktiviran (Sazhenova & Lebedev, 2021; Schmid et al., 2021). U ovom slučaju u pitanju je disfunkcionalnost majčinog gena UBE3A (ubikvitin proteinska ligaza E6-AP), koji kada je mutiran ili nedostajući najverovatnije uzrokuje karakteristike ovog poremećaja (Samanta, 2021). Kao uzrok sindroma navode se i veće delecije kritičnog regiona, uniparentalna dizomija oca i greška u imprinting centru (Bird, 2014; Campos et al., 2016). Dakle, genetski uzrok AS je gubitak ekspresije ili gubitak funkcije majčinski nasleđenog alela proteina ligaze UBE3A u neuronima centralnog nervnog sistema (Berg et al., 2020), što rezultira složenim fenotipom koji značajno utiče na kogniciju i ponašanje (Roche et al., 2020).

Klinička slika AS prvi put je opisana 1965. godine. Britanski pedijatar Hari Angelman opisao je troje dece koja su imala karakterističan fenotip sa neurorazvojnim teškoćama i poremećajima ponašanja i funkcionisanja (teški intelektualni deficiti, veselo ponašanje sa čestim napadima smeha, ataksičan hod i ozbiljno oštećenje komunikacije) (Margolis et al., 2015). U narednim decenijama identifikovani su novi sporadični slučajevi sa sličnim fenotipskim određenjem, no nije postojao dokaz o povezanosti evidentiranih simptoma u jednu kliničku sliku. Skorašnje studije izveštavaju o stopi prevalencije u opštoj populaciji, koja se kreće u rasponu od 1 na 12.000 do 20.000 rođenih (Aghakhanyan et al., 2016, prema Kocaoğlu, 2017; Khan et al., 2019).

Postoje istraživački dokazi o prisustvu raznovrsnih genetičkih podtipova u okviru AS, koji dovode do kliničkih slika različite težine (Keute et al., 2020). Ipak, za sve slučajeve tipičan je sličan klinički fenotip, koji je okarakterisan teškim intelektualnim deficitom i zaostajanjem u psihomotoričkom razvoju (Heald et al., 2021). U novijim radovima ističe se problem postojanja podataka o sveobuhvatnom kliničkom i kognitivnom profilu kod AS. Isto tako, navodi se da je izostanak preciznih podataka o kogniciji uslovljen dubokim deficitima govora, hiperaktivnošću i nemogućnošću usmeravanja pažnje osoba sa AS, te se iz tog razloga u radovima pronalaze sporadične analize pojedinačnih kognitivnih sposobnosti (Campos et al., 2016; Малов, 2020; Sadhwani et al., 2021). Način organizovanosti kognitivnih struktura uslovljava usmeravanje (re) habilitacijskih procesa kod neurorazvojnih poremećaja (Đurić-Zdravković et al., 2011b), pa tako i kod osoba sa AS.

Zbog svega navedenog važno je obuhvatiti raspoložive kliničke i kognitivne karakteristike AS kako bi se stvorili uslovi za sprovođenje (re) habilitacijskih postupaka prilagođenih individualnim potrebama, u cilju

uspešnijeg funkcionisanja individue. Ovakva obuhvatnost potpomogla bi kreiranje specifičnog kliničko-kognitivnog neurorazvojnog profila, koji bi mogao biti osnova za primenu prilagođenih programa rane intervencije. Kliničko-kognitivni neurorazvojni profil omogućio bi adekvatnije postavljanje ciljeva i u okviru kasnijih efikasnih intervencija.

Cilj ovog rada je da kroz pregled literature analizira i sumira empirijske podatke o kliničkim, kognitivnim i jezičkim karakteristikama AS.

Metode

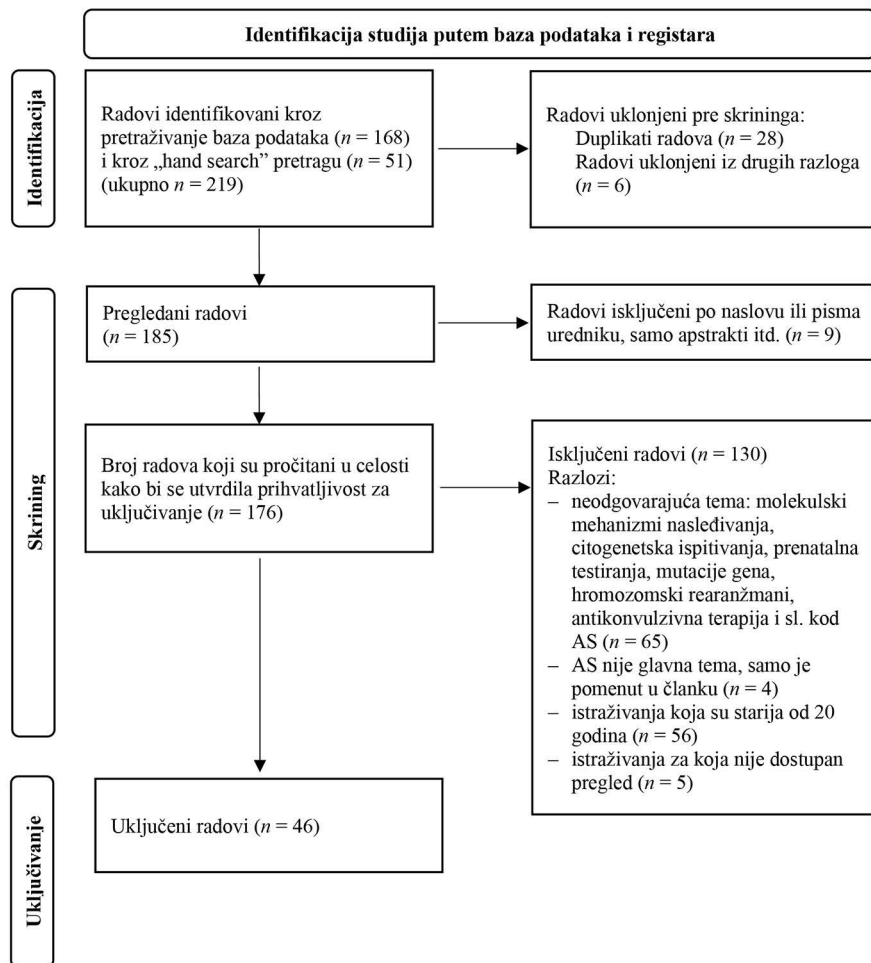
Kako bi se realizovao cilj rada izvršen je sistematski pregled literature objavljene u recenziranim publikacijama u periodu od 2001. godine do 5. juna 2021. godine, pretraživanjem elektronskih baza podataka koje su dostupne preko servisa Konzorcijuma biblioteka Srbije za objedinjenu nabavku – KOBSON (Academic Search Complete, JSTOR, ScienceDirect, Oxford Academic Journals, SpringerLink, Taylor and Francis, SAGE, Wiley Online Library, PsycArticles, Emerald i podaci iz bibliografskih baza podataka MEDLINE, SCOPUS, Web of Science). Isto tako korišćena je „hand search” pretraga, uz Research Gate i Google Scholar. Radovi kod kojih je utvrđena prihvatljivost za uključivanje u analizu obavljani su na engleskom jeziku. Prihvaćen je jedan rad objavljen na hrvatskom jeziku, kao i jedan rad na ruskom jeziku čiji je prevod uradio prevodilac za ruski jezik. Ključne reči koje su na engleskom i srpskom jeziku korišćene pri pretrazi su: Angelmanov sindrom, kognicija, kliničke karakteristike, intelektualni deficit, intelektualna ometenost, česti napadi smeha, ataksičan hod, epilepsija, receptivni govor, ekspresivni govor, rehabilitacija i kombinacije navedenih reči.

Inkluzivnim kriterijumima bili su obuhvaćeni istraživački radovi, pregledni radovi, metaanalize, studije slučaja, udžbenici, poglavlja u tematskim zbornicima, i to bez ograničenja u vezi s uzrastom, polom ili nacionalnošću ispitanika sa AS. Ekskluzivnim kriterijumima bili su obuhvaćeni radovi: stariji od 20 godina, sa konferencija, sa neodgovajućom temom vezanom za AS i sa marginalizacijom AS. Broj konačno uključenih radova iznosio je 46, a od tog broja 16 radova objavljeno je u poslednjih 17 meseci.

Prikaz procesa identifikacije i uključivanja radova u analizu zasnovanu na revidiranom PRISMA modelu (Page et al., 2021) dat je na Grafikonu 1.

Grafikon 1

Proces identifikacije i uključivanja radova u analizu zasnovanu na PRISMA modelu

**Rezultati istraživanja sa diskusijom****Kliničke karakteristike**

AS prvenstveno utiče na centralni nervni sistem i povezan je sa brojnim kognitivnim, razvojnim, medicinskim i fizičkim anomalijama (Roche et al., 2020). Javlja se podjednako kod oba pola (Campos et al., 2016). Spektr kliničkih karakteristika AS vrlo je širok, a glavna, konzistentna obeležja, pored

pomenutih intelektualnih teškoća teškog do dubokog stepena, zaostajanja u psihomotoričkom razvoju i problema s hodom, odnose se na odsustvo verbalne ekspresije ili korišćenje tek nekoliko reči, ponašanje koje obiluje paroksizmima smeha, epileptičke napade sa karakterističnim EEG nalazom, hipermotoričnost uz mahanje ili pljeskanje rukama, manje dismorfije lica i mikrocefaliju (Williams, 2005; Williams et al., 2010). Ovim karakteristikama često mogu biti pridruženi brojni gastrointestinalni problemi, protruzija jezika, prognatizam, široka usta i razmaknuti zubi, hod na širokoj osnovi, hipersalivacija, fascinacija vodom, poremećaji sna, skolioza, hipopigmentacija kože uz čestu pojavu plavih očiju i plave kose, povećana osetljivost na toplotu i strabizam (Bindels-de Heus et al., 2020; Maltese et al., 2017; Thibert et al., 2013). Zanimljivo je da Prader–Vilijev sindrom, takođe uzrokovan mikrodelecijom istog lokusa 15. hromozoma, ima sasvim drugačiju kliničku sliku. Ako se mikroabercija javlja u hromozomu primljenom od majke nastaje AS, a ako je u pitanju hromozom dobijen od oca nastaje Prader–Vilijev sindrom (Малов, 2020).

Većina novorođenčadi sa AS imala je uobičajen intrauterin rast i razvoj i ne pokazuje nikakve patološke znake, osim blage hipotonije koja ponekad može biti prisutna pri rođenju. Problemi obično počinju da se javljaju u dojenačkom razdoblju, kada se uočava slabije sisanje, potom usporen razvoj grube i fine motorike, receptivnog i ekspresivnog govora i socijalnih veština, ali do konačnog postavljanja dijagnoze uglavnom prođe još neko vreme (Campos et al., 2016). Počevši od dojenačkog doba ponašanje je okarakterisano kao veselo, srećno, hiperaktivno i druželjubivo, uz proaktivni socijalni kontakt, sa učestalim epizodama smejanja koje su vrlo često preterane i neadekvatne u odnosu na nespecifičan nadražaj (Bird, 2014). Ipak, u radovima se ističe da smeh nije uistinu „ničim izazvan”, jer podsticajni događaj uglavnom može jasno da se identifikuje (Campos et al., 2016). Nakon dojenačkog perioda istraživačka igra se obično odvija oralnom manipulacijom i žvakanjem (Sadhvani et al., 2021). Deca sa AS često su opisana kao lako uzbuđujuća. Kao posledica ove pojave, potom želje za pažnjom, loše kontrole nad pokretima, povremene frustracije zbog nemogućnosti efikasne komunikacije i smanjenog repertoara ispoljavanja potreba, mogu da nastanu neželjena ponašanja kao što su: griženje, štibanje, čupanje kose, šamaranje, udaranje ili grebanje. Ovakva ponašanja veoma retko imaju za cilj da nanesu povrede sebi ili drugima (Bird, 2014; Walz, 2007). Tipično je da se trening upotrebe toaleta kod dece odlaže, ali u kasnijim godinama većina osoba sa AS savlada ove aktivnosti (Kalsner & Chamberlain, 2015). Dakle, prva sumnja na postojanje teškoća u razvoju javlja se kada se evidentira kašnjenje u ranim razvojnim fazama grube motorike i govora, no dijagnostikovanje AS, uz laboratorijsku potvrdu, gotovo se nikada ne dešava do drugog ili trećeg rođendana.

Kašnjenja u motoričkom razvoju mogu biti veoma ozbiljna, te mnoga deca sa AS nikad ne prohodaju. Stabilno držanje glave registruje se oko

sedmog meseca (Micheletti et al., 2016), sedenje se uspostavlja nakon prvog rođendana, a hodanje između druge i šeste godine (Kalsner & Chamberlain, 2015). Kada postoji, hod je nesiguran, drhtav, ataksičan i na širokoj osnovi, sa uočljivo pojačanim tonusom mišića nogu. Prilikom hodanja ruke su najčešće podignute i flektirane u laktu, uz prisutne brze pokrete pljeskanja, mahanja i trzanja (Summers, 2019).

Od ranog djetinjstva, tokom perioda između prve i treće godine, u više od 80% slučajeva javljaju se generalizovani epileptički napadi, najčešće u vidu mioklonusa, atipičnog absansa, toničko-kloničkih grčeva, a pojava epileptičkog statusa je vrlo česta (Samanta, 2021; Thibert et al., 2013). Tokom adolescencije i odraslog doba epileptički napadi su i dalje prisutni, ali smanjuju učestalost i intenzitet. Najnovije istraživanje koje je ispitivalo kliničke karakteristike 95 odraslih osoba sa AS ukazalo je na to da je epilepsija najčešće oboljenje koje se registruje u ovoj populaciji na mlađem uzrastu (89%), a da je u odrasloj dobi broj osoba s ovim problemom značajno smanjen (54%) (den Besten et al., 2021). Takođe, 72% roditelja je izjavilo da je hiperaktivnost koja je bila prisutna u mlađem uzrastu smanjena u odrasloj dobi, ali da određeni problemi u ponašanju i dalje postoje i da oni njihov nastanak tumače teškoćama u uspostavljanju komunikacije. U navedenom istraživanju kod osoba sa AS starijih od 40 godina registrovano je dodatno opadanje motoričkih sposobnosti, dok promene u kognitivnom funkcionisanju nisu zabeležene. Kod AS neretko se beleže buđenja usred noći, disomnije i neredovni ciklusi spavanja koji imaju nepovoljni uticaj na kvalitet života deteta i porodice (Kolevzon et al., 2021). Pojedini autori težinu epilepsije dovode u vezu sa problemima spavanja, ali još uvek nije jasno da li ovi napadi izazivaju poremećaje spavanja, ili loš kvalitet i trajanje sna mogu da povećaju učestalost epi napada (Maltese et al., 2017).

Odraslim osobama sa AS potrebna je dodatna podrška tokom celog života, ali oni uspevaju da razviju značajne emocionalne odnose sa porodicom i prijateljima. I pored ograničenih sposobnosti samopomoći, mogu da nauče da izvršavaju određene zadatke pod nadzorom, da se obuku, učestvuju u rekreaciji i koriste pribor za jelo (mada najčešće samo kašiku) (Kalsner & Chamberlain, 2015; Wheeler et al., 2017). Generalno, imaju dobro opšte zdravstveno stanje, iako njihov očekivani životni vek nije lako predvideti jer u dostupnim studijama ne postoje konzistentni navodi o dužini života. Jedna grupa autora ističe da je njihov životni vek u proseku od 10 do 15 godina kraći u odnosu na tipičnu populaciju (Williams et al., 2010), dok druga grupa zaključuje da ne postoje statistički značajne razlike u pogledu dužine života između ove dve populacije (Clayton-Smith & Laan, 2003). Treba naglasiti da postoji veoma malo dostupnih izveštaja o pojedincima sa AS koji žive duže od 70 godina (Williams et al., 2010). Kao mogući problemi koji zahtevaju lečenje u odrasloj dobi navode se konstipacija i skolioza koja starenjem postaje intenzivnija (Larson et al., 2015). Takođe, više od 30% odraslih osoba sa AS spada u kategoriju gojaznih (Maltese et al., 2017).

Za ovaj sindrom nije karakteristična snažna regresija, već se smatra da jednom stečene veštine najčešće ne isčezavaju (Thibert et al., 2013). Ovo je veoma značajan podatak koji umnogome može da doprinese kvalitetu sprovođenja individualnog tretmana – i tokom primene prilagođenih programa rane intervencije i tokom tretmana održavanja i očuvanja sposobnosti u odraslom dobu.

Kognitivne karakteristike i jezičke osobenosti

Kognitivno funkcionisanje osoba sa AS je, kao što je već napomenuto, u ozbiljnom kašnjenju i znatno ispod očekivanog za kalendarski uzrast. Stepen i brzina kognitivnog razvoja kod dece sa AS su mnogo sporiji nego što je to slučaj kod dece tipične populacije (Summers, 2019). Iako formalna psihometrijska testiranja ukazuju na razvojna dostignuća tipična za uzrast od 24. do 30. meseca, preciznije određivanje kognitivnog profila predstavlja izazov zbog brojnih teškoća koje uključuju hipermotoričko ponašanje i deficite pažnje i govora (Малов, 2020; Sadhwani et al., 2021). Kognitivne sposobnosti mogu da budu i boljeg kvaliteta od onog koji je dobijen na testiranju, ali kašnjenja su i dalje veoma ozbiljna (Larson et al., 2015; Prasad et al., 2018). U literaturi se ukazuje i na nalaze koji potvrđuju da učestali epileptički napadi uzrokuju niži nivo kognitivnog funkcionisanja kod osoba sa AS (Williams et al., 2010).

Prema nedavnoj studiji poremećaji povezani sa kognitivnim funkcionisanjem kod svih osoba sa AS uključuju deficite egzekutivnih funkcija (npr. rešavanje problema i zaključivanje), nemogućnost prepoznavanja situacija koje predstavljaju opasnost, teškoće sa pamćenjem, kratak raspon pažnje, kao i teškoće pri fokusiranju (Grieco et al., 2019). I prethodne studije ukazuju na izuzetno kratak raspon pažnje i veoma lako podleganje distraktorima (Walz & Benson, 2002). U istraživanjima se navodi da raspon pažnje može biti toliko kratak da osoba sa AS nije u mogućnosti da registruje facijalnu ekspresiju i jednostavne socijalne nagoveštaje drugih sa kojima je započeta interakcija (Heald et al., 2021; Khan et al., 2019). Isto tako, usmeravanje pažnje na određeni predmet sprovodi se sa velikim poteškoćama i tokom vrlo kratkog vremenskog perioda (Малов, 2020). Ovo nije iznenađujuće, imajući u vidu deficitarnost svih komponenti pažnje koje su tipične za sniženo kognitivno funkcionisanje (Djuric-Zdravkovic et al, 2011a).

Davnašnja studija istraživača iz Norveške (Andersen et al., 2001) procenjivala je kognitivne i jezičke karakteristike dvadesetoro dece sa AS. Uzrast ispitanika kretao se u opsegu od dve do 14 godina (14 dečaka i šest devojčica). Za procenu kognitivnih kapaciteta korišćena je Grifitova skala mentalnog razvoja. Profil savladanosti različitih veština ukazuje na bolja postignuća na zadacima motoričkih i praktičnih dnevnih životnih aktivnosti, nego na zadacima koji zahtevaju kognitivno angažovanje. Kognitivni razvoj ispitanika ukazivao je na prosečan mentalni uzrast od deset meseci, koji

se kretao u rasponu od sedam do 23 meseca. Kod svih ispitanika uočeni su počeci intencionalnih aktivnosti, koje su definisane kao usmeravanje pogleda ka cilju, hvatanje za ruku, vođenje do objekta interesovanja i upotreba gestova i znakova, a evidentirane su u situacijama kada dete želi određenu igračku ili hoće da se igra. Konstruktivna igra sa testovnim materijalima (drveni blokovi, plastične kutije i male figure) uočena je kod manjeg broja ispitanika, a ogledala se u stavljanju blokova u određenu kutiju ili pravljenju kule od tri bloka. Nijedan ispitanik nije u potpunosti ovladao simboličkom igrom, dok je samo kod jednog ispitanika zapaženo da je sa figuricom psa pokušao da imitira skakutanje po stolu. Svega nekoliko ispitanika uspeo je da složi slagalice predviđene testom. Zabeleženo je da deca sa AS najčešće koriste igračke za kuckanje, udaranje, bacanje ili žvakanje. U studiji se, takođe, navodi da repetitivno lupanje i udaranje igračkama, koje se često tumači kao perseverativno ili stereotipno ponašanje, treba razmatrati u kontekstu tipičnog razvoja. Autori zaključuju da svi ispitanici sa AS funkcionišu u okviru senzomotoričkog perioda razvoja koji, prema Pijažeu, odgovara uzrastu dece od rođenja do druge godine života (Andersen et al., 2001). Dakle, za AS je karakteristično prisustvo senzomotoričkih shema koje predstavljaju kognitivne strukture najranijeg detinjstva. Prema Pijažeu ove aktivnosti podrazumevaju sekundarne cirkularne reakcije karakteristične za ovaj period kognitivnog razvoja. To znači da je u ovoj kognitivnoj fazi razvoja prisutna pojava prvih činova praktične inteligencije. Akcione šeme primenjuju se na nove situacije (npr. šema udaranja po predmetu sada počinje da se primenjuje da bi se ostvario neki cilj, srušila prepreka, pronašla skrivena igračka ili dohvatio neki predmet). Ovakvim načinom aktivnog istraživanja ukazuje se da je kod AS Pijažev kriterijum senzomotoričke inteligencije – intencionalnost – ispunjen. Tipično za ovu fazu je, dakle, i pribegavanje sistematskoj imitaciji poznatih pokreta ili zvukova, kao i imitacija novih, prethodno neizvedenih. Ovo je veoma važno pri evidentiranju „jakih strana deteta” (Pravilnik o bližim uputstvima za utvrđivanje prava na individualni obrazovni plan, njegovu primenu i vrednovanje), s obzirom na to da efikasne bihevioralne i obrazovne intervencije koriste imitaciju kao sredstvo učenja. Zaključuje se da deca sa AS pokazuju sasvim jasno interesovanje za spoljašnje okruženje i prisutne objekte. Ovakav aktivan odnos prema okruženju i predmetima nedvosmisleno je povezan sa kognitivnom akcijom deteta sa AS.

U istraživanju sprovedenom u Teksasu (Peters et al., 2004) učestvovalo je dvadesetoro dece sa AS uzrasta od pet meseci do 10 godina (11 dečaka i devet devojčica). Za procenu kognitivnih sposobnosti korišćeno je drugo izdanje Bejljeve skale razvoja novorođenčadi, a roditelji su popunjavali Vinelandovu skalu adaptivnog ponašanja. Rezultatima istraživanja utvrđeno je da se kognitivni razvoj dece sa AS kreće u rasponu od tri do 17 meseci, odnosno da ispitanici pripadaju kliničkoj slici teške do umerene intelektualne ometenosti. Analizom adaptivnog ponašanja utvrđeno je da su socijalne veštine dece sa

AS razvijenije u odnosu na komunikaciju i ovladanost dnevnim životnim veštinama, dok razvijenost motoričkih sposobnosti predstavlja najveću slabost ove dece. Autori zaključuju da adaptivne veštine visoko koreliraju sa kognitivnim karakteristikama ispitivane dece sa AS.

U Italiji je sprovedeno istraživanje u cilju analiziranja neurorazvojnih karakteristika dece sa AS kalendarskog uzrasta od pet godina i dva meseca do 11 godina (Micheletti et al., 2016). Uzorak je činilo desetoro dece (četiri dečaka i šest devojčica). Kao i u istraživanju Andersena i saradnika (Andersen et al., 2001), i ovi autori koristili su Grifitovu skalu mentalnog razvoja zasnovanu na Pijažeevoj teoriji razvoja inteligencije. Procenom kognitivnog razvoja utvrđeno je da svi ispitanici pripadaju kliničkoj slici teške intelektualne ometenosti. Mentalni uzrast kretao se u rasponu od 9.3 do 27 meseci. Najviši skorovi zabeleženi su u oblastima Lokomotorne sposobnosti i Lične i socijalne veštine, dok su najniži skorovi utvrđeni u oblastima Jezik i Izvođenje aktivnosti.

Severnoamerička studija autora Saha i saradnika (Sahoo et al., 2006) poredila je kognitivne karakteristike 22 dece sa AS uzrasta od 17 meseci do 11 godina. Za procenu kognitivnog funkcionisanja korišćeno je treće izdanje Bejljeve skale razvoja novorođenčadi i dece. Rezultati istraživanja ukazali su na to da u prisustvu komorbiditeta sa poremećajem iz spektra autizma, kliničku sliku karakteriše retko vokalizovanje usmereno ka drugim osobama, nereagovanje na poziv imenom i, bez obzira što mnogi ispoljavaju ispade smeha, ne beleži se uživanje u interakcijama sa drugima. Njihova interesovanja usmerena su na repetitivnu upotrebu objekata i vrlo retko su okrenuta ka uspostavljanju socijalnih interakcija. Uprkos visokom nivou oštećenja govorno-jezičkih sposobnosti kod sve dece sa AS, ispitanici poduzorka ovog istraživanja kod kojih nije zabeležen komorbiditet sa poremećajem iz spektra autizma razvili su neverbalne gestove i skoro svaka njihova vokalizacija bila je usmerena ka osobama iz okruženja.

Teška kognitivna oštećenja kod AS često su praćena izraženom željom za učešćem u socijalnim interakcijama. Neka ispitivanja pokazuju da deca sa AS, u poređenju sa decom tipičnog razvoja istog mentalnog uzrasta, ispoljavaju slične obrasce imitacije u direktnim socijalnim interakcijama s odraslima, dok je imitacija sadržaja predstavljenih video-snimcima značajno lošija (Micheletti et al., 2020). Autori tokom ovih ispitivanja takođe uočavaju da je sposobnost imitacije kod dece sa AS bolja ako je demonstrator socio-emocionalno uključen u aktivnost nego ako pokazuje emocionalno neutralno ponašanje, dok se kod dece tipičnog razvoja ove razlike ne detektuju. Razlog nastanka ovakvog nalaza verovatno treba tražiti u izostajanju mogućnosti za kontigentnu interakciju koju bi deca sa AS volela da ostvare s demonstratorom.

U ovom trenutku razvijenost različitih aspekata egzekutivnih funkcija kod osoba sa AS nedovoljno je ispitana u stranoj, a pogotovo u domaćoj literaturi. U novijim istraživanjima navodi se da u okviru ispitivanja specifičnosti AS

postoji ograničen broj studija koje proučavaju ponašanje kodirano prefrontalnim korteksom, regionom koji je široko uključen u rad egzekutivnih funkcija (Sidorov et al., 2018), zaduženih za identifikaciju problema, određivanje strategija i planiranje koraka za realizaciju (Japundza-Milisavljevic & Djuric-Zdravkovic, 2017). Već pomenute teškoće održavanja pažnje na određenom objektu ili osobi, nemogućnost prebacivanja pažnje sa objekta na osobu, nefokusiranost i ponašanja koja nisu usmerena ka cilju u značajnoj meri odražavaju se i na složenije aspekte egzekutivnih funkcija, jer predstavljaju preduslov za razvijanje sposobnosti organizovanja i planiranja sopstvenih akcija (Costanzo et al., 2013).

Autorka Džejn Samers sa Univerziteta Toronto (Summers, 2019) ispitivala je memoriju, izvođenje motoričkih zadataka i sposobnost realizacije aktivnosti nakon nekog vremena kod dvanaestoro dece sa AS kalendarskog uzrasta od tri do 15 godina. Za procenu pamćenja korišćeni su zadaci bazirani na neverbalnoj imitaciji aktivnosti, koji su namenjeni deci tipičnog razvoja uzrasta od devet meseci. Postupak procene bazirao se na posmatranju i imitiranju nepoznatih aktivnosti koje predstavi ispitivač. Prva procena memorije vršila se nakon sat vremena od uvežbavanja aktivnosti, druga nakon jednog dana, treća nakon jedne sedmice, a četvrta posle mesec dana. Tokom obrade podataka vršena je procena efekata vremena na rezultate dece, uključujući i početne skorove. Zaključeno je da su se rezultati imitacije dece (ukupan broj proizvedenih ciljnih akcija) značajno razlikovali od njihovih osnovnih rezultata u vremenskim intervalima od jednog sata i jednog dana, što ukazuje na prisustvo sposobnosti pamćenja uz pomoć ponovnog odigravanja prošlih događaja. Dakle, ovom studijom je utvrđeno da kod dece sa AS ponovljeno iskustvo u različitim vremenskim periodima može pomoći u prisećanju i rekonstrukciji prethodnih događaja, kao i njihovom čuvanju u memoriji.

Cilj istraživanja koje su sproveli Ki i saradnici (Key et al., 2018) bio je da se ispita auditivno učenje i pamćenje kod neverbalnih osoba sa AS. U istraživanju je učestvovalo 15 osoba sa AS uzrasta od četiri do 45 godina i 15 ispitanika tipičnog razvoja ujednačenih po kalendarskom uzrastu. Kao merne instrumente autori su koristili treće izdanje Vinelandove skale adaptivnog ponašanja i metod evociranih potencijala – MEP (engl. event-related potentials) koji se bazira na EEG-u, ali se veže uz specifičnu i vremenski ograničenu promenu aktivnosti koja se odnosi na pojavu nekog senzornog, kognitivnog ili motoričkog događaja. Motiv autora za odabir auditivnog modaliteta pamćenja i učenja temelji se na sveprisutnosti govornog jezika u svakodnevnom životu i važnosti auditivne obrade informacija za adaptivnu komunikaciju i socijalno funkcionisanje. Auditivni stimulusi zahtevaju minimum pažnje ispitanika, jer će ispitanici čuti zvuk čak iako nisu aktivno usmereni na njega. Dobijeni rezultati govore u prilog tome da su osobe sa AS aktivno uključene u auditivno okruženje, obraćaju pažnju na izgovorene stimulse i sposobni su da nauče nove informacije koje čuju tokom kratkog vremenskog perioda čak i kada

one nisu potkrepljene vizuelnom podrškom ili eksplicitnim instrukcijama za upamćivanje stimulusa.

AS je povezan sa neobičnim odgovorom na senzorni unos, a profil senzorne obrade karakterišu hiper i hiposenzitivnost. Preciznije, čak 87.9% dece sa AS pokazuje neobično senzorno procesiranje. Ovaj podatak podržava isticanje fascinacije senzornim stimulusima u okviru opisa kliničkih karakteristika AS (Heald et al., 2020; Heald et al., 2021).

Pored opisanih teškoća kognitivnog razvoja, ključne karakteristike AS predstavljaju komunikacioni problemi. Nedostatak govora je veoma uočljiv, jer između 71 i 90% osoba sa AS nikada ili vrlo retko pribegne govornoj produkciji. Komunikacija se najčešće sprovodi ispuštanjem zvukova i gestikulacijom, a tokom ranog razvoja i kontakt očima može biti ugrožen (Calculator, 2013). Bebe i mala deca su vrlo retko aktivni pri gukanju i brbljanju. Oko 18. meseca može se pojaviti reč „mama”, ali se koristi nesistematski i najčešće slučajno (Larson et al., 2015). Kod osoba kod kojih je govor evidentiran, beleži se prisustvo od dve do 15 reči, sa prosekom od pet reči. U vrlo retkim situacijama, u atipičnim formama, registruje se upotreba kratkih rečenica i korišćenje do 100 reči (Le Fevre et al., 2017). Ipak, čak i pored prisustva reči, u literaturi se navodi da se one vrlo retko koriste u komunikacijske svrhe i da se često ne koriste funkcionalno (Pearson et al., 2019). Veštine receptivnog govora, iako u deficitu, znatno su razvijenije od ekspresivnih govornih veština (Bindels-de Heus et al., 2020; Малов, 2020).

Imajući u vidu navedene specifičnosti govora, upotreba intervencija u okviru augmentativne i alternativne komunikacije (AAK) presudna je za ovu populaciju (Quinn & Rowland, 2017). Savladavanje upotrebe sredstava AAK i njeno aktivno korišćenje mogao bi da bude jedan od važnih ciljeva u okviru intervencije u smislu podrške njihovom razvoju komunikacije. Uprkos odsustvu govora osobe sa AS koriste širok repertoar neverbalnih komunikacionih formi, a kod retkih pojedinaca zabeleženo je korišćenje naprednih oblika poput simboličke komunikacije (Pearson et al., 2019) (npr. upotreba slike – slika klavira za predstavljanje muzike, ili predmeta – tanjira koji simbolizuje obrok). Većina starije dece i odraslih sa AS sposobni su da koriste gestovnu komunikaciju i komunikacione table za jednostavnije izražavanje (Larson et al., 2015). Najčešće korišćeni oblici komunikacije kod osoba sa AS zabeleženi u literaturi svrstavaju se u nesimboličku komunikaciju, a to su vokalizacije, pokazivanje, fizičke manipulacije, gestovi, okreti tela, izrazi lica i pogled (Quinn & Rowland, 2017). Smatra se da je gest najrasprostranjeniji oblik komunikacije kod ove kliničke slike (Calculator, 2013), a roditelji dece sa AS ga ističu i kao najvažniji (Calculator, 2014). Pored toga, rezultati jednog istraživanja pokazali su da su deca sa AS imala tendenciju da koriste više od jednog elektronskog AAK uređaja i da je iPad (koji je koristilo 48% učesnika) najčešće korišćen elektronski AAK uređaj (Calculator, 2015).

Tek objavljeno istraživanje ukazuje na snažnu korelaciju između segmenata nekih razvojnih oblasti kod dece i odraslih sa AS, te se potvrđuje veza između kognitivnih, finih motoričkih i receptivnih komunikacionih sposobnosti, dok gruba motorika i ekspresivni govor nisu pokazali tu povezanost sa kognicijom (Ostrowski et al., 2021). Ako posmatramo specifičnost razvojnog toka kod dece sa AS, brojni nalazi izneti u literaturi ukazuju na to da su govor i motoričke sposobnosti nešto lošijeg kvaliteta od njihovog kognitivnog kapaciteta (Ostrowski et al., 2021; Pearson et al., 2019; Prasad et al., 2018). Zbog toga pri kreiranju individualnog razvojnog tretmana s decom sa AS ove informacije treba nužno uzeti u obzir i pružiti adekvatnu podršku u okviru podsticaja kognitivnog i jezičkog potencijala.

(Re)habilitacijski postupci

U ovom trenutku ne postoje odobreni tretmani posebno za AS, već samo standardna procedura usmerena na ublažavanje simptoma kroz farmakološke i nefarmakološke pristupe. Dostupni su tretmani za medicinske i bihevioralne probleme, ali je veoma mali broj intervencija usmeren na kognitivne karakteristike poremećaja (Key et al., 2018). S obzirom na složenost AS tretman može zahtevati multidisciplinarnost u radu, tj. uključivanje nekoliko različitih specijalnosti (Willgoss et al., 2020). U radovima se naglašava značaj suportivne terapije, koja uključuje intervencije u ranom detinjstvu, logopedске i okupacione programe. Severnoamerička studija potvrđuje da je korišćenje programa rane intervencije prisutno kod 95% registrovane dece sa AS, logopedске programe u školi ili van nje koristi 86% dece, a u okupacionu terapiju uključeno je 88% osoba sa AS (Khan et al., 2019).

Podaci vezani za (re)habilitacijske postupke namenjene deci i odraslima sa AS u Srbiji nisu tačno poznati. Nadamo se da će biti dostupni u narednih nekoliko godina, najkasnije do 2023, imajući u vidu da Ministarstvo zdravlja, odnosno Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, u okviru planiranih aktivnosti već radi na razvoju Registra dece sa smetnjama u razvoju (Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, 2018). Ovaj registar daće konačni odgovor na pitanje koliko dece i odraslih sa AS i drugim razvojnim smetnjama živi u Srbiji i koliki je stepen njihove funkcionalnosti.

Ono što jeste poznato je da su deca i učenici sa AS u Srbiji najčešće obuhvaćeni obrazovno-vaspitnim radom u razvojnim vrtičkim grupama i školama za decu s teškoćama u razvoju. Ukoliko se dete ili učenik sa AS uključi u adekvatan vrtički ili školski tretman, doslednim intervencijama i stimulacijama moguće je registrovati izvesno poboljšanje kvaliteta sposobnosti i ponašanja. U okviru prilagođavanja prostora vrlo je moguće da će biti neophodno koristiti posebne adaptacione stolice za one učenike koji imaju izraženu ataksiju. Defektološki tretman u okviru IOP-a 1 u vrtiću i IOP-a 2 u školi najčešće je usmeren ka bazičnoj perceptivnoj stimulaciji, neverbalnim

metodama komunikacije i vežbanju finih i grubih motoričkih sposobnosti (Đurić-Zdravković, 2020). Kada procena ovih kapaciteta bude izvršena, podaci najpre bivaju inkorporirani u pedagoški profil, a potom mogu da budu smernica pri određivanju potreba za podrškom i mera individualizacije koje bi se primenjivale u okviru IOP-a (Đurić-Zdravković i sar., 2019).

Tokom školskog doba učenici sa AS su i u drugim zemljama obuhvaćeni sistemom specijalnog obrazovanja i smatra se da je time kvalitet njihovog života značajno bolji (Kocaoğlu, 2017).

Zaključak

Pregledom istraživanja o kliničkim, kognitivnim i jezičkim karakteristikama AS moguće je izdvojiti nekoliko zaključaka. Najpre, već istaknuta neprogresivnost regresije sposobnosti, uprkos veoma usporenom razvoju, daje šansu osobama sa AS da, uz pravilno formulisan i strukturisan (re)habilitacijski postupak, konstantno napreduju. Drugo, zbog što preciznije kreirane formulacije i strukture (re)habilitacijskih postupka neophodno je unaprediti proces procene kognitivnih i jezičkih sposobnosti kod osoba sa AS, bez obzira na njihove duboke deficite govora, hiperaktivnost i nemogućnost usmeravanja pažnje. Na taj način svaka osoba sa AS imala bi mogućnost individualnog napredovanja, uz tačno evidentirane razvojne tačke koje bi bile smernice u tretmanu. Treće, neophodno je bolje razumevanje ključnih specifičnosti AS razmotrenih u ovom radu i uticaja tih elemenata na pojedince i njihove porodice, u cilju identifikacije urgentnih područja koja zahtevaju tretman i u kojima treba pružiti podršku. Autori rada smatraju da bi se time dala šansa osobama sa AS da postignu najbolje moguće ishode.

Literatura

- Andersen, W. H., Rasmussen, R. K., & Strømme, P. (2001). Levels of cognitive and linguistic development in Angelman syndrome: A study of 20 children. *Logopedics Phoniatrics Vocology*, 26(1), 2-9. <https://doi.org/10.1080/14015430117324>
- Berg, E. L., Pride, M. C., Petkova, S. P., Lee, R. D., Copping, N. A., Shen, Y., Adhikari, A., Fenton, T. A., Pedersen, L. R., Noakes, L. S., Nieman, B. J., Lerch, J. P., Harris, S., Born, H. A., Peters, M. M., Deng, P., Cameron, D. L., Fink, K. D., Beitner, U., ... & Silverman, J. L. (2020). Translational outcomes in a full gene deletion of ubiquitin protein ligase E3A rat model of Angelman syndrome. *Translational Psychiatry*, 10(39), 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0720-2>
- Bindels-de Heus, K. G., Mous, S. E., ten Hooven-Radstaake, M., van Iperen-Kolk, B. M., Navis, C., Rietman, A. B., ten Hoopen, B. M., Brooks, A. S., ENCORE Expertise Center for AS, Elgersma, Y., Moll, H. A., & de Wit, M. C. Y. (2020). An overview of health issues and development in a large clinical cohort of children with Angelman syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 182(1), 53-63. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61382>

- Bird, L. M. (2014). Angelman syndrome: Review of clinical and molecular aspects. *The Application of Clinical Genetics*, 7, 93-104. <https://doi.org/10.2147/TACG.S57386>
- Calculator, S. N. (2013). Parents' reports of patterns of use and exposure to practices associated with AAC acceptance by individuals with Angelman syndrome. *Augmentative and Alternative Communication*, 29(2), 146-158. <https://doi.org/10.3109/07434618.2013.784804>
- Calculator, S. N. (2014). Parents' perceptions of communication patterns and effectiveness of use of augmentative and alternative communication systems by their children with Angelman syndrome. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 23(4), 562-573. https://doi.org/10.1044/2014_AJSLP-13-0140
- Calculator, S. N. (2015). AAC considerations for individuals with Angelman syndrome. *Perspectives on Augmentative and Alternative Communication*, 24(3), 106-113. <https://doi.org/10.1044/aac24.3.106>
- Campos, J. G., Moya, C., Guevara-González, J., Rendón, I. D. (2016). Angelman syndrome: Clinical aspects. *Austin Journal of Clinical Neurology*, 3(3), Article 1096.
- Clayton-Smith, J., & Laan, L. (2003). Angelman syndrome: A review of the clinical and genetic aspects. *Journal of Medical Genetics*, 40(2), 87-95. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.40.2.87>
- Costanzo, F., Varuzza, C., Menghini, D., Addona, F., Gianesini, T., & Vicari, S. (2013). Executive functions in intellectual disabilities: A comparison between Williams syndrome and Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 34(5), 1770-1780. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.01.024>
- Den Besten, I., de Jong, R. F., Geerts-Haages, A., Bruggenwirth, H. T., Koopmans, M., ENCORE Expertise Center for AS 18+, Brooks, A., Elgersma, Y., Festen, D. A. M., & Valstar, M. J. (2021). Clinical aspects of a large group of adults with Angelman syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185(1), 168-181. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61940>
- Djuric-Zdravkovic, A., Japundza-Milislavljevic, M., & Macesic-Petrovic, D. (2011a). Arithmetic operations and attention in children with intellectual disabilities. *Education and Training in Autism and Developmental Disabilities*, 46(2), 214-219. <http://www.jstor.org/stable/23879692>
- Đurić-Zdravković, A. (2020). *Pedagogija osoba s poremećajem intelektualnog razvoja*. Univerzitet u Beogradu – Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju.
- Đurić-Zdravković, A., Japundža-Milislavljević, M., & Maćešić-Petrović, D. (2011b). Thinking structures and mathematical achievements in children with mild intellectual disabilities. *Croatian Journal of Education*, 13(3), 142-176.
- Đurić-Zdravković, A., Japundža-Milislavljević, M., Milanović-Dobrota, B., i Banković, S. (2019). Igra i socijalne veštine vrtičke dece s mešovitim specifičnim poremećajima razvoja. *Specijalna edukacija i rehabilitacija*, 18(4), 419-441. <https://doi.org/10.5937/specedreh18-24428>
- Grieco, J. C., Romero, B., Flood, E., Cabo, R., & Visootsak, J. (2019). A conceptual model of Angelman syndrome and review of relevant clinical outcomes assessments (COAs). *The Patient – Patient-Centered Outcomes Research*, 12(1), 97-112. <https://doi.org/10.1007/s40271-018-0323-7>
- Heald, M., Adams, D., & Oliver, C. (2020). Profiles of atypical sensory processing in Angelman, Cornelia de Lange and fragile X syndromes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 64(2), 117-130. <https://doi.org/10.1111/jir.12702>
- Heald, M., Adams, D., Walls, E., & Oliver, C. (2021). Refining the behavioral phenotype of Angelman syndrome: Examining differences in motivation for social contact

- between genetic subgroups. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, Article 618271. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.618271>
- Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. (2018). Program rada i razvoja Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” (2019–2023). <https://www.batut.org.rs/download/o%20nama/Plan%20rada%20i%20razvoja%20Instituta%202019%E2%80%932023.pdf>
- Japundza-Milislavljjevic, M., & Djuric-Zdravkovic, A. (2017). Executive functions and mathematical achievements by students with mild intellectual disabilities. *Voprosy psikhologii*, (6), 43-55.
- Kalsner, L., & Chamberlain, S. J. (2015). Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes. *Pediatric Clinics of North America*, 62(3), 587-606. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.004>
- Keute, M., Miller, M. T., Krishnan, M. L., Sadhwani, A., Chamberlain, S., Thibert, R. L., Tan, W-H., Bird, L. M., & Hipp, J. F. (2020). Angelman syndrome genotypes manifest varying degrees of clinical severity and developmental impairment. *Molecular Psychiatry*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0858-6>
- Key, A. P., Jones, D., Peters, S., & Dold, C. (2018). Feasibility of using auditory event-related potentials to investigate learning and memory in nonverbal individuals with Angelman syndrome. *Brain and Cognition*, 128(1), 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2018.11.001>
- Khan, N., Cabo, R., Tan, W-H., Tayag, R., & Bird L. M. (2019). Healthcare burden among individuals with Angelman syndrome: Findings from the Angelman Syndrome Natural History Study. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(7), Article e00734. <https://doi.org/10.1002/mgg3.734>
- Kocaoğlu, Ç. (2017). Two sisters with Angelman Syndrome: A case series report. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 12(4), 383-385. https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_55_17
- Kolevzon, A., Ventola, P., Keary, C. J., Heimer, G., Neul, J. L., Adera, M., & Jaeger, J. (2021). Development of an adapted Clinical Global Impression scale for use in Angelman syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13, Article 3. <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09349-8>
- Larson, A. M., Shinnick, J. E., Shaaya, E. A., Thiele, E. A., & Thibert, R. L. (2015). Angelman syndrome in adulthood. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(2), 331-344. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36864>
- Le Fevre, A., Beygo, J., Silveira, C., Kamien, B., Clayton-Smith, J., Colley, A., Buiting, K., & Dudding-Byth, T. (2017). Atypical Angelman syndrome due to a mosaic imprinting defect: Case reports and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(3), 753-757. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38072>
- Малов, А. Г. (2020). Нейропсихологические расстройства при синдроме Ангельмана [Neuropsychological disorders in Angelman syndrome]. *Социальные и гуманитарные науки: теория и практика*, 1(4), 414-423.
- Maltese, A., Salerno, M., Tripi, G., Romano, P., Ricciardi, A., Di Folco, A., Di Filippo, T., & Parisi, L. (2017). The Angelman syndrome: A brief review. *Acta Medica Mediterranea*, 33(4), 667-673. https://doi.org/10.19193/0393-6384_2017_4_100
- Margolis, S. S., Sell, G. L., Zbinden, M. A., & Bird, L. M. (2015). Angelman syndrome. *Neurotherapeutics*, 12(3), 641-650. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0361-y>
- Micheletti, S., Palestra, F., Martelli, P., Accorsi, P., Galli, J., Giordano, L., Trebeschi, V., & Fazzi, E. (2016). Neurodevelopmental profile in Angelman syndrome: More than low intelligence quotient. *Italian Journal of Pediatrics*, 42(1), Article 91. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0301-4>

- Micheletti, S., Vivanti, G., Renzetti, S., Martelli, P., Calza, S., "Imitation in Angelman" Study Group, & Fazzi, E. (2020). Imitation in Angelman syndrome: The role of social engagement. *Scientific Reports*, 10(1), Article 16398. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72079-3>
- Ostrowski, L. M., Spencer, E. R., Bird, L. M., Thibert, R., Komorowski, R. W., Kramer, M. A., & Chu, C. J. (2021). Delta power robustly predicts cognitive function in Angelman syndrome. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(7), 1433-1445. <https://doi.org/10.1002/acn3.51385>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... & McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372, Article n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Pearson, E., Wilde, L., Heald, M., Royston, R., & Oliver, C. (2019). Communication in Angelman syndrome: A scoping review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(11), 1266-1274. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14257>
- Peters, S. U., Goddard-Finegold, J., Beaudet, A. L., Madduri, N., Turcich, M., & Bacino, C. A. (2004). Cognitive and adaptive behavior profiles of children with Angelman syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 128(2), 110-113. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30065>
- Prasad, A., Grocott, O., Parkin, K., Larson, A., & Thibert, R. L. (2018). Angelman syndrome in adolescence and adulthood: A retrospective chart review of 53 cases. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(6), 1327-1334. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38694>
- Pravilnik o bližim uputstvima za utvrđivanje prava na individualni obrazovni plan, njegovu primenu i vrednovanje, Službeni glasnik Republike Srbije, br. 74/18. (2018).
- Quinn, E. D., & Rowland, C. (2017). Exploring expressive communication skills in a cross-sectional sample of children and young adults with Angelman syndrome. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 26(2), 369-382. https://doi.org/10.1044/2016_AJSLP-15-0075
- Rebrović Čančarević, M. (2015). Klinički i rehabilitacijski aspekti Angelmanovog sindroma. *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja*, 51(2), 87-95.
- Roche, L., Sigafos, J., & Trembath, D. (2020). Augmentative and alternative communication intervention for people with Angelman syndrome: A systematic review. *Current Developmental Disorders Reports*, 7(1), 28-34. <https://doi.org/10.1007/s40474-020-00187-w>
- Sadhvani, A., Wheeler, A., Gwaltney, A. Peters, S. U., Barbieri-Welge, R. L., Horowitz, L. T., Noll, L. M., Hundley, R. J., Bird, L. M., & Tan, W-H. (2021). Developmental skills of individuals with Angelman syndrome assessed using the Bayley-III. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04861-1>
- Sahoo, T., Peters, S. U., Madduri, N. S., Glaze, D. G., German, J. R., Bird, L. M., Barbieri-Welge, R., Bichell, T. J., Beaudet, A. L., & Bacino, C. A. (2006). Microarray based comparative genomic hybridization testing in deletion bearing patients with Angelman syndrome: Genotype-phenotype correlations. *Journal of Medical Genetics*, 43(6), 512-516. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2005.036913>
- Samanta, D. (2021). Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain and Development*, 43(1), 32-44. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.08.014>

- Sazhenova, E. A., & Lebedev, I. N. (2021). Evolutionary aspects of genomic imprinting. *Molecular Biology*, 55(1), 1-15. <https://doi.org/10.1134/S0026893320060102>
- Schmid, R. S., Deng, X., Panikker, P., Msackyi, M., Breton, C., & Wilson, J. M. (2021). CRISPR/Cas9 directed to the Ube3a antisense transcript improves Angelman syndrome phenotype in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(5), Article e142574. <https://doi.org/10.1172/JCI142574>
- Sidorov, M. S., Judson, M. C., Kim, H., Rougie, M., Ferrer, A. I., Nikolova, V. D., Riddick, N. V., Moy, S. S., & Philpot, B. D. (2018). Enhanced operant extinction and prefrontal excitability in a mouse model of Angelman syndrome. *Journal of Neuroscience*, 38(11), 2671-2682. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2828-17.2018>
- Summers, J. (2019). Using behavioral approaches to assess memory, imitation and motor performance in children with Angelman syndrome: Results of a pilot study. *Developmental Neurorehabilitation*, 22(8), 516-526. <https://doi.org/10.1080/17518423.2019.1619857>
- Thibert, R. L., Larson, A. M., Hsieh, D. T., Raby, A. R., & Thiele, E. A. (2013). Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatric Neurology*, 48(4), 271-279. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.015>
- Walz, N. C. (2007). Parent report of stereotyped behaviors, social interaction, and developmental disturbances in individuals with Angelman syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(5), 940-947. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0233-8>
- Walz, N. C., & Benson, B. A. (2002). Behavioral phenotypes in children with Down syndrome, Prader-Willi syndrome, or Angelman syndrome. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 14(4), 307-321. <https://doi.org/10.1023/A:1020326701399>
- Wheeler, A. C., Sacco, P., & Cabo, R. (2017). Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: A review of the literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), Article 164. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0716-z>
- Willgoss, T., Cassater, D., Connor, S., Krishnan, M. L., Miller, M. T., Dias-Barbosa, C., Phillips, D., McCormack, J., Bird, L. M., Burdine, R. D., Claridge, S., & Bichell, T. J. (2020). Measuring what matters to individuals with Angelman syndrome and their families: Development of a patient-centered disease concept model. *Child Psychiatry & Human Development*, 52(4), 654-668. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01051-z>
- Williams, C. A. (2005). Angelman syndrome. In M. G. Butler, & F. J. Meaney (Eds.), *Genetics of developmental disabilities* (pp. 319-335). Taylor & Francis Group.
- Williams, C. A., Driscoll, D. J., & Dagi, A. I. (2010). Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genetics in Medicine*, 12(7), 385-395. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181def138>

Clinical and cognitive characteristics of Angelman syndrome

Aleksandra A. Đurić-Zdravković^a, Mirjana M. Japundža-Milisavljević^a,
Ivana R. Maksimović^b, Ana T. Roknić^a

^a University of Belgrade – Faculty of Special Education and Rehabilitation, Belgrade, Serbia

^b Institution for children and youth “Sremcica”, Belgrade, Serbia

Introduction. Angelman syndrome, as a rare genetic and neurodevelopmental disorder characterized by severe intellectual deficit and falling behind in psychomotor development, represents a challenge for adequate and correct creation of individual (re)habilitation procedure. More precise determination of cognitive and speech profile is difficult due to integrative hypermotor behavior and attention and speech deficits. *Objective.* The aim of this paper was to analyze and summarize empirical data on clinical, cognitive and speech characteristics of Angelman syndrome. *Methods.* A systematic review of the literature published in peer-reviewed publications, from 2001 to June 5, 2021, was performed by searching electronic databases available through the service of the Serbian Library Consortium for Coordinated Acquisition – KOBSON. A “hand search” (Research Gate and Google Scholar) was also used. *Results.* The analyzed results of the research indicate that the presence of sensorimotor schemes that represent cognitive structures of the earliest childhood is characteristic for Angelman syndrome. Receptive speech skills are more developed than expressive ones, which usually do not exist. Supportive therapy, which includes interventions in early childhood, speech therapy and occupational programs, is very important for treatment within this clinical picture. *Conclusion.* It is necessary to improve the process of assessing cognitive and speech skills due to the targeted creation of an individual cognitive-speech developmental profile. It is also crucial to identify urgent areas that require treatment and in which individual and family support should be provided.

Keywords: Angelman syndrome, intellectual disability, clinical characteristics, cognitive characteristics, speech, (re)habilitation

PRIMLJENO: 06.06.2021.

REVIDIRANO: 23.07.2021.

PRIHVAĆENO: 11.08.2021.