

Prosudba kraniofacijalnih obilježja u osoba s Downovim sindromom

Ivana Bagić¹
Željko Verzak¹
Ketij Mehulić²

¹Zavod za pedodonciju
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

²Zavod za stomatološku
protetiku
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Klinička antropometrija primjenjuje se za prosudbu obilježja kraniofacijalne regije. Cilj istraživanja bio je utvrditi antropometrijske varijable koje najbolje određuju razlike između mlade populacije s Downovim sindromom (DS) i zdravih osoba te stvoriti kraniofacijalni antropometrijski profil (KAP) specifičan za DS. Istraživanje je provedeno na uzorku od 56 ispitanika (33 muška i 23 ženska) s DS-om koji je podijeljen u dvije dobne skupine (7-12 i 13-18 god.). Kontrolnu skupinu činilo je 322 zdrava ispitanika (151 muška i 171 ženska) iste dobi kao kod DS-a. Izmjereno je 20 standardnih kraniofacijalnih mjera, instrumentima po Martinu, prema protokolu Farkasa. Izmjerene vrijednosti svih ispitanika s DS-om izražene su prosjekom i standardnom devijacijom. KAP je izveden konvertiranjem individualnih mjera u standardizirane vrijednosti. Odstupanje od srednjih vrijednosti smatralo se znatnim kada je z-vrijednost odstupala više od +2 ili manje od -2. Rezultati pokazuju da su varijable koje razlikuju skupinu ispitanika s DS-om od zdravih osoba u subnormalnom području, u prvoj dobnoj skupini - dužina glave: dužina uške i opseg glave, a u drugoj dobnoj skupini su četiri, i one su: dužina glave, dužina uške, širina uške i opseg glave. KAP se može smatrati korisnom i objektivnom metodom u određivanju specifičnih kraniofacijalnih obilježja DS-a.

Ključne riječi: *Downov sindrom, kraniofacijalna obilježja, antropometrijske varijable, kraniofacijalni antropometrijski profil.*

Acta Stomat Croat
2003; 415-420

IZVORNI ZNANSTVENI
RAD
Primljeno: 11. veljače 2003.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Ivana Bagić
Zavod za pedodonciju
Stomatološki fakultet
Gundulićeva 5
10000 Zagreb

Uvod

Down sindrom (DS) je najčešća kromosomopatija u čovjeka, a ona je uzrok mentalnoj retardaciji i čini oko 10% svih slučajeva teške mentalne retardacije (1). Danas se pouzdano zna da je DS specifičan, trisomijom 21 određen sindrom s multiplim kongenitalnim anomalijama i mentalnom retardacijom. Incidencija rađanja DS-a prosječno iznosi oko 1 slučaj na 600-800 porođaja (2, 3). U literaturi se navodi više od stotinu različitih znakova karakteri-

stičnih za DS, od kojih se većina nalazi u kraniofacijalnoj regiji (3-6). Najvažnije opće značajke DS-a jesu: nizak stas; mentalna retardacija; hipotonija; kongenitalne srčane bolesti; mala brahicefalična glava; ravan zatiljak; epikantalni nabori; Brushfieldove pjege; zamućenje leće; širok nosni greben; naborane, nisko položene, jednostavno oblikovane uške; mala gornja čeljust; otvorena usta s protrudiranim, velikim, fisurastim jezikom; kratak vrat, ruke i prsti; klinodaktilija petoga prsta; dermatoglifi te širok razmak između prvog i drugoga nožnog prsta. Karakteri-

stičan tjeleseni nalaz kraniofacijalnoga kompleksa uključuje nedovoljno razvijen srednji dio lica, s hipoplastičnom gornjom čeljusti i nosnim kostima (7). Dvije glavne značajke lica kod DS-a, prema J.H.L. Downu, bile su plosnato lice i male, središnje smještene osobitosti (oči, nos i usta) (8). Cjelokupna veličina kraniofacijalnoga kompleksa kod DS-a manja je kroz cijelu životnu dob u usporedbi s normalnom, zdravom populacijom. No neke promjene u rastu i s povećanjem dobi (npr. manje izbočeno čelo i manje retrudirana gornja čeljust) pridonose da takvi pacijenti u odrasloj dobi ponekad više nemaju jasno prepoznatljive kliničke značajke poput onih u mlađoj dobi (4, 6, 9). Budući da osobe s DS imaju nekoliko desetaka različitih a karakterističnih znakova koji se nalaze u kraniofacijalnom području, upravo je klinička antropometrija jedna od metoda koja se vrlo uspješno primjenjuje za prosudbu obilježja kraniofacijalne regije kako bi se izbjegla subjektivnost (10-12). Isključivo inspekcijom glave i lica, a bez primjene objektivnih metoda vrjednovanja kraniofacijalne regije, u osoba s DS-om lako su moguće pogreške zbog prividnih dismorfičnosti. Osobitu vrijednost klinička antropometrija ima od uvođenja metode kraniofacijalnog antropometrijskog profila (KAP), koji omogućuje usporedbu pojedinaca ili skupine opterećene genetičkom bolešću sa standardom za zdrave osobe iste dobi i spola.

Cilj ovoga istraživanja bio je na reprezentativnom uzorku mladih osoba s DS-om utvrditi specifičnosti KAP-a za sindrom, koje se mogu upotrijebiti u dijagnostici, praćenju rasta i eventualnim plastično-kirurškim zahvatima u kraniofacijalnoj regiji, te identificirati antropometrijske varijable koje najbolje razlikuju skupinu osoba s DS-om od zdravih osoba.

Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno na 56 pacijenata (33 muških i 23 ženskih) s DS-om. Dijagnoza trisomije 21 utvrđena je klinički i kariotipizacijom. Dob ispitanika bila je između 7 i 18 godina. Ispitanici s DS-om svrstani su u dvije dobne skupine: od 7-12 godina i od 13-18 godina. Zdravu kontrolnu skupinu činilo je 322 osobe (151 muških i 171 ženskih). Kontrolna skupina podijeljena je u dobne razrede istovjetne ispitnoj skupini. Na svakom ispitaniku izmjereno je 20 standardnih kraniofacijalnih mjera važnih

za izradbu kraniofacijalnog antropometrijskog profila (KAP). Kraniofacijalne varijable jesu: širina glave (eu-eu), širina čela (ft-ft), širina baze lubanje (t-t), gornja širina lica (zy-zy), širina nosa (al-al), donja širina lica (go-go), širina usta (ch-ch), dužina glave (g-op), gornja dubina lica (n-t), srednja dubina lica (sn-t), donja dubina lica (gn-t), dužina uške (sa-sba), širina uške (pra-pa), dužina nosa (n-sn), ukupna visina lica (n-gn), unutarnja kantalna udaljenost (en-en), vanjska kantalna udaljenost (ex-ex), opseg glave (g-op-g), maksilarni površinski luk (t-sn-t) i mandibularni površinski luk (t-gn-t). Mjerenje je provedeno originalnim, standardiziranim instrumentarijem za antropometrijska mjerenja prema Martinu (klizni šestar, pomično mjerilo i traka za mjerenje), a prema Farkasovu protokolu (13). Procjene osnovnih parametara raspodjela varijabli kraniofacijalnog antropometrijskog statusa svih ispitanika s DS-om izražene su prosjekom i standardnom devijacijom. Budući da je iznimno praktičan segment antropometrije oblikovanje kraniofacijalnog antropometrijskog profila nezaobilazan, on se dobio konvertiranjem individualnih mjera u standardizirane vrijednosti (z-vrijednosti) pa je na taj način izvedena i raščlamba standardiziranih vrijednosti varijabli kraniofacijalnoga statusa ispitanika s DS-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Odstupanje od srednjih vrijednosti smatralo se znatnim kada je z-vrijednost odstupala više od +2 ili manje od -2.

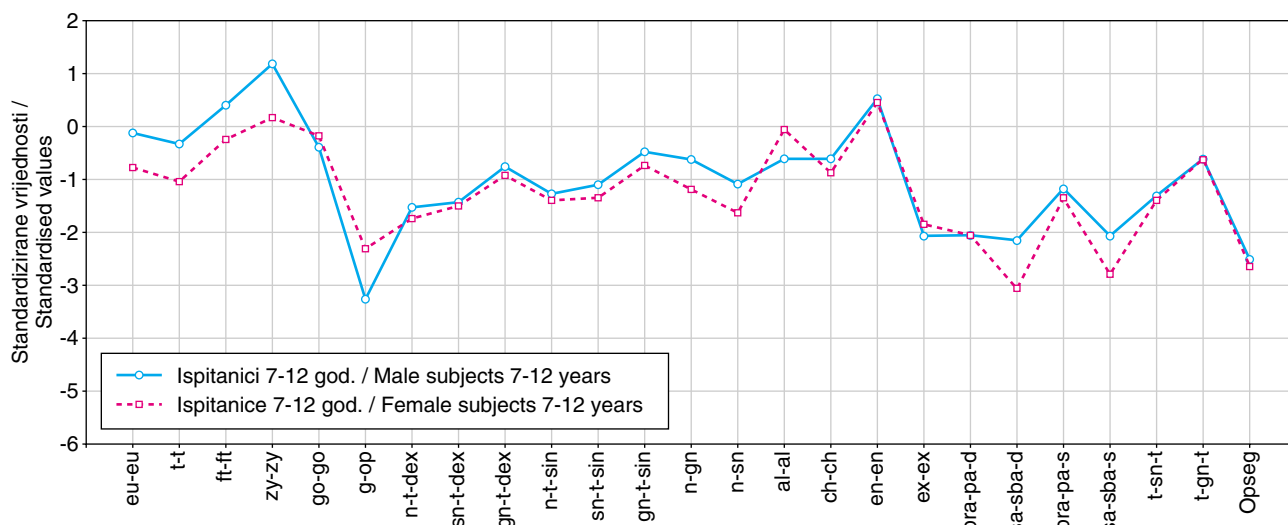
Rezultati

Rezultati antropometrijskog istraživanja glave i lica ispitanika i ispitanica s DS-om od 7 do 18 godina, svrstanih u dvije dobne skupine (od 7-12 i od 13-18 godina), prikazani su u Tablici 1. Sve mjere navedene su istim redoslijedom poput onog u popisu varijabli. Može se opaziti da su prosječne vrijednosti gotovo svih varijabli ispitanica manje nego u ispitanika, što je kao i u kontrolnoj skupini. Kraniofacijalni antropometrijski profili varijabli za sve ispitanike i ispitanice s DS-om prema dobnim skupinama u odnosu prema prosjecima i standardnim devijacijama ispitanika kontrolne skupine prikazani su na Slikama 1. i 2. Svi profili konstruirani su tako da su standardizirane vrijednosti prikazane na okomitoj osi, a kraniofacijalne su varijable poredane na vodoravnoj osi i to redoslijedom poput onoga na popisu

Tablica 1. Procjene osnovnih parametara varijabli kraniofacijalnoga statusa ispitanika i ispitanica s Downovim sindromom prema dobnim skupinama

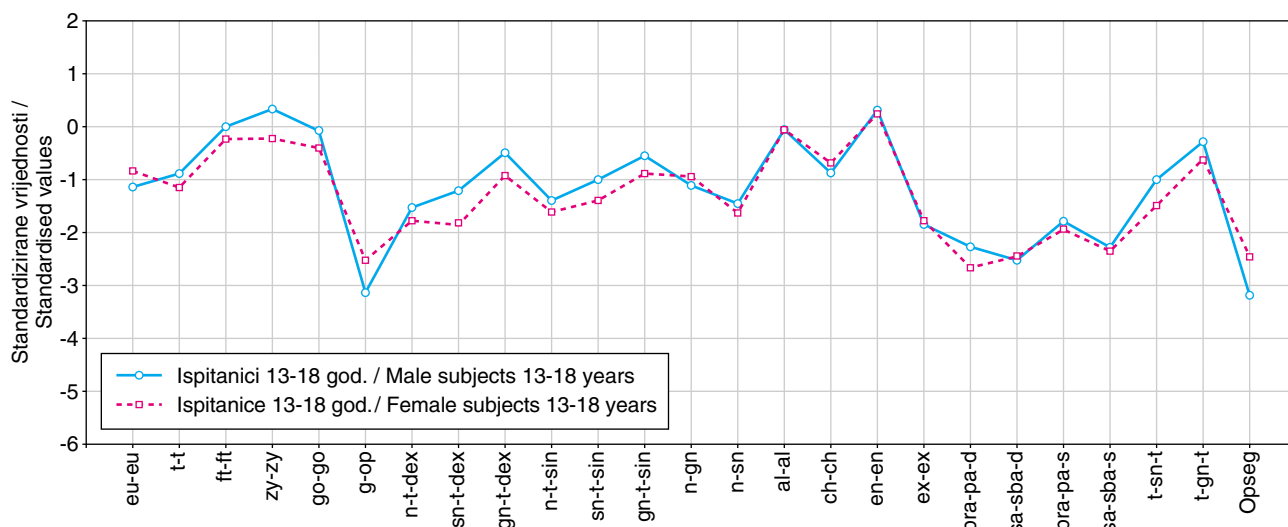
Table 1. Assessment of basis parameters of variables of the craniofacial status of male and female subjects with Down's Syndrome, according to age groups

Varijabla / Variable (mm)	Dob / Age	Ispitanici / Male subjects			Ispitanice / Female subjects		
		n	Prosjek / Mean	SD	n	Prosjek / Mean	SD
Širina glave / Width of head (eu-eu)	7-12	21	143.6667	5.6686	15	137.5333	6.8334
	13-18	12	144.1667	6.6447	8	142.6250	5.2355
Širina baze lubanje / Width of skull base (t-t)	7-12	21	117.7619	8.6134	15	112.4667	8.5512
	13-18	12	125.6667	6.6652	8	120.6250	3.5431
Širina čela / Width of forehead (ft-ft)	7-12	21	100.7143	6.0510	15	97.9333	7.4014
	13-18	12	107.6667	3.8455	8	105.2500	2.8158
Gornja širina lica / Upper facial width (zy-zy)	7-12	21	116.6667	11.3019	15	112.1333	9.9848
	13-18	12	127.3333	6.8269	8	123.6250	2.3867
Donja širina lica / Lower facial width (go-go)	7-12	21	92.0952	7.9177	15	91.4667	7.6333
	13-18	12	100.8333	8.3648	8	97.1250	3.4408
Dužina glave / Length of head (g-op)	7-12	21	163.5238	8.5652	15	163.6000	10.7889
	13-18	12	170.0000	11.2735	8	165.3750	5.7056
Gornja dubina lica - desno / Upper facial depth - right (n-t-dex)	7-12	21	101.2381	6.5795	15	98.4000	7.4239
	13-18	12	107.6667	4.3762	8	104.0000	3.3381
Srednja dubina lica - desno / Middle facial depth - right (sn-t-dex)	7-12	21	100.4286	6.8159	15	98.2667	7.6576
	13-18	12	109.5000	4.2104	8	103.2500	3.4949
Donja dubina lica - desno / Lower facial depth - right (gn-t-dex)	7-12	21	113.6667	8.5108	15	110.3333	10.0048
	13-18	12	124.8333	7.0173	8	118.3750	5.5790
Gornja dubina lica - lijevo / Upper facial depth - left (n-t-sin)	7-12	21	101.4762	5.4279	15	98.8667	6.5886
	13-18	12	107.6667	4.9237	8	103.8750	3.9074
Srednja dubina lica - lijevo / Middle facial depth - left (sn-t-sin)	7-12	21	102.1429	6.3110	15	98.9333	6.6167
	13-18	12	110.0833	4.3580	8	104.6250	3.6228
Donja dubina lica - lijevo / Lower facial depth - left (gn-t-sin)	7-12	21	114.4762	8.1401	15	111.3333	8.8936
	13-18	12	124.0833	7.8446	8	118.5000	5.4772
Ukupna visina lica / Total facial height (n-gn)	7-12	21	95.2857	13.0274	15	90.8000	7.9391
	13-18	12	101.8333	6.5204	8	98.8750	6.3118
Dužina nosa / Length of nose (n-sn)	7-12	21	38.5238	4.2381	15	37.2000	3.2994
	13-18	12	42.6667	3.9158	8	41.6250	2.1339
Širina nosa / Width of nose (al-al)	7-12	21	29.3810	2.8192	15	29.8667	2.6957
	13-18	12	32.6667	2.4246	8	32.0000	1.8516
Širina usta / Width of mouth (ch-ch)	7-12	21	40.4286	3.8415	15	39.5333	2.9244
	13-18	12	43.8333	4.7065	8	43.7500	2.6049
Unutarnja kantalna udaljenost / Inner cantal distance (en-en)	7-12	21	30.8571	2.1044	15	30.3333	2.4689
	13-18	12	31.5833	2.2344	8	31.0000	2.5071
Vanjska kantalna udaljenost / Outer cantal distance (ex-ex)	7-12	21	77.7143	4.1610	15	77.6667	4.6853
	13-18	12	82.5000	3.2051	8	81.7500	4.6214
Širina uške - desno / Width of auricles - right (pra-pa-d)	7-12	21	32.0952	2.2114	15	30.3333	3.0628
	13-18	12	32.6667	3.0551	8	29.6250	2.2638
Dužina uške - desno / Length of auricles - right (sa-sba-d)	7-12	21	50.5714	3.9821	15	45.3333	4.5930
	13-18	12	52.2500	2.9580	8	49.7500	2.7124
Širina uške - lijevo / Width of auricles - left (pra-pa-s)	7-12	21	32.6190	2.0119	15	30.2000	3.3637
	13-18	12	33.0000	3.3303	8	30.0000	1.9272
Dužina uške - lijevo / Length of auricles - left (sa-sba-s)	7-12	21	50.7619	3.5342	15	46.4000	4.4689
	13-18	12	53.2500	2.0944	8	50.2500	3.6154
Maksilarni površinski luk / Maxillary surface arch (t-sn-t)	7-12	21	229.9524	16.0233	15	225.9333	17.2190
	13-18	12	249.4167	11.5243	8	239.3250	7.4821
Mandibularni površinski luk / Mandibular surface arch (t-gn-t)	7-12	21	248.0476	21.6020	15	244.0000	19.9320
	13-18	12	273.5833	17.4692	8	261.2500	12.2911



Slika 1. Kraniofacijalni antropometrijski profil (KAP) ispitanika i ispitanica s Downovim sindromom unutar prve dobne skupine (7-12 godina)

Figure 1. Craniofacial anthropometric profile (CAP) of male and female subjects with Down's Syndrome within the first age group (7-12 years)



Slika 2. Kraniofacijalni antropometrijski profil (KAP) ispitanika i ispitanica s Downovim sindromom unutar druge dobne skupine (13-18 godina)

Figure 2. Craniofacial anthropometric profile (CAP) of male and female subjects with Down's Syndrome within the second age group (13-18 years)

varijabli stvarajući tako jedinstvenu bazu za sve profile. Grafički prikaz na Slici 1. odnosi se na usporedbu kraniofacijalnog antropometrijskog profila između ispitanika i ispitanica s DS-om u sklopu prve dobne skupine (7-12 godina). Ta dobna skupina ispitanika s DS-om pokazuje nam tri varijable koje se nalaze u subnormalnom području (tj. ispod -2), a zajed-

ničke su i za ispitanike i za ispitanice. To su: dužina glave (g-op), dužina uške (sa-sba) i opseg glave (opseg). Sve ostale varijable nalaze se u normalnom području (-2 do +2). Ispitanice imaju niže vrijednosti od ispitanika gotovo u svim varijablama. Iznimku čine četiri varijable, i to: donja širina lica (go-go), dužina glave (g-op), širina nosa (al-al) i vanjska kan-

talna udaljenost (ex-ex). Usporedba kraniofacijalnog antropometrijskog profila između ispitanika i ispitanica s DS-om u sklopu druge dobne skupine (13-18 godina) prikazana je na Slici 2. Za razliku od prve dobne skupine DS-a, ta dobna skupina pokazuje nam još jednu varijablu više koja ulazi u subnormalno područje, tj. ispod -2, a odnosi se na oba spola. Te varijable su: dužina glave (g-op), dužina uške (sa-sba), širina uške (pra-pa) i opseg glave. Od navedenih varijabli tri su već bile zastupljene u komentaru prethodne dobne skupine, a u ovoj dobnoj skupini pridružila im se još i širina uške (pra-pa). Sve ostale varijable nalaze se u normalnom području (-2 do +2). Ispitanice imaju niže vrijednosti od ispitanika gotovo u svim varijablama (iznimku čine: širina glave (eu-eu), dužina glave (g-op), ukupna visina lica (n-gn), širina usta (ch-ch) i opseg glave (opseg).

Rasprava

Klinički nalazi podupiru teoriju da su specifičnosti nađene u osoba s DS-om rezultat nepravilnoga razvoja i rasta već u ranom embrionalnom razdoblju (14). Kod trisomije 21 poznat je dodatni genetički materijal koji može "zbuniti" normalni poligenski model i tako se očitovati u generaliziranim i lokaliziranim poremećajima u rastu (13). U ovom je istraživanju iz velikoga broja mjerenja antropometrijskih veličina kraniofacijalnoga kompleksa dobiveno dovoljno podataka za određivanje razlika između izmjerenih vrijednosti zdravih ispitanika i osoba s DS-om. Do sada je u svijetu provedena samo jedna studija na DS-u uz uporabu KAP-a, autorice Allanson i suradnika (9), u kojoj je primijenjen dio slične metodologije kao u ovom istraživanju. Zato je primjena raščlambe KAP-a na velikome broju ispitanika različitih dobnih skupina vrlo važna za znanstvenu verifikaciju morfoloških zbivanja u kraniofacijalnoj regiji osoba s DS-om. No budući da se radi o različitim populacijskim skupinama (američka i hrvatska populacija), i zdravih ispitanika i onih s DS-om, nije moguće potpuno usporediti rezultate tih dviju studija. Istraživanja Farkasa također se odnose na antropometriju DS-a i u svrhu plastično-kirurških zahvata na takvim osobama, pa je rezultate ovog istraživanja moguće usporediti s njegovima (9, 13, 14). I Allanson i Farkas koriste se u svojim istra-

živanjima standardima za sjevernoameričke bijelce (15). Usporedbom sjevernoameričke norme s našom populacijom, u Amerikanaca se mogu opaziti znatno manje vrijednosti za širinu glave (eu-eu), opseg glave (opseg), vanjsku kantalu udaljenost (ex-ex) i širinu nosa (al-al)(15). To je među ostalim važno napomenuti zbog interpretacije i usporedbe rezultata ovog istraživanja s američkim, jer su očito glave Amerikanaca uže pa će se i usporedbom sa skupinom DS te razlike jače isticati u njihovim istraživanjima (budući da se kod DS-a očekuje brahicefalija). Rezultati ovog istraživanja na skupini s DS-om najčešće pokazuju subnormalne kraniofacijalne vrijednosti, što je u skladu i s drugim nalazima (4, 16-19). Varijacije rezultata u literaturi su brojne jer su se često primjenjivale različite metode istraživanja. Naime, najrjeđe su spominjani antropometrijski, a više klinički i rentgenkefalometrijski nalazi. U ovom istraživanju najveća zastupljenost subnormalnih mjerenja ispitanika s DS-om bila je za dužinu glave (g-op), opseg glave (opseg), širinu uške (pra-pa) i dužinu uške (sa-sba). To je u skladu s rezultatima Farkasevih raščlambe na DS-u (13,20). Smanjenom dužinom glave može se tumačiti brahicefalija u toj specifičnoj populaciji, a smanjeni opseg govori u prilog mikrocefaliji. Smanjena širina i dužina uške obilježja su koja se tradicionalno navode kao razlikovna za DS. Cirkumferencija glave (opseg) ne može se promatrati kao jedina mjera koja određuje smanjenu veličinu glave. Dužina glave mjera je koja izravno utječe na opseg glave i ona nije pod utjecajem širine čela ni širine glave. Ovo istraživanje pokazuje mogućnost uporabe antropometrijskoga mjerenja varijabli za izradbu kraniofacijalnog antropometrijskog profila, koji daje posve objektivnu sliku onoga što se kliničkim pregledom i inspekcijom nastoji utvrditi na pacijentovoj glavi i na licu. Razvojne promjene utvrđene ovim istraživanjem pokazuju da trisomija 21 ima jasno određen i različit fenotip od zdrave populacije već u dječjoj dobi. Te značajke naglašavaju u adolescentnoj dobi, a za očekivati je da se one mijenjaju s porastom dobi. U slučaju trisomije 21, očito je dodatni kromosom 21 nositelj mnoštva otkrivenih i još neotkrivenih gena, kojih sve interakcije nisu poznate. Unatoč dostignućima i istraživanjima na razini gena, metoda antropometrijskoga vrjednovanja kraniofacijalne regije još je nezaobilazna i uspješno primjenjiva u kliničkoj genetici.

Zaključak

Na temelju antropometrijskih mjerenja kraniofacijalnoga sustava može se zaključiti da osobe s DS-om imaju specifičan i prepoznatljiv KAP sa specifično izraženim odstupanjima od normale, koji omogućuje njihovo razlikovanje od zdravih osoba. Rašlamba standardiziranih vrijednosti (z-vrijednosti) kraniofacijalnoga statusa pokazuje da je većina varijabli smještena najčešće u normalnom području standardiziranih vrijednosti (od -2 do +2), a neke, upravo karakteristične varijable za DS, u subnormalnom području (od -4 do -2), što znači da su te vrijednosti abnormalno malene kod DS-a u usporedbi sa zdravim osobama. Usporedbom mlađe i starije dobne skupine vidljiv je porast broja varijabli u subnormalnom području praćen s porastom dobi ispitnika.

Literatura

- ZERGOLLERN-ČUPAK LJ. Downov sindrom - iskustva i spoznaje. Zagreb: Centar za rehabilitaciju 1998.
- NIKOLIĆ S. Mentalni poremećaji u djece i omladine 2. Zagreb: Školska knjiga 1990.
- GORLIN RJ, COHEN MM, JR., LEVIN LS. Syndromes of the Head and Neck. 3rd ed. New York, Oxford: Oxford University Press 1990.
- FROSTAD WA, CLEALL JF, MELOSKY LC. Craniofacial complex in the trisomy 21 syndrome (Down's syndrome). Arch Oral Biol 1971; 16: 707-22.
- ROZNER L. Discussion of abnormal measurements and disproportions in the face of Down's syndrome patients: Preliminary Report of an Anthropometric Study. Plast Reconstruct Surg 1985; 75(2):168-9.
- COHEN MM, JR. The Child with Multiple Birth Defects. New York, Oxford: Oxford University Press 1997.
- CHAUDHURI ABD. Cytogenetical and anthropometric studies on clinically diagnosed patients with Down's syndrome. J Hum Ecol 1996; 7(1): 35-9.
- LANGDON DOWN J. Observations on the ethnic classification of idiots. London Hosp Rep 1866; 3: 259-66.
- ALLANSON JE, O'HARA P, FARKAS LG, NAIR RC. Anthropometric craniofacial pattern profiles in Down's syndrome. Am J Med Genet 1993; 47: 748-52.
- SHANER DJ, PETERSON AE, BEATTIE OB, BAMBORTH JS. Facial Measurements in Clinical Genetics: How Important are the Instruments We Use? Am J Med Genet 1998; 77: 384-90.
- ALLANSON JE. Objective techniques for craniofacial assessment: What are the choices? Am J Med Genet 1997; 70: 1-5.
- HARVEY EA, HAYES AM, HOLMES LB. Lessons on Objectivity in Clinical Studies. Am J Med Genet 1994; 53: 19-20.
- FARKAS LG, POSNICK JC, HRECZKO T. Anthropometry of the head and face in 95 Down syndrome patients. In: Epstein CJ, (eds.) The Morphogenesis of Down's syndrome. New York: Wiley-Liss 1991: 53-97.
- FARKAS LG, MUNRO IR, CHIR B, KOLAR JC. Abnormal Measurements and Disproportions in the Face of Down's Syndrome Patients: Preliminary Report of an Anthropometric Study. Plast Reconstr Surg 1985; 75: 159-67.
- FARKAS LG. Anthropometry of the head and face. New York: Raven Press, 1994.
- CASTELLS S, BEAULIEU I, TORRADO C, WISNIEWSKI KE, ZARNY S, GELATO MC: Hypotalamic versus pituitary dysfunction in Down's syndrome as cause of growth retardation. J Intellect Disabil Res 1996; 40: 509-17.
- FISCHER-BRANDIES H, SCHMID RG, FISCHER-BRANDIES E. Craniofacial development in patients with Down's syndrome from birth to 14 years of age. Eur J Orthod 1986; 8: 35-42.
- UNONU JN, JOHNSON AA. Feeding patterns, food energy, nutrient intakes, and anthropometric measurements of selected black preschool children with Down's syndrome. J Am Diet Assoc 1992; 92(7): 856-8.
- PUESCHEL SM. Clinical Aspects of Down's syndrome From Infancy to Adulthood. Am J Med Genet 1990; 7: 52-6.
- FARKAS LG, KATIC MJ, FORREST CR, LITSAS L. Surface Anatomy of the Face in Down's syndrome: Linear and Angular Measurements in the Craniofacial Regions. J Craniofac Surg 2001; 12(4): 373-9.