

Aus dem Institut für Anatomie und Zellbiologie der

Universität Heidelberg

(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Kuner)

**Neuroimaging der neuroanatomischen
Veränderungen bei Kindern mit Down-Syndrom
und deren Beziehung zu Merkmalen des
kognitiven Verhaltensphänotyps**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades

an der

Medizinischen Fakultät Heidelberg

der Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von

Osama Hassan Hamadelseed Abdualrahman

aus

Eldamar, Sudan

2021

Dekan: Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich

Doktorvater: Prof. Dr. Thomas Skutella

"Wir müssen die höchstmögliche Kultur, die beste psychische, sittliche und intellektuelle Ausbildung anbieten, um jenen, die den größten Anspruch auf unsere Sympathie haben, neue Bereiche des Glücks zu eröffnen"

Dr. John Langdon-Haydon Langdon-Down, 1887

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	6
1.1	Das Down-Syndrom	6
1.1.1	Die Entwicklung des Down-Syndroms	7
1.1.2	Klinik und Pathologie	8
1.2	Neuroanatomische Veränderungen bei Kindern und Erwachsenen mit Down-Syndrom	8
1.2.1	Neuroimaging-Befunde bei Kindern und Erwachsenen mit Down-Syndrom	10
1.2.2	Neuroanatomische Veränderungen im Hippocampus	11
1.2.3	Neuroanatomische Veränderungen der Temporal- und Parietallappen	12
1.2.4	Der Hippocampus als Maß für Gedächtnisstörung	12
1.2.5	Temporoparietale Übergangs- und okzipitotemporale Strukturen als zugrunde liegende Strukturen für die defizitäre Sprachperformanz	13
1.2.6	Vergleich zwischen Kindern mit Down-Syndrom und Kindern mit Fragiles X-Syndrom, Williams-Syndrom und Chromosom 22q11.2-Deletionssyndrom (DS22q11.2) auf der Grundlage der bildgebenden Daten	14
1.3	Kognitives Profil bei Kindern und Erwachsenen mit Down-Syndrom	15
1.3.1	Merkmale der kognitiven Entwicklung	16
1.3.2	Merkmale der sprachlichen Entwicklung	16
1.3.3	Korrelation zwischen der regionenspezifischen Atrophie des Hippocampus und Verhaltensänderungen	17
1.3.4	Korrelation zwischen der regionenspezifischen Atrophie der Temporallappen und Verminderung der Sprachkompetenz	18
1.3.5	Vergleich zwischen Kindern mit Down-Syndrom und Kindern mit Fragiles X-Syndrom, Williams-Syndrom und Mikrodeletionssyndrom 22q11 auf der Grundlage der kognitiven Verhaltensphänotypen	18
1.4	Hypothesen und Untersuchungsziele	19
1.4.1	Hypothesen	19
1.4.2	Untersuchungsziele	19
2	METHODEN	20
2.1	Studienteilnehmer	20
2.2	Untersuchungs- und Vermessungsmethoden	21
2.2.1	Magnetresonanztomographie (MRT)	21

2.2.2	Psychometrische Testverfahren.....	22
2.3	Statistische Analysen.....	28
3	 ERGEBNISSE	28
3.1	Neuroanatomie des Down-Syndrom	28
3.2	Neuropsychologie des Down-Syndrom.....	29
3.3	Zusammenhang zwischen Neuroanatomie und Neuropsychologie des.....	36
	Down-Syndrom	36
4	 DISKUSSION	42
5	 ZUSAMMENFASSUNG	46
6	 LITERATURVERZEICHNIS	48
7	 EIGENANTEIL AN DATENERHEBUNG UND -AUSWERTUNG UND EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN	55
8	 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	56
9	 ABKÜRZUNGEN.....	59
10	 LEBENS LAUF	60
11	 DANKSAGUNG	61

1 EINLEITUNG

1.1 Das Down-Syndrom

Das Down-Syndrom ist die häufigste genetische Ursache von geistiger Behinderung. Die Rate liegt bei ~ 1/700 Lebendgeburten (Parker, Mai et al. 2010). Obwohl die geistige Behinderung das weithin anerkannteste Merkmal des kognitiven Verhaltensphänotyps ist (Gibson 1978), hat die Forschung ein Profil von relativen Stärken und Schwächen identifiziert, das Kinder mit Down-Syndrom sowohl von jüngeren, sich normal entwickelnden Kindern bei einem Vergleich auf der Entwicklungsebene als auch von gleichaltrigen Kindern mit anderen Formen von geistiger Behinderung unterscheidet (Fidler, Most et al. 2008). Hauptsächlich weisen Kinder mit Down-Syndrom Defizite in verschiedenen Aspekten der Sprachperformanz auf, die die kognitiven Beeinträchtigungen insgesamt übersteigen (Martin, Klusek et al. 2009). Außerdem sind Probleme mit dem expliziten Gedächtnis auffällig und übertreffen die umfassenden Beeinträchtigungen (Jarrod, Baddeley et al. 2007). Motorische Schwierigkeiten sind von Anfang an bemerkbar und sind auch über die ersten Lebensjahre hinaus stärker ausgeprägt als bei anderen Syndromen geistiger Behinderung (Spano, Mercuri et al. 1999, Vicari 2006, Volman, Visser et al. 2007). Obwohl unser Verständnis des kognitiven Verhaltensphänotyps beim Down-Syndrom während der Kindheit gewachsen ist, existiert für diese kritische Zeit wenig Forschung im Bereich des Neuroimaging.

Bisherige Neuroimaging-Untersuchungen der kindlichen Entwicklung sind aufgrund grober Auflösung, kleiner Gruppengröße und begrenzter Altersspanne beschränkt (Pinter, Eliez et al. 2001). Ein besseres Verständnis des sich entwickelnden Gehirns mit Down-Syndrom mithilfe einer entwicklungsorientierten Betrachtungsweise wird nicht nur wichtige neurologische Prinzipien des Down-Syndroms bei Kindern beleuchten, sondern auch die Grundlagen des Phänotyps bei Erwachsenen erhellen, insbesondere das erhöhte Risiko für eine frühzeitige Alzheimer-Krankheit (Zigman and Lott 2007). So ist die aktuelle Studie bemüht, diese Lücke zu schließen und neue Datensätze zum strukturellen Neuroimaging des Down-Syndroms im Vergleich zu Kindern im Kontext einer normalen Gehirnentwicklung und des kognitiven Verhaltensphänotyps zu liefern. Diese Defizite in der Down-Syndrom-Forschung sind wahrscheinlich auf Probleme zurückzuführen, die der erfolgreichen Ausführung des entwicklungsorientierten Neuroimaging zuzuordnen sind. Es bleibt jedoch unklar, warum die Bildgebung bei Kindern mit Down-Syndrom nicht dem Beispiel gefolgt ist, das bei anderen neurologischen Entwicklungsstörungen geliefert wurde, die mit kognitiver Beeinträchtigung zusammenhängen (z. B. Fragiles X-Syndrom, Williams-Syndrom, Chromosom 22q11.2-Deletionssyndrom (DS22q11.2)) und bei denen eine Weiterentwicklung hin zur Verwendung moderner Technik stattfand, während von gemeinsamen sehr ähnlichen Problemen der Bildgebung bei diesen Bevölkerungsgruppen ausgegangen werden kann.

Um das Feld voranzubringen, ist ein Schub für die verstärkte Neuroimaging-Forschung, insbesondere mit einem Fokus auf die ersten Lebensjahre und die frühe Kindheit, mithilfe modernerer Neuroimaging-Verfahren und von Leitlinien für bewährte Verfahren beim Neuroimaging für Kinder erforderlich (Raschle, Zuk et al. 2012). Von besonderem Interesse hierbei sind die bei expliziten Gedächtnisdefiziten involvierten hippocampalen Strukturen, der Gyrus dentatus und die wichtigen Kerngebiete der hippocampalen Efferenzen und Afferenzen.

Des Weiteren sollen die der defizitären Sprachperformanz zu Grunde liegenden Strukturen der temporoparietalen Junction (u.a. Gyrus angularis und supramarginalis) und occipito-temporale Strukturen (z. B. gyrus fusiformis) mit Neuroimaging näher charakterisiert werden (Hickok and Poeppel 2004, Friederici and Gierhan 2013).

1.1.1 Die Entwicklung des Down-Syndroms

Das Down-Syndrom ist die am häufigsten auftretende Chromosomenaberration, die für das klinische Syndrom der geistigen Behinderung verantwortlich gemacht wird. Eine Person mit Down-Syndrom hat ein zusätzliches Chromosom 21 in all ihren Zellen. Das Chromosom 21-Paar trennt sich in diesen Fällen während der Bildung einer Eizelle (oder eines Spermiums) nicht, was als "Nicht-Disjunktion" bekannt ist. Wenn sich eine Eizelle mit zwei Kopien von Chromosom 21 mit einem normalen Spermium mit einer Kopie von Chromosom 21 verbindet, um einen Embryo zu bilden, hat der resultierende Embryo drei Kopien von Chromosom 21 anstelle der normalen zwei.

Der Ursprung der Nicht-Disjunktion ist unbekannt, obwohl Studien zeigen, dass sie mit zunehmendem Alter von Frauen häufiger auftritt. Nichts in der Umgebung oder was Eltern vor oder während der Schwangerschaft tun (oder nicht tun), ist bekannt dafür, Nicht-Disjunktion zu erzeugen (<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10247/down-syndrome>).

Für das zusätzliche Chromosom ist entweder die Mutter oder der Vater verantwortlich. Für eine Person mit Down-Syndrom macht es keinen Unterschied, von welchem Elternteil das zusätzliche Chromosom stammt. Die Frage, warum Trisomie 21 regelmäßig auftritt, bleibt trotz umfangreicher Recherchen ungelöst. Es gibt keine Beweise dafür, dass die Nationalität, ethnische Gruppe, Ernährung, Medikamente, Krankheiten oder Erziehung eines Elternteils einen Einfluss darauf haben, ob ein Kind mit Down-Syndrom geboren werden kann oder wird. Da das Down-Syndrom von der Empfängnis an vorhanden ist, hat nichts, was eine Frau während der Schwangerschaft tut, Einfluss darauf, ob ihr Kind das Down-Syndrom hat. Es ist nicht bekannt, dass ein Elternteil ein zusätzliches Chromosom vererbt hat. Obwohl jedes Paar ein Kind mit Down-Syndrom haben kann, wird allgemein anerkannt, dass ältere Frauen eher als jüngere Frauen ein Kind mit der Störung zeugen. Der Einfluss des Alters des Vaters ist umstritten. Das Alter des Vaters scheint nach Ansicht der meisten Experten wenig Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zu haben, ein Kind mit Down-Syndrom zu bekommen. Es ist ungewiss, warum ältere Frauen häufiger Kinder mit Down-Syndrom haben. Es gibt zwei grundlegende Theorien, die derzeit diskutiert werden. Einer Theorie zufolge tragen alle Frauen ein paar Eizellen mit einem zusätzlichen Chromosom, die am Ende des reproduktiven Lebens einer Frau eher zuletzt verwendet werden. Der gegenteiligen Idee zufolge ist die Rate der trisomischen Empfängnis in allen mütterlichen Altersgruppen gleich, aber beeinträchtigte Schwangerschaften bei älteren Frauen werden eher fortgesetzt (und weniger wahrscheinlich mit einer Fehlgeburt enden). Man geht davon aus, dass der Körper erkennt, dass es sich um eine späte Schwangerschaft handelt, vielleicht um die letzte oder einzige, und sich deshalb mehr anstrengt, damit die Schwangerschaft zu Ende kommt. (<http://www.intellectualdisability.info/diagnosis/articles/the-genetics-of-downs-syndrome>).

1.1.2 Klinik und Pathologie

Die klinischen Charakteristika des Down-Syndroms sind eine erhebliche, aber individuell verschiedene, geistige Retardierung (Oligophrenie), typische Dysmorphien wie Brachy- und Mikrozephalie, Epikanthus, Hypertelorismus, ansteigende Lidachsen, breite Nasenwurzel, Muskelhypotonie, Vierfingerfurche sowie oftmals (40-60%) auftretende Herzfehler. Die Anzahl und Ausprägung emotionaler Auffälligkeiten im Sinne eines depressiven Syndroms nimmt mit fortschreitendem Alter signifikant zu. Evenhuis findet generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei 6 von 12 mäßig intellektuell eingeschränkten (IQ 35 – 55) und bei allen 5 schwer eingeschränkten (IQ 25 – 35) Patienten (Evenhuis 1990). Das vermehrte Auftreten von Epilepsien (84%) und einem Parkinsonoid (20%) wird von Lai berichtet (Lai and Williams 1989). Ropper berichtet von signifikant erhöhtem Auftreten von Depression und Demenz (Ropper and Williams 1980). Die Down-Syndrom-Erkrankten fallen weiterhin durch eine Verzögerung und Störung der Sprachentwicklung auf (Chapman and Hesketh 2000).

Die Neuropathologie des Down-Syndroms zeigt, dass, während das Syndrom mit pränatalen Neuro- und Synaptogenese-Anomalien verbunden ist, die bei jungen Personen mit Down-Syndrom beobachtete grobe Hirnpathologie nicht in utero existiert und während der frühen postnatalen Entwicklung auftritt.

Ab einem Alter von ca. 40 Jahren erhöht sich der Anteil derer, die einen Prozess kognitiver Einschränkung durchlaufen, ähnlich dem, der bei der Alzheimer-Krankheit (AD) beobachtet wird. Die zeitliche Hierarchie der Symptome beginnt mit einem langsam fortschreitendem Gedächtnisverlust und führt zu einem generellen Verfall der kognitiven Fähigkeiten mit begleitender Demenz und emotionalen Veränderungen (Lai and Williams 1989, Schapiro, Haxby et al. 1992, Alexander, Saunders et al. 1997, Nelson, Orme et al. 2001, Hoehne 2007). Die Bildung von senilen Plaques und neurofibrillären Bündeln ist mit den Alterungsprozessen bei DS verbunden. Die Bildung dieser Ablagerungen, ihr Verteilungsmuster im Gehirn und die Beteiligung spezifischer Neuronen sind den bei der Alzheimer-Krankheit beobachteten pathogenen Veränderungen auffallend ähnlich. Als Ergebnis kann Down-Syndrom verwendet werden, um morphologische Veränderungen des Gehirns in den frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit zu replizieren (Hoehne 2007).

Postmortem-Untersuchungen zeigen andererseits, dass neurozytologische Veränderungen bei DS, denen ähnlich sind, die bei der Alzheimer-Krankheit beobachtet werden, einer multifokalen altersbedingten degenerativen Erkrankung. Obwohl die Neuropathologie der Alzheimer-Krankheit kein erforderlicher Aspekt des normalen Alterns ist, gibt es Spekulationen, dass Down-Syndrom mit beschleunigten Altern in Verbindung gebracht wurde (Lott 1982, Raz, Torres et al. 1995).

1.2 Neuroanatomische Veränderungen bei Kindern und Erwachsenen mit Down-Syndrom

Postmortale Untersuchungen des Down-Syndrom-Gehirns haben eine Reihe von neuropathologischen Befunden ergeben, von denen die wichtigsten das verringerte Bruttohirngewicht, die Hypoplasie des Frontal- und Temporallappens, die kortikale Gyralatrophie, die zerebrale Ventrikulomegalie, den kleinen Hirnstamm und die Hypoplasie des Kleinhirns (Zellweger 1977, Vogt, Peters et al. 1991).

Die Interpretation der postmortalen Studien wird durch mindestens zwei Faktoren behindert. Erstens können der agonale Zustand und die langfristigen pathologischen Veränderungen, die zum Tod eines Individuums geführt haben, die Gehirnanatomie verändern. Zweitens erschwert der Mangel an Informationen über den kognitiven und Entwicklungsstatus der Patienten die Auswahl einer passenden Kontrollgruppe. Diese Nachteile werden durch die Verwendung nichtinvasiver In-vivo-Bildgebungstechniken (z. B. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)) beseitigt.

CT-Untersuchungen von Down-Syndrom konzentrierten sich auf die Untersuchung der mit Liquor gefüllten Hohlräume und ergaben eine signifikante Vergrößerung einiger mit Liquor gefüllter Räume wie der suprasellaren Zisterne (Ieshima, Kisa et al. 1984, Pearlson, Warren et al. 1990). Es gibt jedoch keine Hinweise auf Unterschiede in der altersbedingten Ventrikulomegalie zwischen Down-Syndrom und normalen Teilnehmer (Schapiro, Creasey et al. 1987).

Ein signifikant geringeres Volumen des zerebralen Parenchyms bei Down-Syndrom wurde auch mittels CT und MRT repliziert (Schapiro, Creasey et al. 1987). In zwei MRT-Untersuchungen (Weis, Weber et al. 1991, Jernigan, Bellugi et al. 1993) war die Cerebella der Menschen mit Down-Syndrom signifikant kleiner als bei altersentsprechenden normalen Kontrollen. In einer dieser Studien (Jernigan, Bellugi et al. 1993) beobachteten die Forscher globale und regionale Unterschiede im Volumen der Großhirnrinde in einer kleinen Stichprobe junger Personen mit DS im Vergleich zu normalen Kontrollen. Diese beiden MRT-Studien (Weis, Weber et al. 1991, Jernigan, Bellugi et al. 1993) zeigten ein normales Bruttovolumen der Basalganglien bei Down-Syndrom Teilnehmer.

In einem kürzlich veröffentlichten Bericht (Kesslak, Nagata et al. 1994) wurde der Befund einer verringerten Hippocampusbildung in der Down-Syndrom-Gruppe von einer unerwarteten Beobachtung der Vergrößerung des Gyrus parahippocampalis begleitet. In derselben Studie gab es keine Gruppenunterschiede in den Volumina der lateralen Ventrikel, der kombinierten subkortikalen Kernstrukturen, des gesamten Neokortex und der temporalen Gyri (Kesslak, Nagata et al. 1994). Die Neuropathologie von Down-Syndrom legt nahe, dass, obwohl das Syndrom mit pränatalen Defekten der Neuro- und Synaptogenese assoziiert ist, die bei jungem Down-Syndrom beobachtete grobe Gehirnpathologie nicht in der Gebärmutter vorhanden ist, sondern während der frühen postnatalen Entwicklung auftritt (Zellweger 1977, Wisniewski 1990, Vogt, Peters et al. 1991). Andererseits deuten Hinweise aus Post-Mortem-Studien darauf hin, dass die neurozytologischen Veränderungen der Down-Syndrom denen der Alzheimer-Krankheit, einer multifokalen altersbedingten degenerativen Störung, sehr ähnlich sind (Ball, Schapiro et al. 1986). Obwohl die Alzheimer-Krankheit Neuropathologie kein notwendiges Merkmal eines normalen Alterungsprozesses ist, postulierte Lott, dass Down-Syndrom mit vorzeitigem Altern verbunden war (Lott 1982).

Wenn tatsächlich das Gehirn von Down-Syndrom vorzeitig altert oder eine Alzheimer-Krankheit ähnliche Pathologie aufweist, sollten relativ junge Menschen mit Down-Syndrom ein Muster neuroanatomischer Veränderungen aufweisen, dass für viele ältere normale Erwachsene oder Alzheimer-Krankheit Patienten charakteristisch ist. Insbesondere kann man erwarten, dass Menschen mit Down-Syndrom wie normale ältere Menschen und Alzheimer-Krankheit Patienten einen gewissen Verlust des Gehirnparenchyms manifestieren, begleitet von einer ausgeprägten Schrumpfung der Bereiche der tertiären Assoziation wie des

dorsolateralen präfrontalen Kortex und des unteren parietalen Läppchens (Haug 1985, Raz, Torres et al. 1993, Kemper 1994).

Darüber hinaus wird von Down-syndrom Teilnehmer erwartet, dass sie eine vorzeitige Schrumpfung des Nucleus caudatus, der Mammillarkörper und der Läppchen VI bis VIII des Kleinhirnwurms nachweisen, die alle bei normalem Altern und hauptsächlich bei einer Verringerung des Hippocampusvolumens beobachtet wurden, ein Merkmal des normalen Alterns und ein Kennzeichen von Alzheimer-Krankheit (Raz, Torres et al. 1992, Kemper 1994). Diese Veränderungen wurden detailliert untersucht, indem selektive neuroanatomische Anomalien beim Down-Syndrom und ihre kognitiven Korrelate untersucht wurden: Indikationen aus der MRT-Morphometrie von Raz, Torres et al. (1995).

1.2.1 Neuroimaging-Befunde bei Kindern und Erwachsenen mit Down-Syndrom

Wie oben bis vor kurzem gezeigt, war unser Verständnis der strukturellen Gehirnanomalien beim Down-Syndrom fast ausschließlich basierend auf Autopsie-Studien. Diese haben konsequent ein geringeres Gehirngewicht und Brachyzephalie mit einem kleinen Kleinhirn, Frontal- und Temporallappen, ein vereinfachtes Erscheinungsbild der Sulci und einen schmalen Gyrus temporalis superior gezeigt (Coyle, Oster-Granite et al. 1986, Wisniewski 1990, Becker, Mito et al. 1991). Neuroimaging hat das Potenzial, eine wichtige Rolle zu spielen, um ein besseres Verständnis neurologischer Entwicklungsstörungen bei Down-Syndrom zu nachweisen. Obwohl bisher mindestens 14 strukturelle Gehirn-MRT-Studien veröffentlicht wurden, konzentrierte sich die Mehrheit von ihnen auf Personen mit Down-Syndrom, die älter als fünf Jahre waren (Hamner, Udhmani et al. 2018).

Erst in den letzten Jahren haben sich Verbesserungen in der Magnetresonanztomographie (MRT) ergeben und Bildverarbeitungstechniken ermöglichten quantitative Untersuchungen der Gehirnstruktur bei lebenden Personen mit Down-Syndrom. Volumetrische Neuroimaging-Studien von Erwachsenen mit Down-Syndrom haben konsistent mit Autopsie berichten kleinere Gesamtgehirnvolumina mit überproportionalem kleinerem Kleinhirn, Hirnstamm, Frontallappen und Hippocampus-Formation gezeigt (Weis, Weber et al. 1991, Kesslak, Nagata et al. 1994, Raz, Torres et al. 1995, Aylward, Habbak et al. 1997, Aylward, Li et al. 1999).

Über Basalganglienvolumina wurde jedoch in volumetrischen MRT-Studien an Erwachsenen berichtet, dass sie mit Down-Syndrom normal sind (Raz, Torres et al. 1995, Aylward, Li et al. 1997).

In Anbetracht der hohen Prävalenz wurden überraschend wenige MRT-Studien der betroffenen Kinder veröffentlicht. Jernigan et al. berichteten über ähnlich kleinere Gesamthirnvolumina mit unverhältnismäßig kleineren Volumen in frontaler Lappen, temporaler Lappen und Kleinhirnregionen in einer volumetrischen MRT-Studie von sechs Kindern mit Down-Syndrom (Jernigan, Bellugi et al. 1993).

Eine Studie von Pinter, Eliez et al. (2001) ist die erste, die eine spezifische Bewertung regionaler Gehirnvolumina und der Gewebezusammensetzung beim Down-Syndrom von früher Kindheit bis zum jungen Erwachsensein vornimmt.

Die Studienergebnisse zeigen, dass im Vergleich zu dem entsprechenden Teilnehmer mit normaler Entwicklung die Gehirne von Personen mit Down-Syndrom Folgendes zeigen: 1) reduzierte Gesamtgröße durch weniger Graue Materie (GM) und Weiße Materie (WM) im Gehirn, 2) ein unverhältnismäßig kleineres Kleinhirn-Volumen und 3) größere angepasste

subkortikale und kortikale Volumenkomponenten der parietalen GM und temporalen WM mit Korrektur für die Volumina der GM oder WM in der WM des Gehirns.

Die Studie ergab kleinere Gehirnvolumina, bei Teilnehmer mit Down-Syndrom, auch ein überproportional kleines Volumen des Kleinhirns, was mit den Ergebnissen von früheren pathologischen und bildgebenden Untersuchungen übereinstimmt (Coyle, Oster-Granite et al. 1986, Becker, Mito et al. 1991, Jernigan, Bellugi et al. 1993, Aylward, Habbak et al. 1997).

Im Widerspruch zum absolut kleineren Kleinhirn- und Frontallappenvolumen, aber im Einklang mit Befunden aus frühere Studien an Erwachsenen und Kindern mit Down-Syndrom (Jernigan, Bellugi et al. 1993, Raz, Torres et al. 1995, Aylward, Habbak et al. 1997) stand die bemerkenswerte Erhaltung von subkortikalen Strukturen, die sich in dieser Studie durch größere Anpassungen subkortikaler Volumina der GM bei der Down-Syndrom-Gruppe widerspiegeln.

Neuroimaging-Studien in Down-Syndrom mittels MRT haben über erhöhte subkortikale Volumina der GM (Pinter, Eliez et al. 2001) und größere Lateralventrikel (Pearlson, Breiter et al. 1998) berichtet.

Automatisierte MRT-Gehirnanalysetechnologien (Fischl 2012) können kortikale Dicken in verschiedenen Gehirnregionen bewerten.

Bestehende Studien, die die Dicke des Cortexins einer Down-Syndrom-Bevölkerung untersuchen, haben zu variablen Ergebnissen geführt. Eine kürzlich durchgeführte Studie berichtete über eine erhöhte kortikale Dicke bei Down-Syndrom (Lee, Adeyemi et al. 2015) und eine andere neuere Studie über eine verringerte kortikale Dicke (Romano, Cornia et al. 2016) bei Down-Syndrom zu einem späteren Zeitpunkt.

Die Studie, die eine erhöhte kortikale Dicke zeigte (Lee, Adeyemi et al. 2015), ergab, dass die betroffenen primären Regionen die Frontal-, Parietal- und Okzipitallappen waren. Diese Studie kam auch zu dem Schluss, dass Personen mit Down-Syndrom eine reduzierte kortikale Oberfläche aufweisen.

Die Studie, die auf eine verringerte kortikale Dicke bei Down-Syndrom hinweist (Romano, Cornia et al. 2016), umfasste den Vergleich von Down-Syndrom Teilnehmern späterer Jahre mit neurotypischen Teilnehmern, die im Rahmen einer separaten Studie in einem anderen Bildungszentrum abgebildet wurden (Levman, MacDonald et al. 2019).

1.2.2 Neuroanatomische Veränderungen im Hippocampus

Es wird allgemein angenommen, dass der Hippocampus ein zentraler Knotenpunkt für explizites Gedächtnis ist (Squire 1992), mit Läsionen, die zu katastrophalen Gedächtnisstörungen in der Entwicklung führen (Isaacs, Vargha-Khadem et al. 2003, Savage, Buzzetti et al. 2004).

Bislang untersuchte Hippocampus-Strukturen zeigen massive Veränderungen während der Kindheit, mit einem Spitzenvolumen zwischen dem 9. und 11. Lebensjahr und anschließender Abnahme während der Adoleszenz (Uematsu, Matsui et al. 2012).

Jugenduntersuchungen mit Down-Syndrom zeigen signifikante Beeinträchtigungen der Hippocampus-vermittelten Gedächtnisaufgaben (Pennington, Moon et al. 2003, Clark, Fernandez et al. 2017). Die Atrophie des Hippocampus ist eine der am besten replizierten Neuroimaging-Biomarker der Alzheimer-Krankheit Pathologie (Blanken, Hurtz et al. 2017).

Daher ist es überraschend, dass es nur wenige Untersuchungen dieser Struktur bei Jugendlichen mit Down-Syndrom gibt.

Begrenzte Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass es keine signifikanten Unterschiede im Hippocampusvolumen zwischen Kleinkindern mit Down-Syndrom und jüngeren typisch sich entwickelnden Gleichaltrigen gibt (Gunbey, Bilgici et al. 2017), wenn jedoch beide nicht auf gesamtes Gehirnvolumen (TBV) korrigiert wurden, wird bei Kindern mit Down-Syndrom beobachtet, dass sie mit zunehmendem Alter ein verringertes Hippocampus-Volumen aufweisen (Śmigielska-Kuzia, Boćkowski et al. 2011) oder angepasst für TBV (Pinter, Brown et al. 2001). Zusätzliche Reduzierungen der Hippocampus-Subregionen sind in voxelbasierten Morphometrie-Untersuchungen angegeben (Menghini, Costanzo et al. 2011, Carducci, Onorati et al. 2013, Hamner, Udhnani et al. 2018).

1.2.3 Neuroanatomische Veränderungen der Temporal- und Parietallappen

Parietal- und Temporallappen sind Strukturen, die an der Sprache und den visuellen Fähigkeiten beteiligt sind. Eine Studie von Kates, Folley et al. (2002) zeigte eine Abnahme des Gesamtvolumens der Parietal- und Temporallappen, aber Pinter, Eliez et al. (2001) fanden eine Zunahme ihres Gesamtvolumens.

Eine Studie von Carducci, Onorati et al. (2013), die die voxelbasierte Ganzhirn-Morphometrie zur Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Down-Syndrom verwendete, hat eine symmetrische Volumenerhaltung bei der GM (Graue Materie) der Parietallappen gefunden, und dies ist offensichtlich im rechten postzentralen Gyrus, linken Precuneus und oberen Läppchen. Dieser Befund ist mit den Ergebnissen früherer Studien an jungen Erwachsenen mit Down-Syndrom vereinbar (Jernigan, Bellugi et al. 1993, Pinter, Eliez et al. 2001, Kates, Folley et al. 2002). Einige Studien bei Erwachsenen mit Down-Syndrom haben gezeigt, dass die Abnahme des Parietallappenvolumens mit dem Altern zusammenhängt (Teipel, Alexander et al. 2004). White, Alkire et al. (2003) fanden keine wichtigen volumetrischen Veränderungen in dieser Region, was darauf hindeutet, dass eine Schädigung des Parietallappens viel später im Leben auftritt. Carducci, Onorati et al. (2013) nach Kates, Folley et al. (2002) haben eine relative Abnahme des WM-Volumens in den Parietallappen festgestellt.

Pinter, Eliez et al. (2001) haben vorgeschlagen, dass die bei Menschen mit Down-Syndrom beobachteten Sprach- und visuellen Verarbeitungsdefizite teilweise durch übermäßige Zellzahlen verursacht werden, was zu einer Dysfunktion des Parietallappens führt.

Die gleiche Studie von Carducci, Onorati et al. (2013) hat eine Erhaltung des GM-Volumens im linken Lappen der Regio temporalis gefunden.

Auf der anderen Seite haben White, Alkire et al. (2003) einen GM-Verlust im Temporallappen gefunden, ein Ergebnis, das die Ergebnisse früherer Studien an Erwachsenen widerspiegelt (Kesslak, Nagata et al. 1994, Raz, Torres et al. 1995), sowie postmortale Evidenz (Wisniewski 1990, Posner and Dehaene 1994), was die Annahme einer späten Schädigung dieser Struktur verstärkt.

1.2.4 Der Hippocampus als Maß für Gedächtnisstörung

Einige Studien haben Hippocampusfunktionen bei Personen mit Down-Syndrom untersucht und haben Defizite im Zusammenhang mit implizitem und explizitem Gedächtnis (verbal und nonverbal) festgestellt (Pennington, Moon et al. 2003). Es gibt Hinweise darauf, dass Menschen

mit Down-Syndrom eine schlechte verbale Kurzzeitgedächtnisleistung und ein Defizit im verbalen Kurzzeitgedächtnis aufweisen, das auf eine schlechte Leistung der Sprachkenntnisse zurückzuführen ist und die Entwicklung des Wortschatzes beeinflusst. Bei Menschen mit Down-Syndrom scheint auch das explizite Langzeitgedächtnis für verbale Informationen beeinträchtigt zu sein und sie können auch einige Probleme im expliziten Langzeitgedächtnis für visuelle Objektassoziationen aufweisen.

Das implizite Gedächtnis könnte beim Down-Syndrom jedoch weniger betroffen sein. Diese Ergebnisse zeigen die Beziehung zur Funktionsstörung des Hippocampus (Jarrold, Nadel et al. 2008). Pennington, Moon et al. (2003) haben Hippocampusfunktionen in einer Stichprobe von 28 Personen im schulpflichtigen Alter mit Down-Syndrom unter Verwendung einiger Aufgaben getestet, die zuerst in Tiermodellen entwickelt wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass einige Probleme im Gedächtnissystem auftreten, das vom Hippocampus bedient wird. Mausmodelle wurden verwendet, um die Funktionsstörung des Hippocampus zu untersuchen. Hyde und Crnic stellten fest, dass Ts65Dn-Mäuse aufgrund des Einflusses des Alters Lernprobleme im Zusammenhang mit einer Funktionsstörung des Hippocampus haben, und haben diese Defizite mit einer verminderten cholinergen Innervation des Hippocampus in Verbindung gebracht (Hyde and Crnic 2001).

Die Rolle des Gyrus dentatus bei der Produktion des Langzeitgedächtnisses wurde zunächst untersucht und die Neurogenese im Gyrus dentatus des Hippocampus wurde sowohl bei Föten mit Down-Syndrom als auch bei Ts65Dn-Mäusen entdeckt (Contestabile, Fila et al. 2007). Es sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, um unser Wissen auf diesem Gebiet zu erweitern (Jarrold, Nadel et al. 2008).

Die entscheidende Rolle des Hippocampus in Bezug auf Gedächtnisfunktionen stellt den Forschungsschwerpunkt bei der Untersuchung von Biomarkern für die Alzheimer-Krankheit in den Mittelpunkt. Neuroimaging-Studien haben gezeigt, dass das Hippocampusvolumen im Predementia-Stadium der Alzheimer-Krankheit bei Erwachsenen mit Down-Syndrom verringert ist, und diese Verringerungen stehen im Zusammenhang mit Gedächtnisdefiziten (Krasuski, Alexander et al. 2002).

Gedächtnisverlust ist eines der ersten Symptome von Alzheimer-Krankheit. Die Schwere der Erkrankung wird durch die Reihenfolge der degenerativen Prozesse im entorhinalen Kortex, Hippocampus und Isokortex bestimmt. Die Hippocampus-Struktur ist nach histopathologischen Untersuchungen eine der ersten und am stärksten von Alzheimer-Krankheit betroffenen Stellen (Nagy, Jobst et al. 1996).

Die Untersuchung des Hippocampus als Maß für die Gedächtnisstörung wird uns helfen, die Probleme von Kindern mit Down-Syndrom im Zusammenhang mit Sprache und anderen Lernproblemen zu verstehen, und das wird unser Schwerpunkt in dieser Studie sein.

1.2.5 Temporoparietale Übergangs- und okzipitotemporale Strukturen als zugrundeliegende Strukturen für die defizitäre Sprachperformanz

Wie bereits erwähnt, haben Pinter, Eliez et al. (2001) ein signifikantes Volumen von Strukturen wie den Temporallappen identifiziert, die an Sprachdefiziten bei Menschen mit Down-Syndrom beteiligt sind. Sie konnten nicht bestätigen, dass das Volumen des Gyrus temporalis superior im Vergleich zu normalen Erwachsenen mit Sprachdefiziten gering ist, und sie haben auch keine volumetrischen Beweise für ein unregelmäßiges Muster der Asymmetrie des Gehirns (einschließlich des temporalen Lappen) beim Down-Syndrom gefunden.

Einige psychologische Tests, die dichotisch die selektive Aufmerksamkeit und die Lateralisierung der Gehirnfunktion innerhalb des auditorischen Systems untersuchen, haben die

lateralisierte Sprachdysfunktion bei Menschen mit Down-Syndrom nahegelegt, aber diese Hypothese benötigt mehr Beweise durch Neuroimaging-Studien (Hartley 1981, Hartley 1985, Giencke and Lewandowski 1989, Pinter, Eliez et al. 2001).

Die Sprachfunktionen sind das Ergebnis der Unterstützung eines Netzwerks neuronaler Korrelationen, das wichtige Aktivitätszentren enthält (Friederici and Gierhan 2013). Zwei dieser Zentren befinden sich in den temporalen und unteren Frontallappen und enthalten nacheinander die Regionen Wernicke und Broca (Hamner, Udhmani et al. 2018). Diese neuronalen Sprachnetzwerke umfassen temporo-parietale Verbindungsstrukturen (z. B. angulare und supramarginale Gyri), okzipitotemporale Strukturen (z. B. Gyrus fusiformis) und einige Regionen von Gyrus temporalis superior (Hickok and Poeppel 2004, Friederici and Gierhan 2013, Hamner, Udhmani et al. 2018).

Forscher glauben, dass die temporoparietale Verbindungsstrukturen als auditiv-motorische Schnittstelle dient, die gehörte Sprache auf prämotorische und motorische Repräsentationen überträgt, die die Sprachausgabe antreiben, und dies steht im Einklang mit funktionellen Bildgebungsbeweisen, die das Wahrnehmungslernen mit den auditiv-motorischen Bahnen verbindet (Scott and Johnsrude 2003, Hickok and Poeppel 2004, Rauschecker and Scott 2009).

1.2.6 Vergleich zwischen Kindern mit Down-Syndrom und Kindern mit Fragiles X-Syndrom, Williams-Syndrom und Chromosom 22q11.2-Deletionssyndrom (DS22q11.2) auf der Grundlage der bildgebenden Daten

Frühere Neuroimaging-Studien haben Männer und Frauen mit Fragile X-Syndrom (FXS) mit Kindern mit Down-Syndrom verglichen und eine altersabhängige Zunahme des Hippocampusvolumens bei FXS (Reiss, Lee et al. 1994, Kates, Abrams et al. 1997) sowie eine altersbedingte Volumenverringerung des Gyrus temporalis superior, der für die Sprachverarbeitung wichtig ist, festgestellt (Reiss, Lee et al. 1994). Kates, Folley et al. (2002) haben diese Ergebnisse bestätigt, indem sie volumetrische Veränderungen auf zerebraler und lobarer Ebene bei Jungen mit FXS (2–7 Jahre) untersuchten und indem sie Gruppen von Teilnehmer mit vollständiger Mutation (FM) und Mosaik (Mos) mit altersentsprechenden Kontrollen und Teilnehmer mit Entwicklungsverzögerung (developmental language delay) (DLD) und Down-Syndrom verglichen. Sie haben herausgefunden, dass Jungen mit FM FXS eine relative Verringerung des Temporallappenvolumens (im Wesentlichen graue Substanz) und eine relative Erhaltung / Vergrößerung des Volumens der parietalen weißen Substanz aufwiesen.

Die Temporallappenreduktionen waren nicht spezifisch, da sie auch bei DLD- und Personen mit Down-Syndrom beobachtet wurden. Kates, Folley et al. (2002) haben berichtet, die Erhaltung und Vergrößerung der parietalen Region als charakteristisches Merkmal bei FXS. Leider gibt es nur wenige Neuroimaging-Studien, die Kinder mit Williams-Syndrom (WS) untersuchen, da sie sich auf Jugendliche und Erwachsene konzentrieren (Campbell, Daly et al. 2009).

Neuroimaging-Studien haben gezeigt, dass Jugendliche und Erwachsene mit WS ein geringeres Gesamthirnvolumen und eine kleinere WM als GM haben (Jernigan and Bellugi 1990, Jernigan, Bellugi et al. 1993, Reiss, Eliez et al. 2000, Reiss, Eckert et al. 2004, Chiang, Reiss et al. 2007). Meyer-Lindenberg, Mervis et al. (2005) haben funktionelle, strukturelle und metabolische Anomalien der Hippocampus-Formation in WS untersucht und eine erhaltene Hippocampus-Größe, aber subtile Veränderungen in ihrer Form gefunden.

Eine Studie unter Verwendung von 3D-Mustern und tensorbasierter Morphometrie zur Visualisierung von Gehirnanomalien bei WS hat ein reduziertes Volumen von

Parietallappenregionen nahe dem temporoparietalen Übergang und eine relative Erhaltung des Gyrus temporalis superior festgestellt (Chiang, Reiss et al. 2007).

Eine Studie von Sampaio, Sousa et al. (2008), die mittels MRT den Gyrus temporalis superior in WS untersuchte, hat eine Verringerung des absoluten Volumens des Gyrus temporalis superior gezeigt.

Eine Studie von Campbell, Daly et al. (2009) hat ein erhöhtes Volumen an GM im linken Temporallappen von Kindern mit WS festgestellt.

Viele Studien haben versucht, die Beziehung zwischen Gehirn und Verhalten beim Chromosom 22q11.2-Deletionssyndrom (DS22q11.2) zu verstehen, und haben über mehrere Anomalien berichtet, einschließlich Veränderungen sowohl der GM als auch der WM in Regionen wie dem Temporallappen (Deboer, Wu et al. 2007).

Eliez, Blasey et al. (2001) haben strukturelle Veränderungen in den temporalen Regionen im Gehirn von Kindern mit Chromosom 22q11.2-Deletionssyndrom im Zusammenhang mit Schizophrenie untersucht, da das 22q11.2-Deletionssyndrom als Krankheitsmodell für einen genetischen Subtyp von Schizophrenie vorgeschlagen wurde (Zinkstok and van Amelsvoort 2005). Die Studie hat eine signifikante Verringerung des gesamten Gehirnvolumens festgestellt, kleinere altersbedingte durchschnittliche Temporallappen, Gyrus temporalis superior und Hippocampusvolumen.

Deboer, Wu et al. (2007) haben berichtet, über eine Verringerung des Hippocampusvolumens von Kindern mit 22q11.2-Deletionssyndrom in Verbindung mit kognitiven Beeinträchtigungen, insbesondere dem Intelligence Quotient (IQ).

Es wurde berichtet, dass der Parietallappen bei Kindern und Erwachsenen mit 22q11.2-Deletionssyndrom reduziert ist, wobei unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Rolle des Gewebeverlusts der GM oder WM als Zuschreibungsfaktoren (Zinkstok and van Amelsvoort 2005) geliefert werden.

Eliez, Schmitt et al. (2000) haben herausgefunden, dass der Verlust der normalen Gewebesymmetrie des Parietallappengewebes auf eine signifikante Reduktion der GM im linken Parietallappen bei Kindern mit 22q11.2-Deletionssyndrom zurückzuführen ist. Auch Chow, Zipursky et al. (2002) haben bei Erwachsenen mit 22q11.2-Deletionssyndrom in Verbindung mit Schizophrenie eine Reduktion der GM im linken Parietallappen festgestellt. Kates, Burnette et al. (2001) haben im Gegensatz zu anderen über eine Reduktion des parietalen Gewebes der WM berichtet.

1.3 Kognitives Profil bei Kindern und Erwachsenen mit Down-Syndrom

Kinder und Erwachsene mit Down-Syndrom haben ein kognitives Profil mit Stärken und Schwächen und mit Unterschieden zwischen Individuen (Wang and Reviews 1996).

Das kognitive Profil und das Verhaltensprofil bei Personen mit Down-Syndrom zeigen Beeinträchtigungen in Sprach- und Sprachdomänen mit einem Schweregrad in expressiver Sprache, die größer als rezeptive Sprache ist (Abbeduto, Pavetto et al. 2001, Pulina, Vianello et al. 2019).

Forschungsstudien haben gezeigt, dass das verbale Kurzzeitgedächtnis, das explizite Langzeitgedächtnis und die exekutiven Funktionen wie Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt sind und das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis, das implizite Langzeitgedächtnis und andere Bereiche im Zusammenhang mit der sozialen Funktionsweise erhalten bleiben (Vicari 2006, Pulina, Vianello et al. 2019).

Das kognitive Profil von Down-Syndrom kann durch verschiedene Tests wie "Peabody Picture Vocabulary Tests" (PPVT), "Kaufman Assessment Battery for Children" (K-ABC) und "Stanford-Binet Intelligence Scale" bewertet und analysiert werden.

1.3.1 Merkmale der kognitiven Entwicklung

Es wird vermutet, dass der IQ bei Menschen mit Down-Syndrom zwischen mittelschwer und schwer liegt (IQ=25–70) (Pulina, Vianello et al. 2019). Einige Berichte besagen, dass einige Kinder mit Down-Syndrom im normalen IQ-Bereich liegen (Vicari 2006). Der IQ bei Down-Syndrom ändert sich mit zunehmendem Alter und wird durch Umweltfaktoren positiv oder negativ beeinflusst, auch das erhöhte Alzheimer-Risiko kann ein wichtiger Faktor sein (Bush and Beail 2004).

Longitudinalstudien haben gezeigt, dass sich das Muster der kognitiven Entwicklung mit zunehmender Geschwindigkeit verlangsamt, was die Berichte bestätigt, die eindeutig einen verringerten IQ in der frühen Kindheit von Menschen mit DS zeigen (Patterson, Rapsey et al. 2013, Sarimski 2014). Forschungsstudien, die auf einen Rückgang der IQ bei Personen mit Down-Syndrom mit zunehmendem chronologischen Alter hinweisen, haben ergeben, dass die geistige Behinderung bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen mit Down-Syndrom leicht ist (Maatta, Tervo-Maatta et al. 2006, Vicari 2006).

Eine Studie von Couzens, Cuskelly et al. (2011) haben die Entwicklungsverläufe von Personen mit Down-Syndrom von der Kindheit bis zum frühen Erwachsenenalter mithilfe des Stanford-Binet-Tests (4. Auflage) verfolgt. Die Ergebnisse zeigten unterschiedliche Entwicklungsmuster, wobei kristallisierte Fähigkeiten (Wortschatz, Verständnis und quantitative Untertests) einen Rückgang nach etwa 20 Jahren Wachstum aufzeigten. Die gleiche Kurve ist auch für das Kurzzeitgedächtnis aufgetreten.

Die Flüssigkeitsfähigkeiten (Musteranalyse) wurden mit einer anderen Kurve beschrieben, da sie in den ersten Jahren rasch zugenommen haben, gefolgt von einem konstanten Wachstum, und seit mindestens 30 Jahren keinen Rückgang mehr gezeigt haben (Couzens, Cuskelly et al. 2011).

Jüngste Forschungsdaten zur Überprüfung des Gedächtnisprofils während der gesamten Lebensdauer von Down-Syndrom, in denen die Gedächtnisfähigkeiten bei Down-Syndrom über die Entwicklung hinweg untersucht wurden (Gedächtnisstörung gemessen mit Cohen's d) (Godfrey and Lee 2018), deuten auf eine Beeinträchtigung des Langzeitgedächtnisses ab einem frühen Alter hin und setzen sich über die Entwicklung hinweg fort.

Abhängig von der begrenzten Verfügbarkeit in der frühen Kindheit hat sich auch gezeigt, dass das verbale Kurzzeitgedächtnis bei Down-Syndrom im Vergleich zur Kontrollgruppe mit geistiger Übereinstimmung ab dem Schulalter bis ins Erwachsenenalter beeinträchtigt ist.

Die gleiche Regel galt für das nonverbale Kurzzeitgedächtnis, obwohl nur begrenzte Daten verfügbar sind.

In Bezug auf das Arbeitsgedächtnis hat diese Übersichtsstudie in Abhängigkeit von begrenzten Forschungsdaten auch auf Beeinträchtigungen in der frühen Kindheit und im Erwachsenenalter hingewiesen (Godfrey and Lee 2018).

1.3.2 Merkmale der sprachlichen Entwicklung

Sprach- und Kommunikationsfähigkeiten von Menschen mit Down-Syndrom folgen einem charakteristischen Muster, obwohl von den individuellen Unterschieden her die rezeptive Sprache typischerweise stärker ist als die expressive Sprache und Vokabular stärker als Syntax

ist (Martin, Klusek et al. 2009). Die Sprach- und Sprachbereiche, die bei Kindern mit Down-Syndrom während der Entwicklung betroffen sind, sind: Syntax und Morphologie, einschließlich Grammatik, Verbform, Wortstellung, Wortwurzeln, Suffixen und Präfixen. In Bezug auf die Sprachentwicklung sind soziale Sprachkompetenzen bei Kindern mit Down-Syndrom eine Stärke. Sie verfügen in der Regel über hohe pragmatische Fähigkeiten und wenn sie älter werden, bauen sie im Allgemeinen einen großen und abwechslungsreichen Wortschatz auf. Sie haben auch gute soziale Interaktionsfähigkeiten und können erfolgreich mit Gestik und Mimik kommunizieren. Die Verwendung von Gesten durch Kinder mit Down-Syndrom gilt als wichtige Kommunikationsfähigkeit in der frühen Phase der Sprachentwicklung und viele Studien haben die Wirksamkeit dieses Sprachmusters bewiesen und ihre Verwendung für mehr Interaktion und Kommunikation zwischen Kindern mit Down-Syndrom und anderen Gruppen unterstützt (Clibbens 2001). Die Sprachentwicklung bei Kindern mit Down-Syndrom zeigt Unterschiede, da einige Kinder mit Down-Syndrom ihre ersten Wörter in 9 Monaten sprechen können, während andere 7 Jahre brauchen. Auch die Wortkombination kann bei einigen Down-Syndrom-Kindern mit 18 Monaten beginnen und bei anderen im schulpflichtigen Alter (Fowler 1995, Aktas 2004).

Sprachprobleme, wie von der National Down Syndrome Society (<https://www.ndss.org>) angegeben, können durch Artikulationsprobleme mit bestimmten Lauten, einen schlechten Mund-Gesichts-Muskeltonus, sensorische Verarbeitungsprobleme, die Verwendung phonologischer Prozesse und Schwierigkeiten bei der motorischen Planung für die Sprache entstehen. Mittelohrentzündung, orale Anatomie und atypische Gesichtsmuskeln sind alles Probleme, die die Sprachentwicklung bei Kindern mit Down-Syndrom beeinträchtigen können (Roberts, Price et al. 2007, Oliver 2012).

Es gibt viele Empfehlungen für Maßnahmen zur Verbesserung der Sprachkenntnisse von Kindern mit Down-Syndrom, darunter die Konzentration auf die frühe Kommunikation, die Förderung der Sprechfähigkeit, die Konzentration auf komplexere Sprach- und Lesefähigkeiten und die Suche nach alternativen Kommunikationsmethoden wie Zeichensprache, Bilder und Symbole (Martin, Klusek et al. 2009).

1.3.3 Korrelation zwischen der regionenspezifischen Atrophie des Hippocampus und Verhaltensänderungen

Laut früheren neuropathologischen und bildgebenden Untersuchungen sind die Hippocampusvolumina bei Menschen mit Down-Syndrom unverhältnismäßig klein, noch bevor eine kognitive Beeinträchtigung nachgewiesen wurde (Aylward, Li et al. 1999). Frühere Studien haben gezeigt, dass das Hippocampus-Volumen signifikant mit einer Verschlechterung der Gedächtnisfunktion korreliert, auch nach Kontrolle der gesamten kognitiven Punktzahl und dem Alter (Krasuski, Alexander et al. 2002, Teipel and Hampel 2006). Zwei Studien haben eine Atrophie des Hippocampus und des Gyrus parahippocampalis vor dem Auftreten von Demenz festgestellt (Pearlson, Breiter et al. 1998, Aylward, Li et al. 1999). Beide Studien zeigten im Einvernehmen mit anderen Studien Reduktionen des Volumens von Hippocampus und Gyrus parahippocampalis bei älteren dementen Menschen mit Down-Syndrom, die mit Demenz leben, im Vergleich zu jüngeren Personen mit Down-Syndrom, die nicht mit Demenz leben (Raz, Torres et al. 1995, Pearlson, Breiter et al. 1998, Aylward, Li et al. 1999, Teipel and Hampel 2006). Zusammenfassend können wir also sagen, dass das Hippocampus-Volumen mit dem Alter abnimmt, höchstwahrscheinlich sogar vor dem Einsetzen der Demenz. Eine Studie von Mullins, Daly et al. (2013) hat eine Volumenreduktion im Hippocampus bei Menschen mit Down-Syndrom, die mit Demenz leben, gezeigt, und diese Volumenreduktion korreliert mit

dem kognitiven Rückgang in dieser Gruppe. Dieses Ergebnis bestätigt frühere Forschungsstudien, die gezeigt haben, dass die Mini-Mental-State-Prüfung (MMSE) direkt korreliert mit dem Hippocampusvolumen (Ball, Schapiro et al. 1986). Diese Beziehung zwischen MMSE und dem Volumen in diesen verwandten Bereichen impliziert, dass die Funktion des Hippocampus beeinträchtigt wird, wenn das Volumen reduziert wird (Mullins, Daly et al. 2013).

1.3.4 Korrelation zwischen der regionenspezifischen Atrophie der Temporallappen und Verminderung der Sprachkompetenz

Pinter, Eliez et al. (2001) haben in Verbindung mit ihrer Untersuchung von Strukturen, die an den Sprachdefiziten von Down-Syndrom beteiligt sind, keine bildgebenden Beweise für ihre Hypothese von unverhältnismäßig kleineren Gesamtvolumen des Temporallappens, aber größere korrigierte Volumina der Temporallappen gefunden, die nicht weit von der Signifikanz entfernt sind. Durch Segmentierung nach Gewebetyp haben sie entdeckt, dass diese große Größe auf signifikant größere korrigierte Volumina der WM des Temporallappens in der Down-Syndrom-Gruppe zurückzuführen ist. Es ist nicht bekannt, ob die in dieser Studie beobachteten größeren Volumina der WM des Temporallappens mit einem kognitiven Verfall in Verbindung gebracht werden könnten. Ihre Ergebnisse konnten ihre Erwartung, kleinere Volumina des Gyrus temporalis superior zu finden, nicht stützen, sowohl auf der Grundlage von funktionellen MRT-Berichten über eine signifikante Aktivierung des Gyrus temporalis superior beim Hören als auch auf der Grundlage der Sprachverarbeitung bei normalen Erwachsenen und der vorherrschenden Sprachdefizite bei Kindern mit Down-Syndrom. Obwohl das korrigierte Volumen der WM des Gyrus temporalis superior in der Down-Syndrom-Gruppe erheblich kleiner war, fanden sie keinen signifikanten Unterschied in den adjustierten Gesamtgewebevolumina des Gyrus temporalis superior zwischen dem Down-Syndrom und der Vergleichsgruppe. (Pinter, Eliez et al. 2001). Eine Studie von Menghini, Costanzo et al. (2011) hat eine reduzierte regionale Dichte der GM im lateralen und medialen Temporallappen bei Down-Syndrom im Vergleich zu Kontrollen gezeigt. Sie definierten den Ort der reduzierten GM-Dichte im Gyrus fusiformis (bilateral). Ihre Ergebnisse haben die Rolle des rechten mittleren temporalen Gyrus für die morphosyntaktischen Fähigkeiten gezeigt, da eine große GM-Dichte in dieser Region positiv mit einer besseren Leistung in der morphosyntaktischen Produktion zusammenhängt (Menghini, Costanzo et al. 2011).

1.3.5 Vergleich zwischen Kindern mit Down-Syndrom und Kindern mit Fragiles X-Syndrom, Williams-Syndrom und Mikrodeletionssyndrom 22q11 auf der Grundlage der kognitiven Verhaltensphänotypen

Studien haben eine verzögerte Sprachentwicklung, eine relative Schwäche in Bereichen der exekutiven Funktion, das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis und die Wahrnehmung, das visuell-räumliche Denken, die visuell-motorische Koordination und das Kurzzeitgedächtnis sowie die relative Stärke in Bereichen der verbalen Denkfähigkeiten und simultanen Verarbeitungsaufgaben bei Einzelpersonen mit FXS beschrieben.

Diese Ergebnisse haben die Variabilität der intellektuellen Beeinträchtigungen bei Männern und Frauen, die von FXS betroffen sind, berücksichtigt (Cornish, Levitas et al. 2007, Huddleston, Visootsak et al. 2014). Das kognitive Profil von WS wurde mit relativ intakten Sprach- und Gesichtsverarbeitungsfähigkeiten und stark beeinträchtigten visuell-räumlichen

Fähigkeiten beschrieben. In den Bereichen Syntax, Semantik, Wortfluss und Ausdrucksvokabular scheint die Sprachentwicklung typisch (wenn auch verzögert) zu sein, während atypische Sprachkompetenzen beim grammatikalischen Verständnis, der Geschlechterübereinstimmung, der Pragmatik und der mündlichen Gewandtheit beobachtet wurden.

Mehrere Untersuchungen haben bestätigt, dass Menschen mit WS visuell-räumliche Beeinträchtigungen aufweisen. Hyperaktivität, Probleme mit Gleichaltrigen, Angst und Hypersozialität sind bei Menschen mit WS zu beobachten (Martens, Wilson et al. 2008).

Das neuropsychologische Profil des 22q11.2-Deletionssyndroms weist ein komplexes Muster mit variablen IQ-Werten, relativ mangelhafter Sprache, Rechenleistung und visuell-räumlichen Verarbeitungsfähigkeiten sowie Schwächen in Exekutivfunktionen, Motorik, psychosozialen Funktionen und Arbeitsgedächtnis auf (Woodin, Wang et al. 2001, Sobin, Kiley-Brabeck et al. 2005). Es wurde über schwere Beeinträchtigungen der visuellen Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses berichtet (Sobin, Kiley-Brabeck et al. 2005).

1.4 Hypothesen und Untersuchungsziele

1.4.1 Hypothesen

Die Studie basiert auf der Hypothese, dass Kinder und Erwachsene mit Down-Syndrom mit zunehmendem Alter Sprach- und Gedächtnisprobleme haben und diese Probleme mit der Entwicklung des Gehirns zusammenhängen, insbesondere mit neuroanatomischen Veränderungen, die mit diesen Verhaltensänderungen verbunden sind.

Um diese Hypothesen zu testen, werden wir die Beziehung zwischen verschiedenen Gehirnregionen und kognitiven Scores in Bezug auf Gedächtnis und Sprache bei Kindern und Erwachsenen mit Down-Syndrom untersuchen. Daher wird unsere Studie die Volumina der Hippocampusbereiche analysieren, die an expliziten Gedächtnisdefiziten beteiligt sind (Gyrus dentatus, Ammonshorn und Subiculum), auch die Strukturen wie Gyrus temporalis superior und der temporoparietalen Strukturen (Gyrus angularis- und supramarginalis und occipitotemporale Strukturen (z.B. Gyrus fusiformis), die der mangelhaften Sprachleistung zugrunde liegen, sind zu berücksichtigen und detaillierter mittels Neuroimaging mit Volumenanalyse charakterisiert.

1.4.2 Untersuchungsziele

Wir haben versucht, hochauflösende MRT-Erfassungstechniken und fortschrittliche Segmentierungs- und Bildverarbeitungsprotokolle zu verwenden, um genauere quantitative Bilddaten bei Kindern mit Down-Syndrom zu erhalten. Wir haben Hirnareale untersucht, die in früheren Studien nicht berücksichtigt wurden, z. B. einige Regionen im Temporallappen und Parietallappen, oder nicht richtig als Hippocampus- und Parahippocampus-Bereiche untersucht wurden. Durch die radiologische Untersuchung dieser Interessensgebiete und den Vergleich ihrer Volumina mit den psychologischen Ergebnissen können wir Sprach- und Gedächtnisprobleme bei Menschen mit Down-Syndrom angehen und eine Grundlage für weitere Forschungen, einschließlich frühzeitiger Interventionen, schaffen. Darüber hinaus kann die Untersuchung des frühen Stadiums von Alzheimer-Krankheit als Down-Syndrom ein Modell für das Verständnis der Pathologie und der klinischen Merkmale von Alzheimer-

Krankheit in einem frühen Alter sein. Im Allgemeinen haben wir die Bildgebungsdaten von Hirnarealen zwischen verschiedenen Altersstufen von Down-Syndrom und zwischen den verschiedenen Geschlechtern in dieser Gruppe verglichen. Wir haben auch Down-Syndrom Teilnehmer und normale Kontrollen verglichen. Wir korrelierten zwischen neuroanatomischen Daten und neuropsychologischen Scores von Down-Syndrom Teilnehmer basierend auf Alter und Geschlecht sowie zwischen Down-Syndrom und normalen Kontrollen. Die Volumina verschiedener Hirnregionen wurden detailliert beschrieben und analysiert, wobei der Schwerpunkt auf Bereichen liegt, die mit Sprache und Gedächtnis verbunden sind. Wir haben Bereiche wie Temporallappen, Parietallappen und Hippocampus vollständig und subregional untersucht. Der Fokus lag auch auf einigen Regionen, wie dem Gyrus temporalis superior, Gyrus angular, Gyrus supramarginalis, Gyrus fusiformis und Hippocampus-Subregionen (Gyrus dentatus, Ammonshorn und Subiculum). Einige Regionen wie das Corpus callosum sind ebenfalls von Interesse, werden hier jedoch nicht untersucht und in zukünftigen Studien des Autors berücksichtigt.

2 METHODEN

2.1 Studienteilnehmer

Down-Syndrom Teilnehmer dieser Studie wurden aus Pflegezentren mit Down-Syndrom im Sudan rekrutiert und Kontrollproben aus ihren Familienmitgliedern und Krankenhausakten ausgewählt. 13 Kinder und Erwachsene mit Down-Syndrom (8 Männer und 5 Frauen, Mittelwert = 15 Jahre, SD (Standardabweichung) = 5,9 , Bereich = 6,0–25) und zwölf gesunde Kontrollpersonen (8 Männer und 4 Frauen, Mittelwert = 14 Jahre, SD = 6,8 , Bereich = 4,0–25) wurden mit MRT durch eine Radiologe im Aliaa Specialist Hospital, Khartum, Sudan, gescannt. Alle Down-Syndrom Teilnehmer und 4 Kontrollpersonen wurden auf IQ einschließlich Arbeitsgedächtnis durch Anwendung eines IQ-Tests (The Stanford Binet Scale, das fünfte Bild der Intelligenz) und auch auf Sprache durch Anwendung eines Sprachtests (Luttas Language Development Test Scale) durch einen beratenden medizinischen Psychologen und Spezialist für Sprachrehabilitation am Women & Child Health Development Organization, Khartum, Sudan untersucht. Darüber hinaus wurden Elternfragebögen entwickelt, um den psychosozialen Status und die damit verbundenen klinischen Probleme der Familie und des Teilnehmers zu beurteilen und auch den kognitiven Status und die psychosozialen Risikofaktoren zu bewerten, die die Kognition des Teilnehmers beeinflussen. Down-Syndrom Teilnehmer wurden klinisch von einem Kinderarzt untersucht, um Herzfehler und jegliche Kontraindikationen für eine Sedierung auszuschließen. Die Diagnose von Down-Syndrom wurde bei der Geburt oder im frühen Säuglings- und Kindesalter durch eine klinische Untersuchung mit einem Karyotyp-Diagnosefall gestellt. Die Verfahren wurden allen Teilnehmer und Eltern vor der Aufnahme in die Studie vollständig erklärt. Vor der Teilnahme wurde von allen Eltern und nach Möglichkeit mündlich von den Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland (Aktenzeichen: **S-623//2018**) und der Nationalen Ethikkommission für Gesundheitsforschung, Gesundheitsministerium, Khartum, Sudan (Aktenzeichen: **4-7-19**), geprüft und akzeptiert.

2.2 Untersuchungs- und Vermessungsmethoden

2.2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

2.2.1.1 Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein diagnostisches Schnittbildverfahren, das die Darstellung verschiedener Körperebenen mit hohem Weichteilkontrast ermöglicht. Im Gegensatz zur Computertomographie oder konventionellen Röntgenbildgebung basiert die Anwendung der MRT auf einer anderen Magnetisierung des Körpers durch die Magnetik der MR-Tomographie. MRT beinhaltet keine Röntgenaufnahmen, damit Kinder eine sichere Untersuchung erhalten. Die MRT ist eine sehr patientenfreundliche Methode, die in der Regel keiner besonderen Vorbereitung bedarf. Mit Geräten der neuesten Generation mit Magnetfeldstärken von 1,5 Tesla (T) und 3,0 T kann der gesamte Körper in weniger als 20 Minuten untersucht werden. Die am häufigsten verwendeten MR-Scanner sind entweder 1,5 T (Tesla) oder 3 T Systeme. Beide Systeme ermöglichen die Quantifizierung der globalen und regionalen Hirnstrukturen. 3 T-Systeme bieten jedoch eine erhöhte Auflösung des Kontrastmittels zwischen den Geweben (d.h. eine bessere Visualisierung der Grenzen zwischen grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor). MR-Scans auf 1,5 T-Systemen reichen aus, um relativ kleine Hirnstrukturen wie den Hippocampus zu untersuchen (Keller and Roberts 2009). Im Sudan ist eine 3D-Struktur-MRT-Technik mit einem 1,5-T-Siemens-Scanner in Khartum-Krankenhäusern üblich, für die Volumenmessung steht der 3D-Slicer 2.6 zur Verfügung.

2.2.1.2 MRT-Protokoll

Die Teilnehmer haben MRT-Scans mit einem 1,5 Tesla Siemens, Syngo, MR-System in der Abteilung für Radiologie und medizinische Bildgebung, Aliaa Specialist Hospital, Khartum, Sudan, erhalten. Einige Kinder haben eine Sedierung, um stabil und bewegungsgehindert zu sein. Die Hauptsequenz: 1) 3 Plain Localizer + sagittaler 3D Auto-Align-Localizer, TR: 4,52, TE: 2,3, Matrix: 160×160×110,4, Zeit: 24 Sek., 2) Axiales T2 BLADE, TR: 3300, TE: 107, Matrix: 320×320, Zeit: 1:59 min, 3) Axial T1, TR: 1340, TE: 7,3, Matrix: 256 ×256, Zeit: 1:30 min, 4) Axial T2 FLAIR, TR: 8000, TE: 77, TI: 2372, Matrix: 168×256, Zeit: 1:54 min, 5) Axial diffusionsgewichtetes Bild, TR: 4150, TE: 79, Matrix: 100×100, Zeit: 1:54 min, 6) Sagittal T1, TR: 333, TE:8,9, Matrix: 245×320, Zeit: 1:25 min, 7) Koronal T2, TR: 3000, TE: 81, Matrix: 225×320, Zeit: 1:05 Mindest.

Das gesamte Gehirn hat einen Scan mit einer 3D-T1-Raumsequenz in einer Sagittalebene, mit Schichtdicke: 1 mm, TR: 550, TE: 8,5, AVERAGE: 1, Matrix: 256×256×204,8, Zeit: 4:02 min.

2.2.1.3 Messung und Segmentierung des Gesamthirnvolumens und des Hippocampus

Um die Volumina verschiedener Gehirnregionen zu messen, haben wir das Online-System volBrain (<http://volbrain.upv.es>) verwendet, ein Online-MRT-Gehirnvolumenmesssystem, das in kurzer Zeit eine kostenlose automatisierte Gehirnanalyse und -segmentierung für verschiedene Gehirnstrukturen bietet mit genauen und detaillierten Ergebnissen.

Um dieses System nutzen zu können, sollten sich Benutzer zunächst mit persönlichen Informationen wie E-Mail-Adresse, Name und Name der Institution, der sie angehören,

registrieren. Der Benutzer sendet eine einzelne anonymisierte komprimierte MRT-T1w-Nifti-Datei in eine Webschnittstelle, um die Bildgebungsdaten zu analysieren, und der Webserver akzeptiert Anfragen. Nach ca. 12 Minuten stehen die Ergebnisse bereit und werden als PDF-Datei heruntergeladen und per E-Mail zugesendet (Manjón and Coupé 2016). Wir haben zwei Pipelines verwendet, die auf dem Online-System verfügbar sind, um unsere Daten zu messen: 1) HIPS-Pipeline (siehe Abbildungen 1a & 1b), die eine Pipeline für die automatische Hippocampus-Unterfeldsegmentierung aus monospektral (T1) unter Verwendung des Kulaga-Yoskovitz-Segmentierungsprotokolls ist (Kulaga-Yoskovitz, Bernhardt et al. 2015), 2) vol2Brain-Pipeline (siehe Abbildungen 2a & 2b), die eine automatische Gehirnsegmentierung bereitstellt, die das Volumen in 135 Strukturen aufteilt. Es liefert auch Gewebe, Makrostrukturen und Segmentierungen der Lappen sowie die kortikale Dicke. Forscher haben dieses Gehirnvolumetrysystem mit anderen Softwarepaketen verglichen, die eine subkortikale Gehirnsegmentierung ermöglichen. Sie fanden es reproduzierbarer und genauer. Daher kann es als eine der ersten Plattformen angesehen werden, die eine Hippocampus-Segmentierung anbieten, die bei der Diagnose und Untersuchung von Alzheimer-Krankheit helfen wird (Manjón and Coupé 2016).

2.2.2 Psychometrische Testverfahren

Wir haben alle Down-Syndrom Teilnehmer und vier Kontrollen mit den Stanford-Binet Intelligence Scales, Fifth Edition (SB5) untersucht, um das Gedächtnis und die kognitiven Fähigkeiten zu messen. Außerdem haben wir die Luttas-Sprachentwicklungstestskala angewendet, um verschiedene Sprachentwicklungsskalen zwischen Down-Syndrom Teilnehmer und gesunden Kontrollen zu messen. Wir haben diese Tests ausgewählt, um dem Ziel der Studie zu entsprechen, die Anatomie der Gehirnbereiche, den kognitiven Status und die Sprachfähigkeiten unter Berücksichtigung der Gemeinschaftsstandards und der Umgebung zu korrelieren. Einige Kinder mit besonderen Bedürfnissen können nicht alle Fähigkeiten und Fertigkeiten erwerben, um frühzeitig auf den angewandten Test zu reagieren. Diese Auswahlkriterien und Einschränkungen könnten das Versäumnis erklären, Kinder unter fünf Jahren in diese Studie einzubeziehen, da sie nicht über ausreichende Fähigkeiten verfügen, um mit den Tests fortzufahren.

Stanford Binet Intelligence Scale, 5th Edition (SB5)

Das Stanford Binet wurde erstmals 1916 veröffentlicht und die jüngste Version (veröffentlicht 2003) ist die Stanford-Binet Intelligence Scales, Fifth Edition (SB5), ein selbst durchgeführter Intelligenz- und kognitiver Leistungstest für Menschen im Alter von 2 bis 85 Jahren und älter. Der SB5 kann in frühkindlichen Untersuchungen, zu psychoedukativen Zwecken und zur Planung der späteren Karriereentwicklung eingesetzt werden, um eine Vielzahl von Entwicklungsstörungen zu erkennen (Roid and Pomplun 2012). Es handelt sich um einen IQ-Test, der fünf kognitive Fähigkeiten sowohl in nonverbalen als auch in verbalen Formaten misst: flüssiges Denken, Wissen, quantitatives Denken, visuell-räumliche Verarbeitung und Arbeitsgedächtnis. Da es bei so vielen unterschiedlichen Gruppen unabhängig von Geschlecht, Rasse, Kultur, Religion, Region oder sozioökonomischem Niveau effektiv ist, gilt der SB5 als einer der am weitesten verbreiteten Intelligenztests.

Luttas Sprachentwicklungstestskala

Ziel des Tests ist es, den Sprachentwicklungsstand des Kindes zu beurteilen und das ausdrucksstarke Sprachalter des Kindes und das rezeptive Sprachalter des Kindes zu ermitteln. Es kann die sprachlichen Schwächen und Stärken des Kindes definieren und für jedes Kind separat ein geeignetes Rehabilitationsprogramm für die Sprachentwicklung entwickeln. Dieser Test kann auf individueller Basis verwendet werden, indem die Fähigkeit des Kindes beurteilt wird, die innere Sprache zu erkennen, implizite Gruppen zu benennen und zu identifizieren, Objektfunktionen und sprachlichen Kontext zu verstehen und auszudrücken und nur Ausdruck für die melodische und pragmatische Struktur zu identifizieren. Der Test ist auf Arabisch verfügbar und wurde in Ägypten entwickelt, hat sich jedoch für den Einsatz in anderen Ländern wie dem Sudan als geeignet erwiesen. Der Test misst expressive Sprache, rezeptive Sprache und allgemeine Sprachergebnisse.

Patient ID Sex Age **Report Date**
 job321646tI Male 11 27-Jul-2021

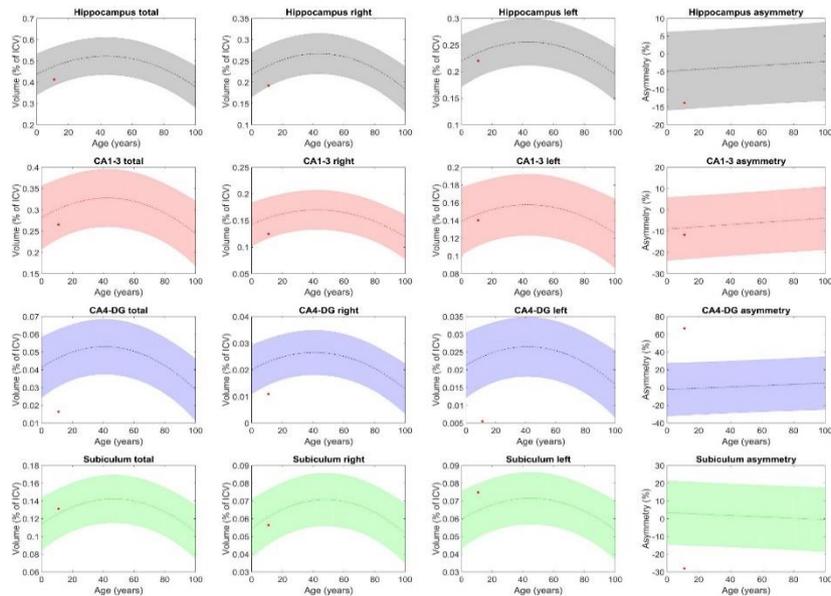
Image Information

*Orientation*¹ radiological
Scale factor 0.51
Total intracranial volume (cm³) 920.30

Segmentation protocol: Kulaga-Yoskovitz²

Volumes ³	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asym.(%) ⁴
Hippocampus	3.80 (0.4133) [0.38 - 0.56]	1.77 (0.1924) [0.19 - 0.29]	2.03 (0.2208) [0.19 - 0.28]	-13.7382 [-15.58 - 6.34]
CA1-3	2.44 (0.2655) [0.23 - 0.37]	1.15 (0.1250) [0.12 - 0.19]	1.29 (0.1405) [0.11 - 0.18]	-11.6972 [-23.19 - 6.18]
CA4-DG	0.15 (0.0165) [0.03 - 0.06]	0.10 (0.0110) [0.01 - 0.03]	0.05 (0.0055) [0.01 - 0.03]	66.8365 [-31.12 - 27.93]
Subiculum	1.21 (0.1314) [0.10 - 0.15]	0.52 (0.0565) [0.05 - 0.08]	0.69 (0.0749) [0.05 - 0.08]	-27.9545 [-14.85 - 20.95]

Expected volumes



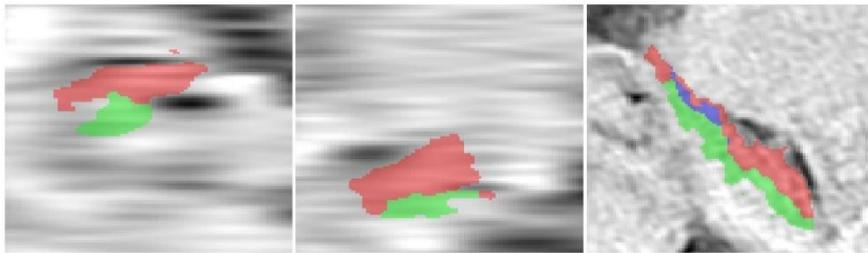
1

ABBILDUNG 1a: Ein von der volBrain **Hippocampalen** Pipeline (HIPS) erstellter Bericht, der die Segmentierung von drei Hippocampus-Unterregionen (CA1-3 (Ammonshorn, CA4-DG (Gyrus Dentatus), Subiculum)) und ihre erwarteten Volumina aus dem Gehirn eines 11-jähriger Junge mit Down-Syndrom.

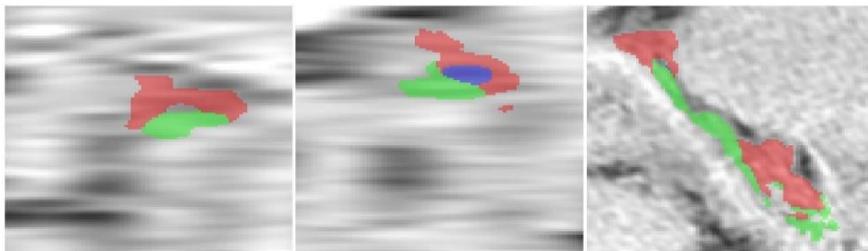
Intracranial cavity extraction



Left hippocampus



Right hippocampus



¹Result images located in the MNI space (neurological orientation).

²For details about the segmentation protocol see the paper: Kulaga-Yoskovitz, J., Bernhardt, B.C., Hong, S., Mansi, T., Liang, K.F., van der Kouwe, A.J.W., Smallwood, J., Bernasconi, A., Bernasconi, N., 2015 Multi-contrast submillimetric 3Tesla hippocampal subfield segmentation protocol and dataset. *Sci Data*. 2, 150059.

³All the volumes are presented in absolute value (measured in cm^3) and in relative value (measured in relation to the ICV).

⁴The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

ABBILDUNG 1b: Ein von der volBrain **Hippocampalen**-Pipeline (HIPS) erstellter Bericht, der die Segmentierung von drei Hippocampus-Unterregionen (farbcodiert: CA1-3 (Ammonshorn), CA4-DG (Gyrus Dentatus, Subiculum) und ihre Volumina aus dem Gehirn eines 11-jährigen Junge mit Down-Syndrom. Obere Tafeln von links nach rechts: Schnittebenen (horizontal, quer, sagittal), die verwendet wurden, um die entsprechenden Bilder unten zu erhalten. Mittlere Tafeln linker Hippocampus und seine horizontalen, transversalen und sagittalen Ebenen sind von links nach rechts Untere Platten, Hippocampus rechts und seine Teile, horizontale, transversale und sagittale Ebene von links nach rechts.

Subject: job321647

Sex

Male

Age

11

Report date

27-Jul-2021

Image orientation

radiological

Scale factor

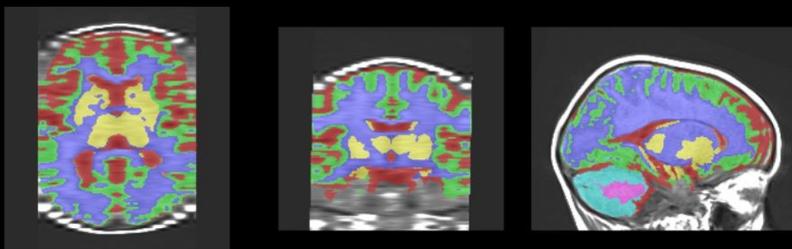
0.51

SNR

49.01



Tissue segmentation



Tissue	Volume (cm ³)	Volume (%)
White Matter (WM)	268.64 (31.497)	[30.963, 40.454]
Normal Appearing White Matter	264.19 (30.974)	[30.873, 40.373]
Abnormal Appearing White Matter	4.46 (0.523)	[0.000, 0.283]
Grey Matter (GM)	339.02 (39.748)	[49.739, 57.381]
Subcortical Grey Matter	27.96 (3.278)	[2.841, 3.537]
Cortical Grey Matter	255.28 (29.930)	[38.898, 45.517]
Cerebellar Grey Matter	55.78 (6.540)	[7.006, 9.322]
Cerebro Spinal Fluid (CSF)	236.07 (27.677)	[4.779, 13.905]
Brain (WM+GM)	607.67 (71.245)	[84.746, 93.791]
Intracranial Cavity (IC)	852.93 (100.000)	[100.000, 100.000]

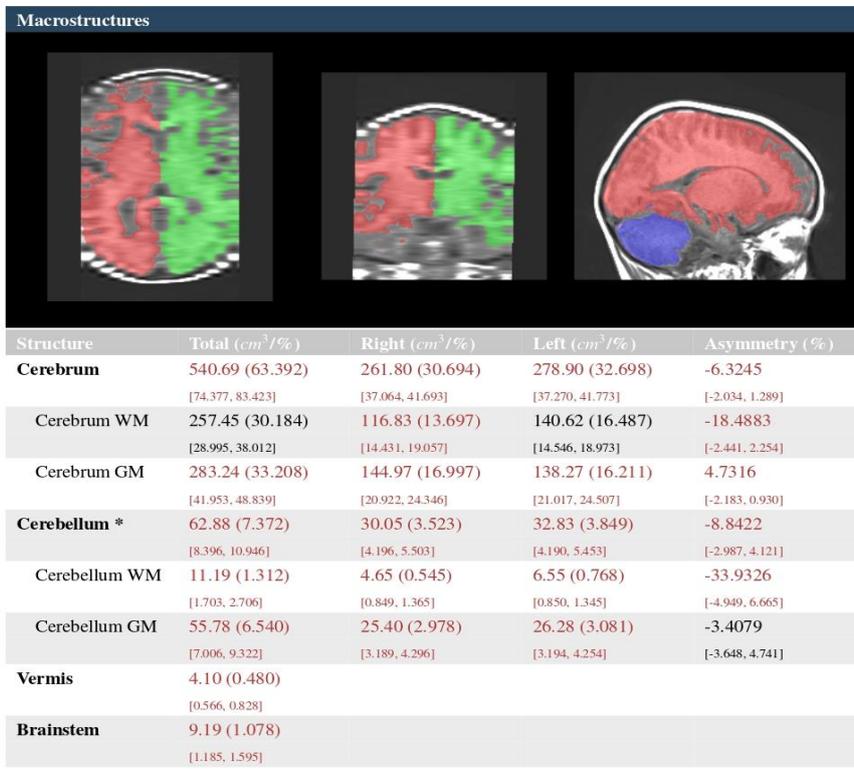
*All the volumes are presented in absolute value (measured in cm³) and in relative value (measured in relation to the ICV).

*The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

*Segmentation images are located in the MNI space (neurological orientation).

*Values between brackets show expected limits (95%) of normalized volume in function of sex and age for each measure for reference purpose. Values outside the limits are highlighted in red.

ABBILDUNG 2a: Von der vol2Brain-Pipeline generierter Volumetrie Bericht. Ergebnisse der globalen Gewebeschtzung (GM, MW, IC und CSF) bei einem 11-jährigen Jungen mit Down-Syndrom.



*Cerebellum volumes does not include vermis volume.

ABBILDUNG 2b: Von der **vol2Brain**-Pipeline generierter Volumetrie Bericht. Ergebnisse der Gewebeschätzung der Makrostrukturen (Großhirn, Kleinhirn, Vermis und Hirnstamm) bei einem 11-jährigen Jungen mit Down-Syndrom.

2.3 Statistische Analysen

Wir haben diese Untersuchung als Pilotstudie durchgeführt. Daher haben wir eine rein explorative Datenauswertung durchgeführt und die erhaltenen p-Werte werden rein deskriptiv interpretiert und haben keinen bestätigenden Wert. Alle gesammelten Daten werden mit deskriptiven Statistiken analysiert (die absolute und relative Häufigkeit oder den Mittelwert und die Standardabweichung angeben). Alle volumetrischen Daten haben die Anforderungen für verschiedene parametrische Tests erfüllt, und die Normalität wurde mit Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Tests und Varianzhomogenität mit dem Levene-Test bestätigt. Wir haben deskriptive Statistiken und die Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, um das Gesamthirnvolumen zwischen unseren Studiengruppen zu vergleichen und getrennt, um verwandte neuropsychologische Testergebnisse zwischen den Gruppen zu vergleichen. Kovarianzanalysen (ANCOVA) wurden für alle Vergleiche durchgeführt, während das Gesamthirnvolumen kontrolliert wurde. Wir haben gepaarte t-Tests und eine Varianzanalyse mit wiederholten Messungen verwendet, um signifikante Veränderungen in den Volumen der strukturellen Hirnregionen im Laufe der Zeit zu beobachten. Um die Korrelation zwischen dem Alter und dem Volumen der Hirnregionen (TBV, Hippocampus, Parietallappen, Temporallappen, Gyrus temporalis superior, Gyrus parahippocampalis, Gyrus angular, Gyrus supramarginalis und Gyrus fusiformis) sowie zwischen denselben Regionen und verwandten neuropsychologischen Testergebnissen zu untersuchen, haben wir den Spearman-Korrelationstest verwendet, da die Werte nicht normalverteilt sind. Wir haben partielle Korrelationen verwendet, um diese Beziehung zu bewerten, während wir das Alter und das Gesamthirnvolumen kontrolliert haben. Wir haben Regressionsanalysen für jedes Hirnregionenvolumen mit den Scores als Prädiktoren durchgeführt. Wir haben einen signifikanten Unterschied mit einem P-Wert von weniger als 0,05 für zweiseitige Tests definiert. Die statistischen Berechnungen haben wir mit (IBM SPSS STATISTICS) für Windows Version 28.0.0.0 (190) durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Neuroanatomie des Down-Syndroms

Wie in Tabelle 1 und Abbildung 3 gezeigt, ist das mittlere Gesamthirnvolumen der Down-Syndrom Teilnehmer um 20 % kleiner als die der Kontrollpersonen ($F=3.1$, $df=14$, $p < 0.001$). Einige Regionen zeigten auch signifikante Gruppenunterschiede wie Großhirn ($F=3,4$, $df=14$, $p < 0,001$), Frontallappen ($F=4,3$, $df=14$, $p < 0,001$), Parietallappen ($F=5,3$, $df=14$, $p < 0,001$), Gyrus fusiformis ($F=3,6$, $df=14$, $p < 0,001$), Gyrus temporalis superior ($F=3,2$, $df=14$, $p < 0,001$) und Occipitallappen ($F=3,2$, $df=14$), $p < 0,001$). Andere Regionen wie der Temporallappen ($F=2,6$, $df=14$, $p = 0,06$) und der Gyrus parahippocampalis ($F=2,6$, $df=14$, $p = 0,06$) haben eine Signifikanz im Unterschied zwischen den Gruppen erreicht. Bei der Messung mit ANCOVA war das Hippocampusvolumen zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, während das Alter und das Gesamthirnvolumen kontrolliert wurden ($F = 0,9$, $df = 14$, $p = 0,54$). Sowohl in dem Down-Syndrom als auch in der Kontrollgruppe (siehe Tabellen 3 und 4) waren keine signifikanten altersbedingten Veränderungen in verschiedenen Hirnregionen zu beobachten. Einige Bereiche wie der Parietallappen ($r = -0,54$, $p = 0,06$) und der Gyrus parahippocampalis ($r = -0,52$, $p = 0,07$) haben sich jedoch der Signifikanz angenähert und

korrelierten negativ mit dem Alter in der Down-Syndrome Gruppe, wenn teilweise korreliert, während das Gesamthirnvolumen kontrolliert wurde (siehe Tabelle 5).

Wie in Tabelle 2 dargestellt, haben wir regionale Hirnvolumina bei Männern und Frauen beider Gruppen verglichen. Wir haben signifikantere Hirnregionen bei Männern mit Down-Syndrom gefunden als bei Frauen in Regionen wie dem gesamten Gehirn, Großhirn, Frontallappen, Parietallappen, Temporallappen, Okzipitallappen und Gyrus parahippocampalis. Die Kontrollgruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied.

3.2 Neuropsychologie des Down-Syndroms

Die Sprachtestergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt, was darauf hinweist, dass der Gesamtsprachscore in der Down-Syndrom-Teilnehmer um 40 % niedriger ist als in der Kontrollgruppe ($F=8,2$, $df=16$, $p < 0,001$). Der expressive Sprachscore in Down-Syndrom ist um 50 % mangelhafter als in der Kontrollgruppe ($F=7,6$, $df=16$, $p < 0,001$). Der rezeptive Sprachscore in Down-Syndrom ist um 35 % niedriger als in der Kontrollgruppe und hat sich in der Differenz zwischen beiden Gruppen einer Signifikanz angenähert ($F=3,3$, $df=16$, $p = 0,08$). Tabelle 7 zeigt die Werte der Stanford Binet Intelligence Scale (Fünfte Ausgabe) in der Down-Syndrom und Kontrollgruppe. Diese Werte beinhalten den Gesamt-IQ, der in der Down-Syndrom-Gruppe um 36 % niedriger ist als in der Kontrollgruppe ($F=51,7$, $df=16$, $p < 0,001$). Der Gesamt-IQ hat zwei Unterteilungen: den nonverbalen IQ, der im Down-Syndrom um 32 % niedriger ist als in der Kontrollgruppe ($F=28,1$, $df=16$, $p < 0,001$) und der verbale IQ, der ebenfalls im Down-Syndrom um 40% niedriger ist als in der Kontrollgruppe ($F=55,0$, $df=16$, $p < 0,001$). Andere Testwerte, wie z. $p < 0,001$), quantitatives Denken ist im Down-Syndrom um 36 % niedriger als in der Kontrollgruppe ($F=39,1$, $df=16$, $p < 0,001$), die visuell-räumliche Verarbeitung ist im Down-Syndrom um 39 % niedriger als in der Kontrollgruppe ($F=47,5$, $df=16$, $p < 0,001$) und Arbeitsgedächtnis, das auch im Down-Syndrom um 37 % niedriger ist als in der Kontrollgruppe ($F=35,7$, $df=16$, $p < 0,001$). Wir haben die Sprachtestergebnisse bei Männern und Frauen der Down-Syndrom-Gruppe und der Kontrollgruppe verglichen, wie in Tabelle 10 gezeigt, und festgestellt, dass die durchschnittliche Gesamtsprachbewertung bei Männern mit Down-Syndrome niedriger ist als bei Frauen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Mittelwerte der expressiven und rezeptiven Sprache ist bei Männern mit Down-Syndrome ebenfalls niedriger als bei Frauen, zeigen jedoch keinen Unterschied zur Kontrollgruppe. Die Werte der Stanford Binet Intelligence Scale (Fünfte Ausgabe) bei Männern und Frauen der Down-Syndrome Gruppe und der Kontrollgruppe, wie in Tabelle 11 gezeigt, haben keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen von Down-Syndrom gezeigt. Allerdings haben die Männer mit Down-Syndrom niedrigere Werte als die Weibchen. Es gibt einen erheblichen Unterschied zwischen Männern und Frauen der Kontrollgruppe, und die Männer haben niedrigere Werte als die Frauen.

TABLE 1. Regionale Hirnvolumina (cm³) in der DS-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Gehirnregion	DS-Gruppe (N=13)		Kontrollgruppe (N=12)		ANOVA Analyse		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	F	df	P
Gesamtes Gehirn	810.9	223.2	1028.7	210.8	3.1	14	<0.001
Weiße Materie	323.8	74.7	404.4	80.5	1.9	14	0.15
Graue Materie	487.1	158.0	624.3	155.8	3.2	14	<0.001
Großhirn	724.9	201.2	914.9	192.2	3.4	14	<0.001
Kleinhirn	79.3	21.4	105.7	22.7	1.4	14	0.28
Hirnstamm	12.2	2.3	15.4	3.5	1.0	14	0.45
Hippocampus	4.4	0.9	5.5	1.1	0.9	14	0.54
Gyrus dentatus	0.1	0.08	0.2	0.1	1.6	14	0.20
Ammons horn	2.9	0.6	3.5	0.8	1.2	14	0.36
Subiculum	1.3	0.3	1.7	0.3	0.6	14	0.76
Frontallappen	126.1	53.9	169.9	48.8	4.3	14	<0.001
Parietallappen	71.5	27.5	89.6	32.6	5.3	14	<0.001
Gyrus angularis	14.7	4.2	19.4	4.7	2.4	14	0.08
Gyrus supramarginalis	9.3	1.9	13.6	5.2	1.7	14	0.19
Temporallappen	64.4	18.0	89.4	23.2	2.6	14	0.06
Gyrus fusiformis	13.7	6.7	15.5	5.3	3.6	14	<0.001
Gyrus temporalis superior	6.6	2.3	10.8	5.8	3.2	14	<0.001
Occipitallappen	54.5	15.9	69.7	18.5	3.2	14	<0.001
Gyrus parahippocampalis	4.6	2.2	5.3	1.8	2.6	14	0.06

DS = Down-Syndrom, SD = Standard deviation (Standardabweichung), F = Häufigkeit, d = Freiheitsgrade, p= Wahrscheinlichkeit

TABELLE 2. Regionale Hirnvolumina (cm³) bei Männern und Frauen der DS-Gruppe und der Kontrollgruppe.

	DS-Gruppe (N=13)				Kontrollgruppe (N=12)			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
Gesamtes Gehirn	879.0	239.1	701.9	159.0	1048.8	208.9	988.4	240.7
Weiße Materie	351.4	82.7	279.5	28.0	405.6	48.5	402.1	135.2
Graue Materie	527.5	165.2	422.3	136.5	643.2	169.8	586.3	137.3
Großhirn	788.2	214.2	623.5	142.4	926.4	193.0	891.9	217.9
Kleinhirn	83.7	24.2	72.1	15.7	114.0	18.6	89.2	23.5
Hirnstamm	12.6	2.8	11.6	1.5	15.9	3.2	14.4	4.3
Hippocampus	4.4	1.0	4.5	0.6	5.6	1.1	5.2	1.3
G. dentatus	0.1	0.0	0.2	0.0	0.2	0.1	0.1	0.0
Ammons horn	2.9	0.7	2.8	0.4	3.6	0.8	3.2	0.8
Subiculum	1.3	0.3	1.3	0.2	1.6	0.2	1.8	0.5
Frontallappen	140.8	55.4	102.6	47.0	173.6	53.8	162.4	42.9
Parietallappen	78.6	28.4	60.2	24.4	88.5	35.1	91.7	31.8
G. Angularis	16.1	4.5	12.4	2.9	19.8	5.3	18.8	3.9
G. Supramargin.	10.1	2.0	7.9	0.9	12.7	4.9	15.5	6.1
Temporallappen	70.1	18.9	55.2	13.3	90.5	25.2	87.3	22.0
G. fusiformis	14.1	6.2	12.9	8.2	16.3	5.6	14.1	5.0
G. temp. sup.	7.5	2.3	5.1	1.6	9.9	6.1	12.6	5.6
Occipitallappen	59.3	16.5	46.9	12.9	71.0	20.5	67.1	16.1
G. parahippocamp.	5.1	2.3	3.9	0.2	5.4	2.1	5.0	1.0

DS=Down-Syndrom, SD=Standard deviation (Standardabweichung), G= Gyrus, Supramargin. = Supramarginalis, G. temp. sup. = Gyrus temporalis superior, G. parahippocamp. = Gyrus parahippocampalis

TABELLE 3. Korrelation zwischen Alter und Gesamtvolumen von Gehirn, Hippocampus, Parietallappen und Temporallappen für 13 Down-Syndrom-Teilnehmer unter Verwendung des Spearman-Korrelationstests.

			Alter	Gesamtes Gehirnvolumen	Hippocampus-Volumen	Volumen des Parietallappen	Volumen des Temporallappen
Spearman's rho	Alter	Korrelationskoeffizient	1.000	-.182	.178	-.168	-.047
		Sig. (2-tailed)	.	.553	.561	.584	.879
		N	13	13	13	13	13

TABELLE 4. Korrelation zwischen Alter und Gesamtvolumen von Gehirn, Hippocampus, Parietallappen und Temporallappen für 12 Kontroll-Gruppe unter Verwendung des Spearman-Korrelationstests.

			Alter	Gesamtes Gehirnvolumen	Hippocampus-Volumen	Volumen des Parietallappen	Volumen des Temporallappen
Spearman's rho	Alter	Korrelationskoeffizient	1.000	-.182	.178	-.168	-.047
		Sig. (2-tailed)	.	.553	.561	.584	.879
		N	13	13	13	13	13

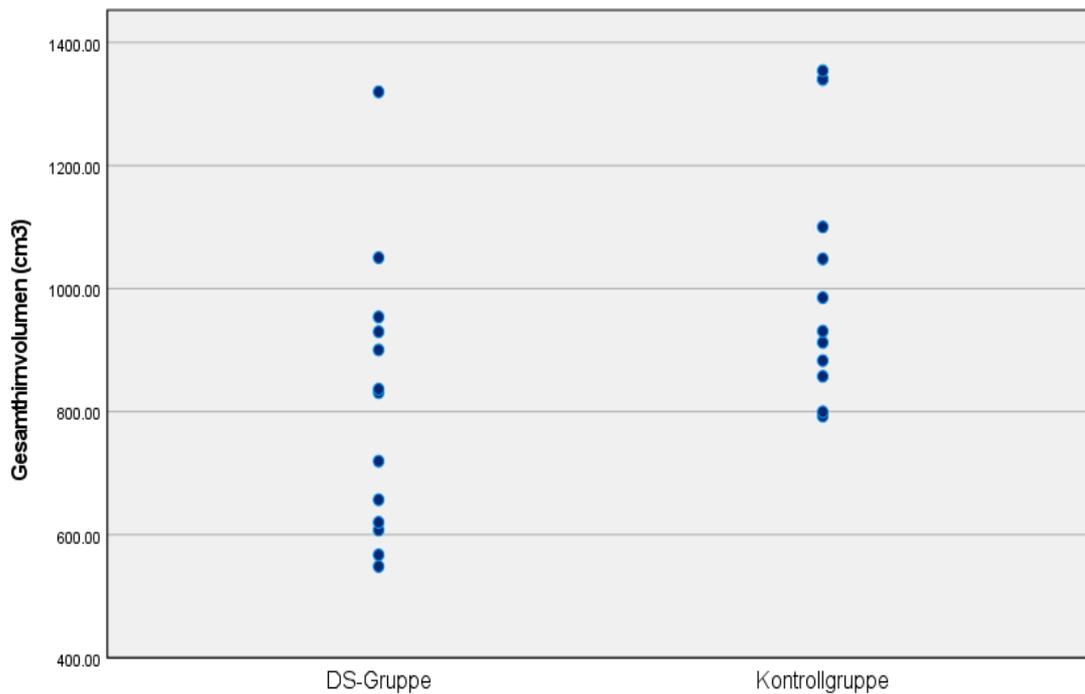


ABBILDUNG 3. Gesamthirnvolumen von 13 DS-Proben und 12 Kontrollproben

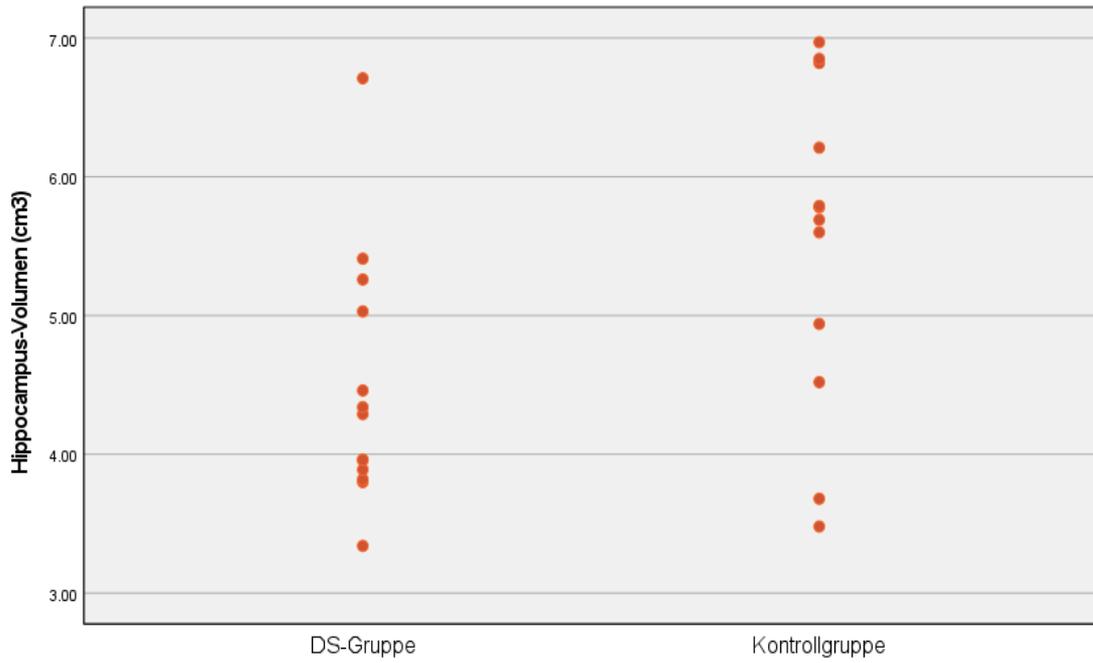


ABBILDUNG 4. Hippocampusvolumen von 13 DS-Proben und 12 Kontrollproben

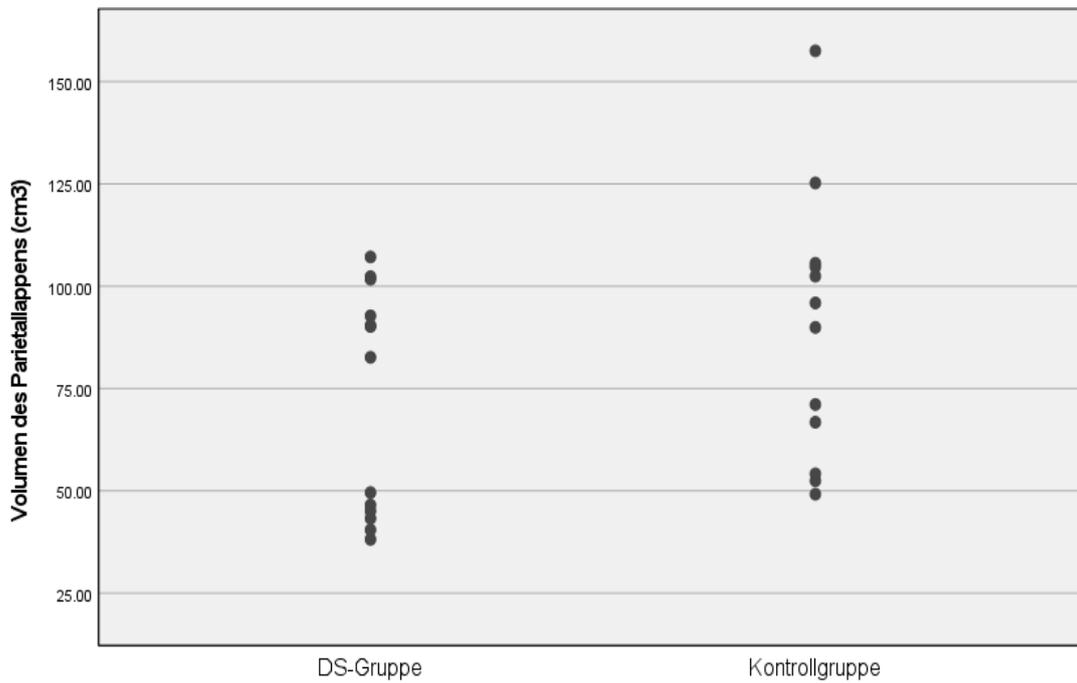


ABBILDUNG 5. Parietallappenvolumen von 13 DS-Proben und 12 Kontrollproben

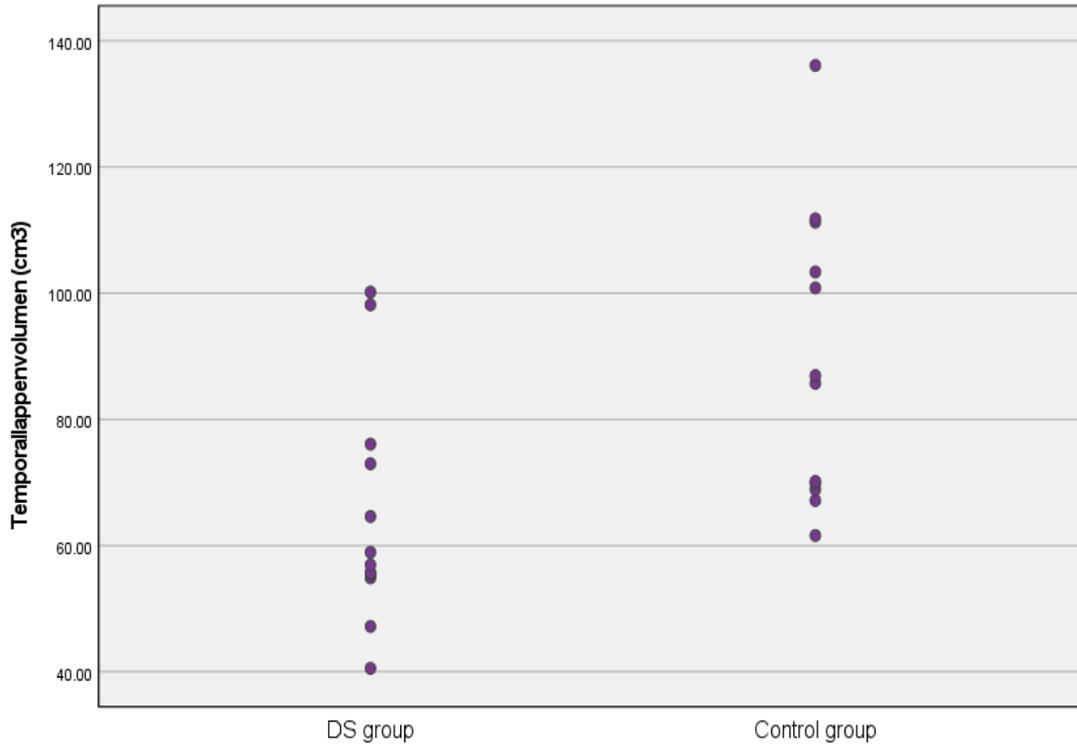


ABBILDUNG 6. Temporallappenvolumen von 13 DS-Proben und 12 Kontrollproben

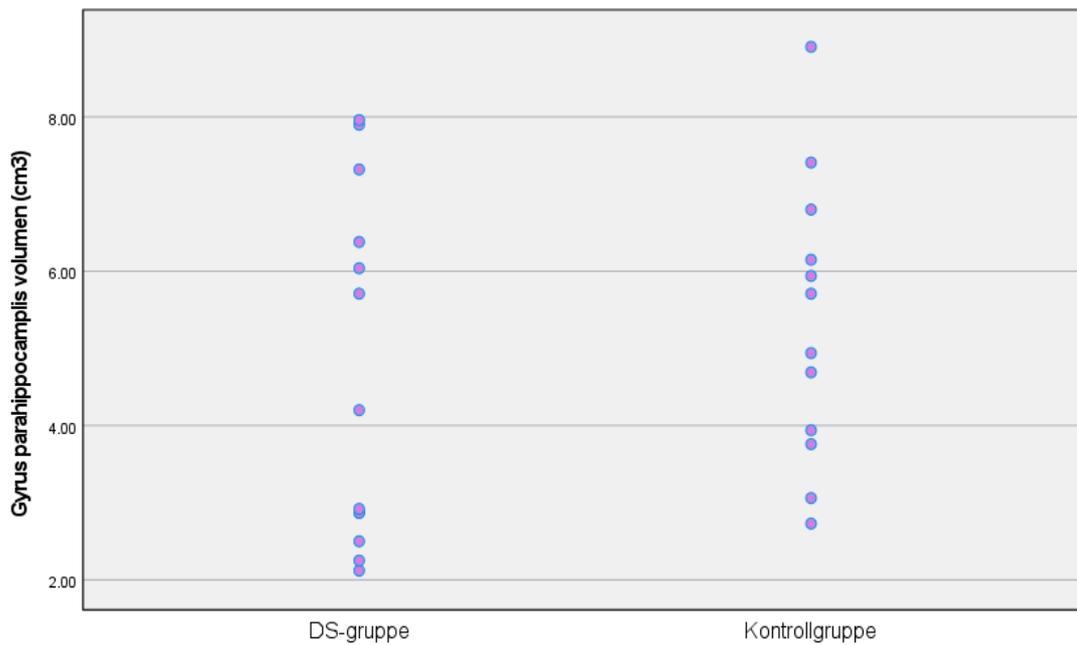


ABBILDUNG 7. Gyrus parahippocampalis volumen von 13 DS-Proben und 12 Kontrollproben

TABELLE 5. Partielle Korrelation zwischen Alter und Hippocampus-, Parietallappen-, Temporallappen-, Gyrus temporalis superior und Gyrus parahippocampalis für 13 Down-Syndrom Teilnehmer unter Kontrolle des Gesamthirnvolumens (TBV).

Kontrollvariablen			Alter	Hippocampus	Parietallappen	Temporallappen	Gyrus temporalis Superior	Gyrus Parahippocampalis
TBV	Alter	Korrelation	1.000	.475	-.549	.484	-.334	-.528
		Signifikanz (2-tailed)		.119	.065	.111	.289	.077
		df	0	10	10	10	10	10

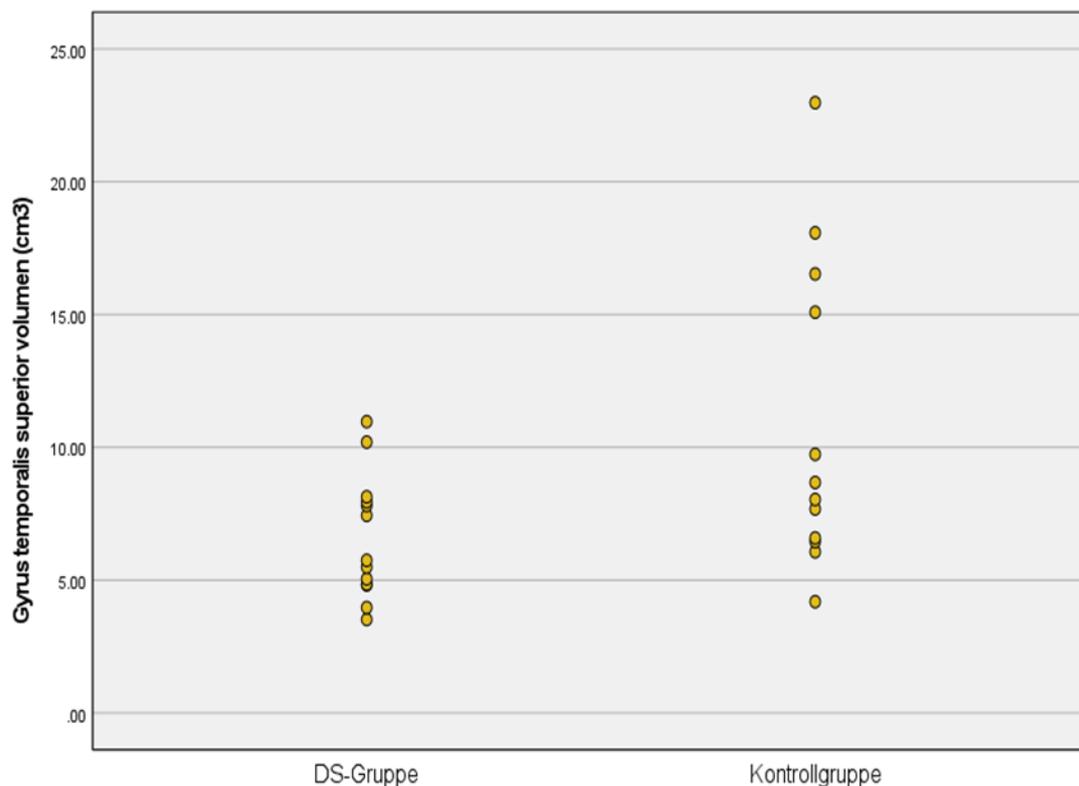


ABBILDUNG 8. Gyrus temporalis superior volumen von 13 DS-Proben und 12 Kontrollproben

TABELLE 6. Sprachtestergebnisse in der DS-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Punktzahl	DS-Gruppe (N=13)		Kontrollgruppe (N=4)		ANOVA Analyse		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	F	df	P
Gesamtsprache	58.9	17.4	94.6	34.0	8.2	16	< 0.001
Expressive Sprache	66.3	30.6	123.2	52.2	7.6	16	< 0.001
Rezeptive Sprache	73.6	33.9	111.8	45.9	3.3	16	0.08

DS= Down-Syndrom, SD= Standard deviation (Standardabweichung)

TABELLE 7. Werte auf der Stanford Binet Intelligence Scale (Fünfte Ausgabe) in der DS-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Punktzahl	DS-Gruppe (N=13)		Kontrollgruppe (N=4)		ANOVA Analyse		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	F	df	P
Gesamt-IQ	65.0	7.5	101.7	13.0	51.7	16	< 0.001
Non-Verbaler IQ	68.0	10.8	99.7	8.8	28.1	16	< 0.001
Verbaler IQ	63.0	6.3	103.7	16.5	55.0	16	< 0.001
Flüssiges Denken	76.1	13.7	102.0	8.1	12.3	16	< 0.001
Wissen	74.2	14.2	114.0	19.5	20.1	16	< 0.001
Quantitatives Denken	62.9	8.2	98.2	14.6	39.1	16	< 0.001
Visuell-räumliche Verarbeitung	61.0	7.5	99.7	15.8	47.5	16	< 0.001
Arbeitsgedächtnis	60.3	7.1	96.0	18.3	35.7	16	< 0.001

DS= Down-Syndrom, SD= Standard deviation (Mittelabweichung), IQ= Intelligenzquotient

3.3 Zusammenhang zwischen Neuroanatomie und Neuropsychologie des Down-Syndroms

Wir korrelierten das Gesamthirnvolumen und den IQ, das Arbeitsgedächtnis und die Gesamtsprachwerte der Down-Syndrom-Teilnehmer mit dem Spearman-Korrelationstest. Wir sahen eine signifikante Korrelation zwischen dem gesamten Gehirn und dem Arbeitsgedächtnis ($r = 0,68$, $p < 0,001$), die Korrelation zwischen dem Gesamthirn und dem Gesamt-IQ hat sich der Signifikanz angenähert ($r = 0,53$, $p = 0,06$). Die Korrelation zwischen dem gesamten Gehirn und der Gesamtsprache war nicht signifikant (siehe Tabelle 8).

Wir korrelierten auch das Volumen des Parietallappens mit dem Gesamt-IQ, dem Arbeitsgedächtnis, der Gesamtsprache und den visuell-räumlichen Verarbeitungswerten für Down-Syndrom Teilnehmer. Wir entdeckten eine signifikante Korrelation zwischen Parietallappen und Arbeitsgedächtnis ($r = 0,62$, $p < 0,001$) und der visuell-räumlichen Verarbeitung ($r = 0,55$, $p < 0,001$). Die Korrelation zwischen Parietallappen und Gesamt-IQ hat sich der Signifikanz angenähert ($r = 0,49$, $p = 0,08$). Wir haben keine signifikante Korrelation zwischen dem Parietallappen und der Gesamtsprache beobachtet.

Wir korrelierten Temporallappenvolumen und Gesamt-IQ, Arbeitsgedächtnis, Gesamtsprache und visuell-räumliche Verarbeitungswerte für Down-Syndrom-Teilnehmer. Wir haben eine signifikante Korrelation zwischen dem Temporallappen und dem Arbeitsgedächtnis ($r = 0,68$, $p < 0,001$), die Korrelation zwischen dem Temporallappen und dem Gesamt-IQ hat sich der Signifikanz angenähert ($r = 0,48$, $p = 0,09$) und keine signifikante Korrelation zwischen den temporalen Lappen und ganze Sprache und visuell-räumliche Verarbeitung.

Wir korrelierten Hippocampus-Volumen und Gesamt-IQ, Arbeitsgedächtnis und Gesamtsprachen-Scores für Down-Syndrom-Teilnehmer. Wir entdeckten eine signifikante Korrelation zwischen dem Hippocampus und der gesamten Sprache ($r = 0,59$, $p < 0,001$), die Korrelation zwischen dem Hippocampus und dem Arbeitsgedächtnis hat sich der Signifikanz angenähert ($r = 0,51$, $p = 0,07$). Die Korrelation zwischen Hippocampus und Gesamt-IQ war nicht signifikant. Wir haben eine Korrelation zwischen dem Volumen des Gyrus parahippocampalis und dem gesamten IQ, dem Arbeitsgedächtnis und den globalen Sprachwerten für Down-Syndrom Teilnehmer hergestellt. Wir haben eine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus parahippocampalis und dem Arbeitsgedächtnis ($r = 0,57$, $p < 0,001$) und keine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus parahippocampalis und dem Gesamt-IQ und der Gesamtsprache beobachtet.

Wir korrelierten das Volumen des Gyrus temporalis superior und den globalen IQ, das Arbeitsgedächtnis und die Gesamtsprachwerte für Down-Syndrom-Teilnehmer. Wir beobachteten eine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus temporalis superior und dem Arbeitsgedächtnis ($r = 0,57$, $p < 0,001$) und keine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus temporalis superior und dem Gesamt-IQ und der Gesamtsprache.

Wir haben partielle Korrelationen zwischen dem Volumen des Gyrus temporalis superior und dem nonverbalen und verbalen IQ, den expressiven und rezeptiven Sprachscores für Down-Syndrom-Teilnehmer angewendet, während das Alter und das Gesamthirnvolumen kontrolliert wurden. Wir fanden eine negative Korrelation zwischen dem Gyrus temporalis superior und der expressiven Sprache, die der Signifikanz nahe kam ($r = -0,58$, $p = 0,07$), während die Korrelation zwischen dem Gyrus temporalis superior und anderen Werten unbedeutend war.

Wir haben eine Korrelation zwischen dem Volumen des Gyrus angularis und dem Gesamt-IQ, dem Arbeitsgedächtnis und den Gesamtsprachwerten für Down-Syndrom-Teilnehmer erstellt. Wir beobachteten, dass die Korrelation zwischen dem Gyrus angularis und dem Arbeitsgedächtnis sich der Signifikanz annähert ($r = 0,55$, $p = 0,05$) und keine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus angularis und dem Gesamt-IQ und der Gesamtsprache besteht.

Wir korrelierten das Volumen des Gyrus supramarginalis von Down-Syndrom-Teilnehmer mit dem globalen IQ, dem Arbeitsgedächtnis und den Gesamtsprachwerten. Wir sahen keine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus supramarginalis und all diesen Scores.

Wir haben partielle Korrelationen zwischen dem Volumen des Gyrus supramarginalis und dem nonverbalen und verbalen IQ, expressiven und rezeptiven Sprachscores für Down-Syndrom Teilnehmer angewendet, während das Alter und das Gesamthirnvolumen kontrolliert wurden. Es gab eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Gyrus supramarginalis und der

expressiven Sprache ($r = -0,71$, $p < 0,001$). Die Korrelation zwischen dem Gyrus supramarginalis und anderen Scores war nicht signifikant.

Wir korrelierten das Volumen des Gyrus fusiformis und den Gesamt-IQ, das Arbeitsgedächtnis und die Gesamtsprachwerte für Down-Syndrom-Teilnehmer. Wir beobachteten eine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus fusiformis und dem globalen IQ ($r = 0,60$, $p < 0,001$) und dem Arbeitsgedächtnis ($r = 0,73$, $p < 0,001$) und keine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus fusiformis und der Gesamtsprache.

Wir korrelierten das Volumen des Gyrus fusiformis und das flüssige Denken, das Wissen, das quantitative Denken und die visuell-räumlichen Verarbeitungswerte für Down-Syndrom Teilnehmer. Wir haben eine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus fusiformis und der visuell-räumlichen Verarbeitung beobachtet ($r = 0,65$, $p < 0,001$). Die Korrelation zwischen dem Gyrus fusiformis und anderen Scores war nicht signifikant.

Wir korrelierten das Volumen der Hippocampus-Subregion (Gyrus dentatus) der Down-Syndrom-Teilnehmer mit dem Gesamt-IQ, dem Arbeitsgedächtnis und den Gesamtsprachwerten. Wir entdeckten eine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus dentatus und der gesamten Sprache ($r = 0,64$, $p < 0,001$) und keine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus dentatus und dem Arbeitsgedächtnis und dem Gesamt-IQ.

Wir korrelierten das Volumen des Gyrus dentatus mit den Scores für flüssiges Denken, Wissen, quantitatives Denken und visuell-räumliche Verarbeitungsbewertungen für Down-Syndrom Teilnehmer. Wir haben keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Gyrus dentatus und alle diesen Scores gefunden. Wir korrelierten das Volumen der Hippocampus-Subregion (Ammonshorn) der Down-Syndrom-Teilnehmer mit dem Gesamt-IQ, dem Arbeitsgedächtnis und den Gesamtsprachwerten.

Wir beobachteten, dass die Korrelation zwischen dem Ammonshorn und dem globalen IQ der Signifikanz nahe kam ($r = 0,50$, $p = 0,07$) und keine signifikante Korrelation zwischen dem Ammonshorn und anderen Werten.

Wir korrelierten Ammonshorn Volumen und flüssiges Denken, Wissen, quantitatives Denken und visuell-räumliche Verarbeitungswerte für Down-Syndrom Teilnehmer. Wir haben keine signifikante Korrelation zwischen dem Ammonshorn und all diesen Werten gefunden.

Wir korrelierten das Volumen der Hippocampus-Subregion (Subiculum) mit dem Gesamt-IQ, dem Arbeitsgedächtnis und der gesamten Sprache. Wir fanden eine signifikante Korrelation zwischen Subiculum und dem globalen IQ ($r = 0,59$, $p < 0,001$) und dem Arbeitsgedächtnis ($r = 0,61$, $p < 0,001$) und keine signifikante Korrelation zwischen Subiculum und der Gesamtsprache.

Wir haben zwischen Subiculum und flüssigem Denken, Wissen, quantitativem Denken und visuell-räumlicher Verarbeitung korreliert. Wir fanden eine signifikante Korrelation zwischen Subiculum und visuell-räumlicher Verarbeitung ($r = 0,62$, $p < 0,001$) und dass die Korrelation zwischen Subiculum und quantitativem Denken der Signifikanz nahe gekommen ist ($r = 0,49$, $p = 0,08$) sowie keine Korrelation zwischen Subiculum und anderen Scores (siehe Tabelle 9).

TABELLE 8. Schematische Darstellung der Korrelationen zwischen den Volumina der Hirnregionen und den kognitiven und sprachlichen Scores für DS-Gruppe.

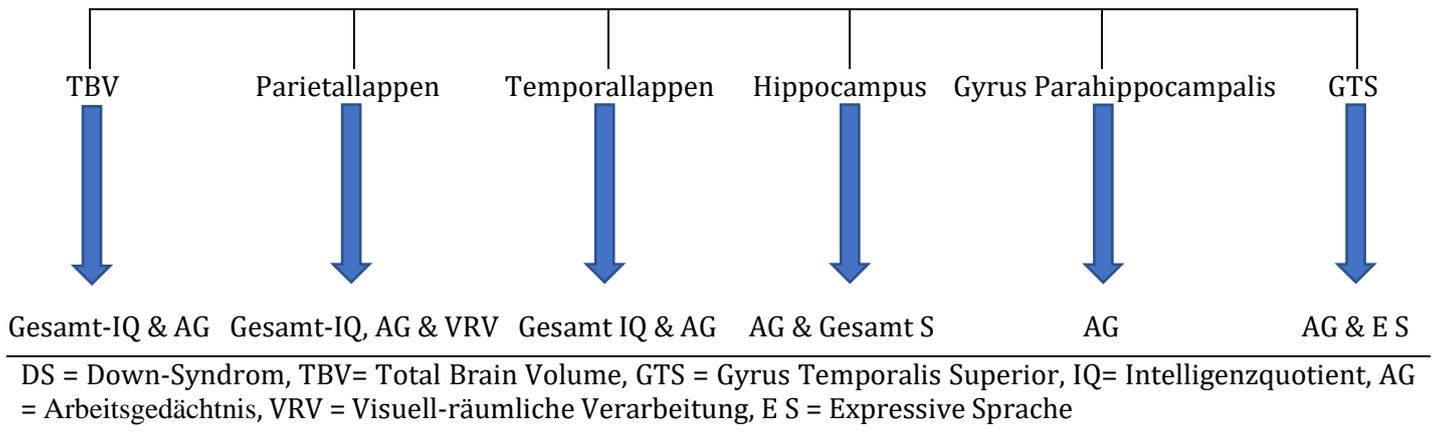


TABELLE 9. Schematische Darstellung der Korrelationen zwischen den Volumina der Gehirn-Subregionen und den kognitiven und sprachlichen Scores für DS-Gruppe.

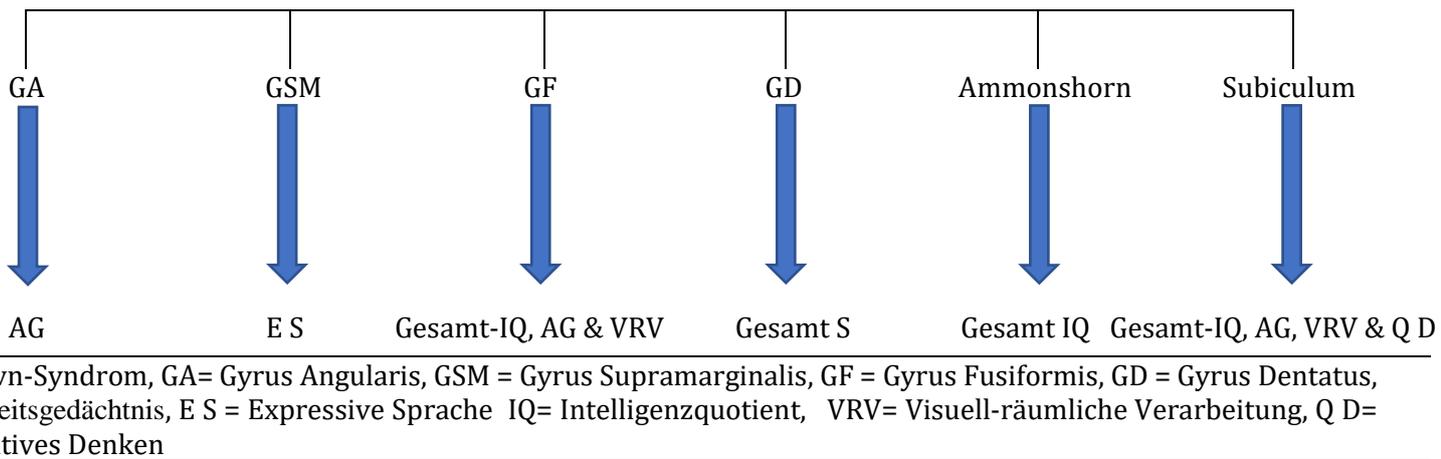


TABELLE 10. Sprachtestergebnisse bei Männern und Frauen der DS-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Punktzahl	DS-Gruppe (N=13)				Kontrollgruppe (N=4)			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Gesamtsprache	53.6	17.8	67.3	14.4	95.9	41.5	90.7	-
Expressive Sprache	60.7	33.7	75.4	25.5	118.4	62.8	137.7	-
Rezeptive Sprache	70.5	36.1	78.6	33.4	105.6	54.2	130.2	-

DS = Down-Syndrom, SD = Standard deviation (Standardabweichung)

TABELLE 11. Werte auf der Stanford Binet Intelligence Scale (Fünfte Ausgabe) bei Männern und Frauen der DS-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Punktzahl	DS-Gruppe (N=13)				Kontrollgruppe (N=4)			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Gesamt-IQ	63.8	6.5	67.0	9.3	98.3	13.6	112.0	-
Non-Verbaler IQ	67.8	9.0	68.2	14.4	97.0	8.5	108.0	-
Verbaler IQ	63.2	3.5	62.8	9.5	100.0	18.0	115.0	-
Flüssiges Denken	77.0	13.0	74.8	16.3	101.0	9.6	105.0	-
Wissen	68.6	9.7	83.2	16.7	106.0	13.8	138.0	-
Q. Denken	63.5	10.5	62.0	3.0	96.6	17.5	103.0	-
V. Verarbeitung	61.2	8.8	60.8	5.9	97.0	18.1	108.0	-
Arbeitsgedächtnis	58.7	5.2	63.0	9.5	93.6	21.7	103.0	-

DS = Down-Syndrom, SD = Standard deviation (Standardabweichung), IQ= Intelligenzquotient, Q. Denken= Quantitatives Denken, V. Verarbeitung= Visuell-räumliche Verarbeitung

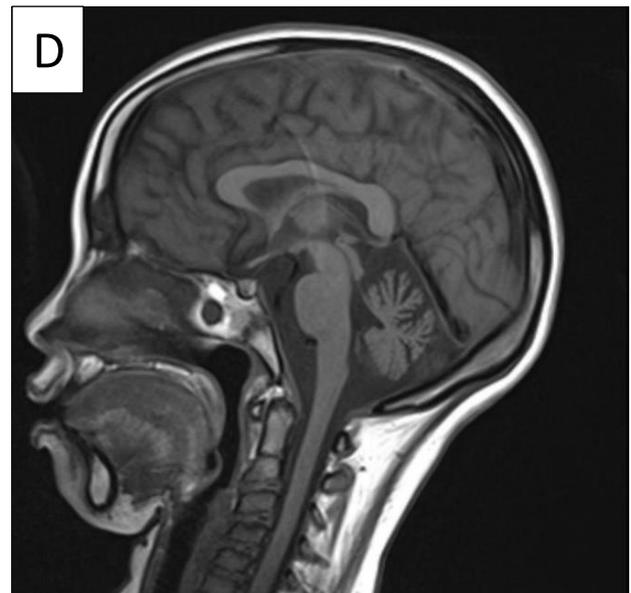
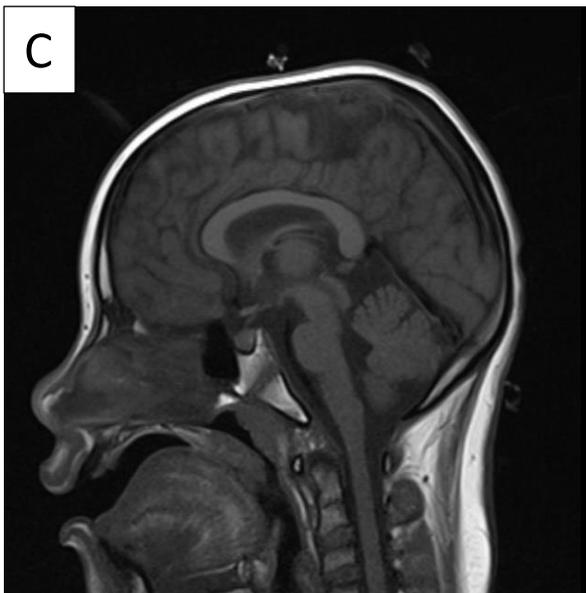
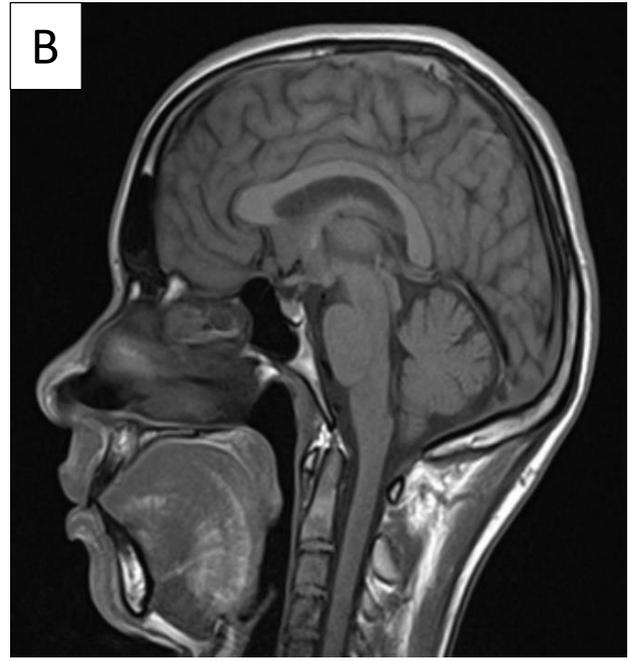
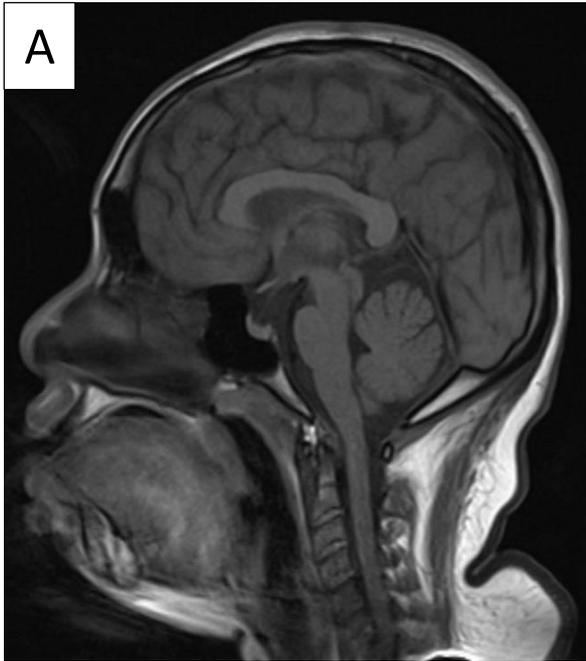


ABBILDUNG 9. Sagittal T1/SE-MRT-Ansicht von A) 25-jährigem erwachsenem Mann mit Down-Syndrom, B) 25-jähriger männlicher Kontrollpersonen C) 12-jährigem Mädchen mit Down-Syndrom, D) 12-jähriger weiblicher Kontrollpersonen zum Vergleich zwischen Down-Syndrom und Kontrollpersonen sowie zwischen Männer und Frauen mit Down-Syndrom.

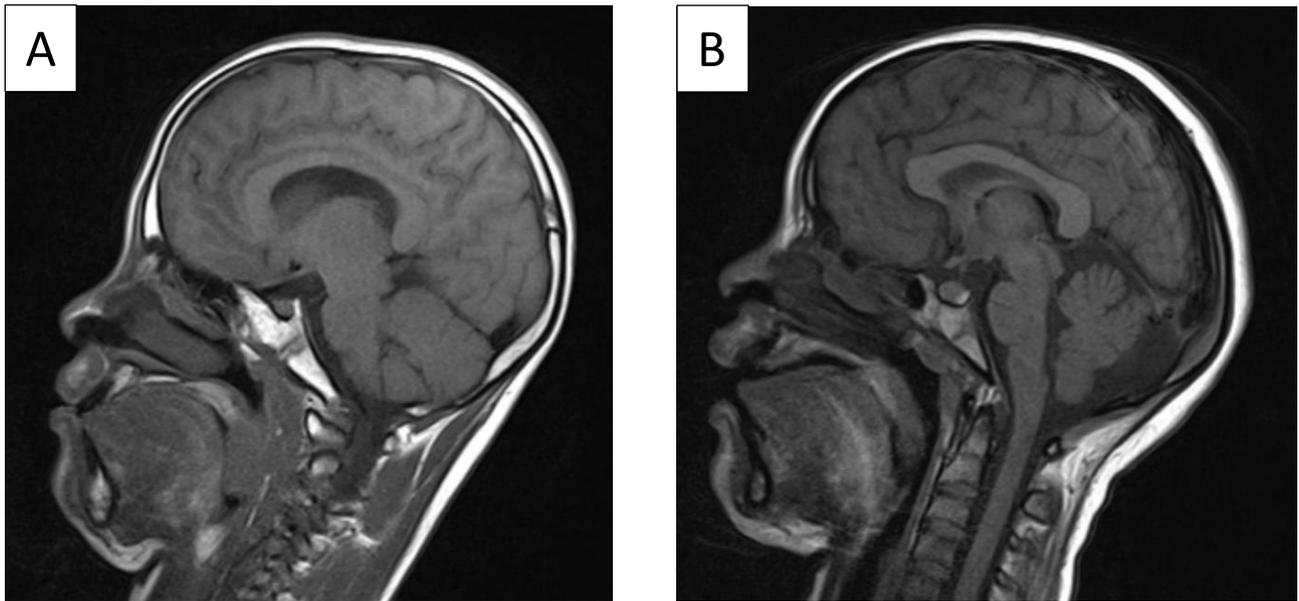


ABBILDUNG 10. Sagittal T1/SE-MRT-Ansicht von A) 14 Jahre altem männlichem Kind mit Down-Syndrom, B) 14 Jahre altem Mädchen mit Down-Syndrom zum Vergleich zwischen Down-Syndrom und Kontrollpersonen sowie zwischen Männer und Frauen mit Down-Syndrom.

4 DISKUSSION

Wir haben regionale Hirnvolumina bei Kindern und Erwachsenen mit Down-Syndrom untersucht, um die pathophysiologischen Mechanismen im Zusammenhang mit ihren kognitiven Merkmalen zu identifizieren. Wir haben Bildgebungsdaten von den Teilnehmern mit Down-Syndrom und den Kontrollen gesammelt und die MRT-Daten der Down-Syndrom-Gruppe mit kognitiven Funktionen korreliert, die mittels neuropsychologischer Batteriebewertungen bewertet wurden. Insbesondere haben wir verschiedene neuropsychologische Aufgaben angewendet, um kognitive Domänen wie globale Kognition, Gedächtnis und Sprache zu untersuchen, und die Ergebnisse mit verschiedenen regionalen Hirnvolumina korreliert. Unsere Ergebnisse haben bestätigt, dass Personen mit Down-Syndrom das Gesamtvolumen von Gehirn, Großhirn, Kleinhirn, Hirnstamm, Hippocampus, Frontallappen, Parietallappen, Temporallappen, Okzipitallappen und Gyrus parahippocampalis im Vergleich zu Kontrollen reduziert haben (siehe Tabelle 1 und Abbildungen 3-8). Diese Ergebnisse, mit Ausnahme des Volumens des Gyrus parahippocampalis, stimmen mit den Ergebnissen früherer neuropathologischer und bildgebender Studien überein (Jernigan, Bellugi et al. 1993, Kesslak, Nagata et al. 1994, Raz, Torres et al. 1995, Aylward, Habbak et al. 1997, Pinter, Eliez et al. 2001, White, Alkire et al. 2003, Menghini, Costanzo et al. 2011, Mullins, Daly et al. 2013, Hamner, Udhmani et al. 2018). Im Gegensatz zu den Erkenntnissen von Kesslak, Nagata et al. (1994) und Raz, Torres et al. (1995) mit einem größeren Volumen des Gyrus parahippocampalis bei Down-Syndrom-Teilnehmer im Vergleich zu Kontrollen, hat

unsere Studie ein kleineres Volumen des Gyrus parahippocampalis bei Down-Syndrom als Kontrollen gezeigt (siehe Abbildung 7). Darüber hinaus haben unsere Ergebnisse gezeigt, dass die WM und GM des gesamten Gehirns, Hippocampus-Subregionen (Gyrus dentata, Ammonshorn und Subiculum), Gyrus angularis, Gyrus supramarginalis, Gyrus fusiformis und Gyrus temporalis superior Volumina im Vergleich zu den Kontrollen bei Down-Syndrom-Teilnehmern reduziert sind (siehe Tabelle 1).

Unsere Studie hat weder in der Down-Syndrom-Gruppe noch in der Kontrollgruppe auf altersbedingte Veränderungen der Hirnareale hingewiesen (siehe Tabellen 3,4, und 5). Nach unseren Ergebnissen haben Männer mit Down-Syndrom im Vergleich zu Kontrollen signifikantere Volumina verschiedener Gehirnregionen als Frauen (siehe Tabelle 2).

Das neuropsychologische Profil von Down-Syndrom hat in unserer Studiengruppe Defizite in verschiedenen Kognitions- und Sprachdomänen gezeigt (siehe Tabellen 6 und 7). Unsere Studienergebnisse haben die Ergebnisse früherer Studien bestätigt, dass die Beeinträchtigungen der expressiven Sprache bemerkenswerter sind als Defizite der rezeptiven Sprache (Abbeduto, Pavetto et al. 2001, Pulina, Vianello et al. 2019). Unsere Studiengruppe hat einen mittleren IQ von (65) gezeigt, was mit früheren Studien übereinstimmt, die bestätigten, dass die meisten Menschen mit Down-Syndrom einen IQ zwischen (30) und (70) haben (Abbeduto, Warren et al. 2007). Unsere Down-Syndrom-Gruppe hat im Vergleich zur Studie von Evans and Uljarević (2018) einen höheren nonverbalen IQ als den verbalen IQ gezeigt. In dieser Studie wurde beschrieben, dass Kinder und Jugendliche mit Down-Syndrom einen höheren verbalen IQ als nicht verbalen IQ haben (bewertet mit der vierten Auflage der Stanford-Binet Intelligence Scale). Wir haben auch die Defizite im Arbeitsgedächtnis bestätigt, was mit dem Befund von Couzens, Haynes et al. (2012) zustimmen. Obwohl das kognitive Profil von Down-Syndrom eine relative Stärke der visuell-räumlichen Verarbeitungsfähigkeiten zeigt (Pinter, Eliez et al. 2001), zeigte unsere Studiengruppe eine Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Verarbeitung im Vergleich zu Kontrollen. Auch dieses Defizit ist im Vergleich zu anderen verbalen und nonverbalen Fähigkeiten bemerkenswert. Eine Übersicht von Yang, Connors et al. (2014) hat auch das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis als Schwachstelle bei Down-Syndrom beschrieben. Andere Domänen wie flüssiges Denken, Wissen und quantitatives Denken zeigen in unserer Studiengruppe Beeinträchtigungen. Raz, Torres et al. (1995) haben keinen Zusammenhang zwischen dem Gesamthirnvolumen und kognitiven Variablen gefunden. Dennoch haben unsere Ergebnisse einen Zusammenhang zwischen der Verringerung des gesamten Gehirnvolumens und Defiziten des gesamten IQs und des Arbeitsgedächtnisses gezeigt. Dieser Befund bestätigt frühere Berichte, die einen positiven Zusammenhang zwischen Hirnvolumen und Intelligenz in der Allgemeinbevölkerung festgestellt haben (McDaniel 2005, Ritchie, Booth et al. 2015).

Es gibt Hinweise auf den Zusammenhang zwischen dem Parietallappen und visuell-räumlichen Verarbeitungsfähigkeiten. Diese Beziehung hängt von der Feststellung der erhaltenen Volumen des Parietallappen, das mit der relativen Stärke in der visuell-räumlichen Verarbeitung verbunden ist (Pinter, Eliez et al. 2001).

Unsere Ergebnisse des reduzierten Parietallappenvolumens und der beeinträchtigten visuell-räumlichen Verarbeitung mit der positiven Korrelation stehen jedoch im Gegensatz zu diesen Berichten. Außerdem haben wir eine Korrelation zwischen der Verringerung des Parietallappenvolumens und Defiziten im Arbeitsgedächtnis beobachtet, die Menghini, Costanzo et al. (2011) bestätigt. Unsere Studie hat den Zusammenhang zwischen einer Verringerung des Parietallappenvolumens und Defiziten in den Sprachfähigkeiten nicht bestätigt. Keine vergleichbare Forschung hat über den Zusammenhang zwischen reduziertem Parietallappenvolumen und Defiziten in den Sprachkenntnissen berichtet.

Die Beziehung zwischen der Abnahme des Parietallappenvolumens und einem niedrigen Gesamt-IQ hat sich der Signifikanz angenähert. Dennoch gibt es Hinweise auf die Korrelation zwischen Parietallappen und Intelligenz in der Allgemeinbevölkerung (Yoon, Shin et al. 2017). Unsere Studienergebnisse haben den Zusammenhang zwischen der Volumenreduktion des Temporallappens und Defiziten im Arbeitsgedächtnis bestätigt, wodurch die Rolle des Temporallappens für die Gedächtnisfunktion sichergestellt wird (Galaburda and Schmitt 2003, Pennington, Moon et al. 2003, Menghini, Costanzo et al. 2011). Unsere Ergebnisse konnten die Beteiligung des Temporallappens an Sprachdefiziten nicht bestätigen.

Im Gegensatz zu einer Studie von Pinter, Eliez et al. (2001), die über größere korrigierte Volumen des Temporallappenvolumens berichtet hat, haben unsere Ergebnisse das reduzierte Volumen des Temporallappens bei Down-Syndrom Teilnehmern gezeigt.

Dieses Ergebnis liefert einen bildgebenden Beweis für die Hypothese von unverhältnismäßig kleineren Temporallappenvolumina, die mit Sprachdefiziten bei Down-Syndrom assoziiert sind. Die Beziehung zwischen dem reduzierten Temporallappenvolumen und dem niedrigen Gesamt-IQ hat sich der Signifikanz genähert. Dennoch gibt es Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Temporallappen und Intelligenz in der Allgemeinbevölkerung (Yoon, Shin et al. 2017).

Unsere Studie hat den Zusammenhang zwischen der Volumenreduktion des Hippocampus und Defiziten in Sprache und Arbeitsgedächtnis bestätigt und darüber wurde in früheren Studien umfassend berichtet (Raz, Torres et al. 1995, Krasuski, Alexander et al. 2002, Pennington, Moon et al. 2003). Diese Ergebnisse spiegeln die Rolle des Hippocampus als essenzieller Biomarker für Alzheimer-Krankheit und eine der Regionen wider, die stark von den neuropathologischen Veränderungen der Alzheimer-Krankheit betroffen sind (Aylward, Li et al. 1999). Wir haben keine signifikante Korrelation zwischen Alter und Hippocampusvolumen gefunden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren Studien von Raz, Torres et al. (1995) und Aylward, Li et al. (1999), die keine Korrelation zwischen Alter und Hippocampusvolumen fanden, im Gegensatz zur Studie von Kesslak, Nagata et al. (1994), die eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Hippocampusvolumen fand. Die Altersspanne dieser berichteten Studien liegt zwischen 22 und 50 Jahren und die Altersspanne unserer Studiengruppe liegt zwischen 6 und 25 Jahren. Dieser Vergleich bestätigt die Vermutung, dass die signifikante Abnahme des Hippocampusvolumens vor dem 30. Lebensjahr stabil bleibt und später abnimmt, wenn eine Demenz bei Menschen mit Down-Syndrom auftritt (Aylward, Li et al. 1999). Diese Abnahme des Hippocampusvolumens mit zunehmendem Alter steht im Zusammenhang mit Veränderungen der Nervenbahn, die mit Gedächtnis- und Lernproblemen verbunden sind, die im Säuglingsalter beginnen und während der gesamten Kindheit andauern (Kates, Kaufmann et al. 1997). Das aufregendste Ergebnis unserer Studie ist das reduzierte Volumen des Gyrus Parahippocampalis, das im Gegensatz zu den Ergebnissen von Kesslak, Nagata et al. (1994) und Raz, Torres et al. (1995) steht, die von einer Vergrößerung dieser Struktur berichteten, die stark von Alzheimer-Krankheit betroffen ist. Wir gehen davon aus, dass das Volumen des Gyrus parahippocampalis mit den bekannten neuroanatomischen, neuroentwicklungsbezogenen und pathologischen Merkmalen des Down-Syndroms übereinstimmt. Ein weiterer interessanter Befund im Zusammenhang mit dem Volumen des Gyrus parahippocampalis ist der Zusammenhang zwischen der Volumenreduktion dieser Struktur und Defiziten im Arbeitsgedächtnis. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Volumenreduktion des Gyrus parahippocampalis und Defiziten des Gesamt-IQ und der Gesamtsprache. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Raz, Torres et al. (1995), die eine negative Korrelation zwischen dem Volumen des Gyrus parahippocampalis und dem IQ bei Personen mit Down-Syndrom fanden.

Unsere Ergebnisse stützen den Hinweis auf eine Enge des Gyrus temporalis superior (Nadel 1999), obwohl einige verwandte Studien dies nicht bestätigen konnten (Kesslak, Nagata et al. 1994, Pinter, Eliez et al. 2001). Der Gyrus temporalis superior ist Teil des Sprachnetzwerks (Friederici and Gierhan 2013). Es trägt zur Wahrnehmungsanalyse des Sprachsignals während der auditiven Textverarbeitung und der Produktion und des Verstehens von gesprochenen Wörtern bei (Zevin 2009). Unser statistischer Befund einer negativen Korrelation zwischen dem Volumen des Gyrus temporalis superior und der expressiven Sprache bei Anwendung der partiellen Korrelation unter Kontrolle von Alter und Gesamthirnvolumen, der sich der Signifikanz nähert, bestätigt die Funktion des Gyrus temporalis superior. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Verringerung des Volumens des Gyrus temporalis superior und Defiziten im Arbeitsgedächtnis. Wir haben keinen Zusammenhang zwischen der Verringerung des Volumens des Gyrus temporalis superior und dem Gesamt-IQ und der Gesamtsprache.

Wir haben versucht, andere spezifische Gehirnregionen im Zusammenhang mit Defiziten in Sprache und Gedächtnis bei Down-Syndrom einzubeziehen, wie den temporo-parietalen Übergang (z. B. Gyri angularis und supramarginalis) und occipitotemporale Strukturen (z. B. Gyrus fusiformis), (Hickok and Poeppel 2004, Friederici and Gierhan 2013, Hamner, Udhani et al. 2018). Den Zusammenhang zwischen dem Volumen des Gyrus angular und Sprachdefiziten konnten wir nicht bestätigen. Wir haben eine Korrelation zwischen dem Volumen des Gyrus angularis und Defiziten im Arbeitsgedächtnis gefunden, die der Signifikanz nahe gekommen ist. Dieses Ergebnis bestätigt die Rolle des Gyrus angularis für das verbale Arbeitsgedächtnis und andere komplexe kognitive Funktionen (Seghier 2013). Wir haben eine signifikant negative Korrelation beobachtet, wenn eine partielle Korrelation zwischen dem Volumen des Gyrus supramarginalis und der expressiven Sprache angewendet wurde, während das Alter und das Gesamthirnvolumen kontrolliert wurden. Dieser Befund bedeutet, dass der Gyrus supramarginalis eine ähnliche Rolle bei der Sprachverarbeitung spielt wie der Gyrus temporalis superior. Der Gyrus fusiformis mit reduziertem Volumen, auch bekannt als Gyrus occipitotemporale, hängt mit Defiziten des Gesamt-IQs und des Arbeitsgedächtnisses zusammen. Ein interessanter Befund ist ein Zusammenhang zwischen einem reduzierten Volumen des Gyrus fusiformis, einer Subregion des Parietallappens und einer Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Verarbeitungsfähigkeiten. Dieser Befund unterstützt unsere Verbindung zwischen reduziertem Parietallappenvolumen und Defiziten in der visuell-räumlichen Verarbeitungsfähigkeit.

Als Teil unserer Untersuchung der Hippocampus-Formation haben wir die drei Hippocampus-Subregionen (Gyrus dentatus, Ammonshorn und Subiculum) untersucht, um ihre Rolle bei den kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten von Down-Syndrom zu verstehen.

Wir haben einen Zusammenhang zwischen einem reduzierten Volumen des Gyrus dentatus und Defiziten in den gesamten Sprachkenntnissen beobachtet. Die Funktion des Gyrus dentatus bei der Produktion des Langzeitgedächtnisses wird durch die Untersuchung einer gestörten Neurogenese beim Fetus mit Down-Syndrom und dem Ts65Dn Down-Syndrom Mausmodell deutlich (Contestabile, Fila et al. 2007). Wir haben einen Zusammenhang zwischen reduziertem Ammonshornvolumen und Defiziten beim Gesamt-IQ gefunden, was die Berichte bestätigt, die auf die Rolle dieser Hippocampus-Subregion bei der Kognition hinweisen (Pang, Kiecker et al. 2018). Reduziertes Subiculum-Volumen ist interessanterweise mit Defiziten beim Gesamt-IQ, dem Arbeitsgedächtnis, der visuell-räumlichen Verarbeitung und den Fähigkeiten zum quantitativen Denken verbunden. Wir vermuten, dass das Subiculum im Vergleich zu anderen Hippocampus-Subregionen eine bedeutende Rolle bei der Kognition und der Gedächtnisverarbeitung bei Down-Syndrom spielt. Das Subiculum spielt eine wesentliche Rolle im Hippocampus-Kreislauf. Dennoch ist wenig über seine Funktion bekannt, obwohl

einige Berichte auf eine wichtige, aber nicht eindeutig definierte Rolle bei der räumlichen Navigation und mnemonischen Verarbeitung hinweisen (O'Mara, Commins et al. 2001).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Diese Studie ist die erste, die die Neuroanatomie und Neuropsychologie des Down-Syndroms im Detail mit hochauflösenden Neuroimaging-Techniken untersucht und bewertet, wobei die Einschränkungen früherer verwandter Studien berücksichtigt werden. Unsere Ergebnisse bestätigen frühere Berichte über Gesamtmuster des Gehirnvolumens bei Personen mit Down-Syndrom und liefern neue Beweise für abnormale Volumina spezifischer regionaler und subregionaler Gehirnvolumina, die mit Sprach- und Gedächtnisdomänen verbunden sind. Die geringe Größe unserer Stichprobe dämpft das Vertrauen in das beobachtete Muster neuroanatomischer Anomalien. Die Schwierigkeit, Kinder und Erwachsene mit Down-Syndrom zu rekrutieren und ihre Familien von der Teilnahme an der Studie zu überzeugen, die Kosten und der Zeitaufwand der radiologischen und psychologischen Untersuchungen begrenzen die Anzahl der eingeschlossenen Probanden. Auch konnten wir keine Kinder unter fünf Jahren bekommen, was nicht an der Seltenheit der Proben liegt. Dennoch reichen die Fähigkeiten der Kinder nicht aus, um die neuropsychologische Untersuchung durchzuführen und auf deren Inhalt zu reagieren. Obwohl das Verständnis der neuropathologischen Natur des Down-Syndroms weiterverfolgt werden sollte, ist das Studium der Beziehung zwischen abnormaler Neuroanatomie und Defiziten im Gedächtnis und in der Sprache von größerer wissenschaftlicher und praktischer Bedeutung. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Gehirne von Personen mit Down-Syndrom ein gut definiertes Muster von Anomalien aufweisen. Die Korrelationsanalyse dieser Studie, die im Abschnitt "Ergebnisse" vorgestellt wird, bietet eine hervorragende Unterstützung für die schlüssigen Ergebnisse. Innerhalb der untersuchten Gruppe von intellektuell behinderten Personen sagt der Grad der globalen Verringerung des Gehirnvolumens das allgemeine Niveau der intellektuellen Leistungsfähigkeit und der Gedächtnisfunktion voraus. Auch eine Abnahme des Parietallappenvolumens kann ein signifikanter Prädiktor für kognitive Behinderungen bei Down-Syndrom sein, insbesondere solche, die mit visuell-räumlichen Verarbeitungsfähigkeiten verbunden sind. In ähnlicher Weise kann eine Abnahme des Temporallappen- und Hippocampusvolumens kognitive Funktionen bei Down-Syndrom signifikant vorhersagen, hauptsächlich solche, die mit Gedächtnis- und Sprachfähigkeiten verbunden sind. Das Volumen des Gyrus parahippocampalis ist bei Down-Syndrom-Teilnehmern im Vergleich zu normalen Kontrollen klein und hängt mit Defiziten in der Arbeitsgedächtnisfunktion zusammen. Die Ergebnisse unserer Studie stehen im Gegensatz zu dem Phänomen der Vergrößerung des Gyrus parahippocampalis, über das zwei Mal von unabhängigen Studien berichtet (Kesslak, Nagata et al. 1994, Raz, Torres et al. 1995), und dessen Spezifität für das Down-Syndrom im Vergleich zum normalen Altern und der Alzheimer-Krankheit. Die Ergebnisse dieser früheren Berichte könnten auf Verzerrungen durch manuelle Messungen von Hirnregionen zurückzuführen sein. Andere neuroanatomische Anomalien könnten aufgrund ihrer Assoziation mit kognitiven Defiziten ebenfalls wichtige Marker sein. Zu diesen Markern gehört der Gyrus temporalis superior, der mit der expressiven Sprache zusammenhängt. Auch Regionen wie der Gyrus angularis, der Gyrus supramarginalis und der Gyrus fusiformis sind interessant, um das Sprachnetzwerk und ihre Assoziation mit Gedächtnisfunktionen zu verstehen. Hippocampus-Subregionen (Gyrus dentatus, Ammonshorn und Subiculum) sind wesentlich, um die Funktionen der Hippocampus-Formation und ihre Assoziation mit der Gedächtnisdomäne zu verstehen. Eine umfassendere

Längsschnittstudie ist erforderlich, um neuroanatomische und Verhaltensänderungen mit zunehmendem Alter zu untersuchen, während interventionelle Rehabilitationsprogramme angewendet werden, um die Auswirkungen dieser Methoden auf die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten oder die Verhinderung eines weiteren Rückgangs im Laufe der Zeit zu beobachten.

Aus praktischer Sicht können diese Daten Bildungspsychologen und Lehrern unschätzbare Informationen für die Entwicklung rational begründeter Interventionen liefern, um Lernschwierigkeiten und soziale Probleme dieser Personen zu verstehen und zu lindern.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abbeduto, L., M. Pavetto, E. Kesin, M. D. Weissman, S. Karadottir, A. O'Brien and S. Cawthon (2001). "The linguistic and cognitive profile of Down syndrome: evidence from a comparison with fragile X syndrome." Downs Syndr Res Pract **7**(1): 9-15.
- Abbeduto, L., S. F. Warren and F. A. Conners (2007). "Language development in Down syndrome: from the prelinguistic period to the acquisition of literacy." Ment Retard Dev Disabil Res Rev **13**(3): 247-261.
- Aktas, M. (2004). "Sprachentwicklungsdiagnostik bei Kindern mit Down-Syndrom: Entwicklung eines diagnostischen Leitfadens zum theoriegeleiteten Einsatz standardisierter Verfahren."
- Alexander, G. E., A. M. Saunders, J. Szczepanik, T. L. Strassburger, P. Pietrini, A. Dani, M. L. Furey, M. J. Mentis, A. D. Roses, S. I. Rapoport and M. B. Schapiro (1997). "Relation of age and apolipoprotein E to cognitive function in Down syndrome adults." Neuroreport **8**(8): 1835-1840.
- Aylward, E. H., R. Habbak, A. C. Warren, M. B. Pulsifer, P. E. Barta, M. Jerram and G. D. J. A. o. n. Pearlson (1997). "Cerebellar volume in adults with Down syndrome." **54**(2): 209-212.
- Aylward, E. H., Q. Li, R. Habbak, A. Warren, M. B. Pulsifer, P. E. Barta, M. Jerram and G. J. P. R. N. Pearlson (1997). "Basal ganglia volume in adults with Down syndrome." **74**(2): 73-82.
- Aylward, E. H., Q. Li, N. A. Honeycutt, A. C. Warren, M. B. Pulsifer, P. E. Barta, M. D. Chan, P. D. Smith, M. Jerram and G. D. J. A. J. o. P. Pearlson (1999). "MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's syndrome with and without dementia." **156**(4): 564-568.
- Ball, M., M. Schapiro and S. J. N. o. D. s. Rapoport (1986). "Neuropathological relationships between Down syndrome and senile dementia Alzheimer type." **45**: 58.
- Becker, L., T. Mito, S. Takashima, K. J. P. i. c. Onodera and b. research (1991). "Growth and development of the brain in Down syndrome." **373**: 133-152.
- Blanken, A. E., S. Hurtz, C. Zarow, K. Biado, H. Honarpisheh, J. Somme, J. Brook, S. Tung, E. Kraft, D. Lo, D. W. Ng, H. V. Vinters and L. G. Apostolova (2017). "Associations between hippocampal morphometry and neuropathologic markers of Alzheimer's disease using 7 T MRI." Neuroimage Clin **15**: 56-61.
- Bush, A. and N. Beal (2004). "Risk Factors for Dementia in People With Down Syndrome: Issues in Assessment and Diagnosis." American Journal on Mental Retardation **109**(2).
- Campbell, L. E., E. Daly, F. Toal, A. Stevens, R. Azuma, A. Karmiloff-Smith, D. G. M. Murphy and K. C. Murphy (2009). "Brain structural differences associated with the behavioural phenotype in children with Williams syndrome." Brain Research **1258**: 96-107.
- Carducci, F., P. Onorati, C. Condoluci, G. Di Gennaro, P. P. Quarato, A. Pierallini, M. Sarà, S. Miano, R. Cornia and G. Albertini (2013). "Whole-brain voxel-based morphometry study of children and adolescents with Down syndrome." Functional neurology **28**(1): 19-28.
- Carducci, F., P. Onorati, C. Condoluci, G. Di Gennaro, P. P. Quarato, A. Pierallini, M. Sarà, S. Miano, R. Cornia and G. J. F. n. Albertini (2013). "Whole-brain voxel-based morphometry study of children and adolescents with Down syndrome." **28**(1): 19.
- Chapman, R. S. and L. J. Hesketh (2000). "Behavioral phenotype of individuals with Down syndrome." Ment Retard Dev Disabil Res Rev **6**(2): 84-95.

Chiang, M.-C., A. L. Reiss, A. D. Lee, U. Bellugi, A. M. Galaburda, J. R. Korenberg, D. L. Mills, A. W. Toga and P. M. Thompson (2007). "3D pattern of brain abnormalities in Williams syndrome visualized using tensor-based morphometry." NeuroImage **36**(4): 1096-1109.

Chow, E. W., R. B. Zipursky, D. J. Mikulis and A. S. J. B. p. Bassett (2002). "Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and 22q11 deletion syndrome." **51**(3): 208-215.

Clark, C. A. C., F. Fernandez, S. Sakhon, G. Spano and J. O. Edgin (2017). "The medial temporal memory system in Down syndrome: Translating animal models of hippocampal compromise." Hippocampus **27**(6): 683-691.

Clibbens, J. (2001). "Signing and lexical development in children with Down syndrome." Down Syndrome Research and Practice **7**(3): 101-105.

Contestabile, A., T. Fila, C. Ceccarelli, P. Bonasoni, L. Bonapace, D. Santini, R. Bartesaghi and E. J. H. Ciani (2007). "Cell cycle alteration and decreased cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus and in the neocortical germinal matrix of fetuses with Down syndrome and in Ts65Dn mice." **17**(8): 665-678.

Cornish, K. M., A. Levitas and V. Sudhalter (2007). "Fragile X syndrome: the journey from genes to behavior." Neurogenetic developmental disorders: manifestation and identification in childhood. MIT Press, Cambridge, MA: 73-103.

Couzens, D., M. Cuskelly and M. Haynes (2011). "Cognitive development and Down syndrome: age-related change on the Stanford-Binet test (fourth edition)." Am J Intellect Dev Disabil **116**(3): 181-204.

Couzens, D., M. Haynes and M. Cuskelly (2012). "Individual and environmental characteristics associated with cognitive development in Down syndrome: a longitudinal study." J Appl Res Intellect Disabil **25**(5): 396-413.

Coyle, J. T., M. Oster-Granite and J. D. J. B. r. b. Gearhart (1986). "The neurobiologic consequences of Down syndrome." **16**(6): 773-787.

Deboer, T., Z. Wu, A. Lee and T. J. Simon (2007). "Hippocampal volume reduction in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome is associated with cognitive impairment." Behav Brain Funct **3**: 54.

Eliez, S., C. M. Blasey, E. J. Schmitt, C. D. White, D. Hu and A. L. Reiss (2001). "Velocardiofacial syndrome: are structural changes in the temporal and mesial temporal regions related to schizophrenia?" Am J Psychiatry **158**(3): 447-453.

Eliez, S., J. E. Schmitt, C. D. White and A. L. J. A. J. o. P. Reiss (2000). "Children and adolescents with velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI study." **157**(3): 409-415.

Evans, D. W. and M. Uljarević (2018). "Parental education accounts for variability in the IQs of probands with Down syndrome: A longitudinal study." Am J Med Genet A **176**(1): 29-33.

Evenhuis, H. M. (1990). "The natural history of dementia in Down's syndrome." Arch Neurol **47**(3): 263-267.

Fidler, D., D. Most and A. Philofsky (2008). "The Down syndrome behavioural phenotype: Taking a developmental approach."

Fischl, B. (2012). "FreeSurfer." Neuroimage **62**(2): 774-781.

Fowler, A. E. (1995). "Language variability in persons with Down syndrome." Down syndrome: Living and learning in the community. New York: Wiley-Liss.

Friederici, A. D. and S. M. Gierhan (2013). "The language network." Curr Opin Neurobiol **23**(2): 250-254.

Galaburda, A. and J. Schmitt (2003). "Neuroanatomical Considerations Specific to the Study of Neurogenetics."

- Gibson, D. (1978). Down's Syndrome: The Psychology of Mongolism, CUP Archive.
- Giencke, S. and L. J. C. Lewandowski (1989). "Anomalous dominance in Down syndrome young adults." **25**(1): 93-102.
- Godfrey, M. and N. R. Lee (2018). "Memory profiles in Down syndrome across development: a review of memory abilities through the lifespan." Journal of Neurodevelopmental Disorders **10**(1): 5.
- Gunbey, H. P., M. C. Bilgici, K. Aslan, A. C. Has, M. G. Ogur, A. Alhan and L. J. E. r. Incesu (2017). "Structural brain alterations of Down's syndrome in early childhood evaluation by DTI and volumetric analyses." **27**(7): 3013-3021.
- Hamner, T., M. D. Udhmani, K. Z. Osipowicz and N. R. J. J. o. t. I. N. S. Lee (2018). "Pediatric brain development in Down syndrome: a field in its infancy." **24**(9): 966-976.
- Hartley, X. Y. J. C. (1981). "Lateralisation of speech stimuli in young Down's syndrome children." **17**(2): 241-248.
- Hartley, X. Y. J. J. o. m. d. r. (1985). "Receptive language processing and ear advantage of Down's syndrome children." **29**: 197-205.
- Haug, H. (1985). Are neurons of the human cerebral cortex really lost during aging? A morphometric examination. Senile dementia of the Alzheimer type, Springer: 150-163.
- Hickok, G. and D. Poeppel (2004). "Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language." Cognition **92**(1-2): 67-99.
- Hoehne, C. (2007). Messungen der regionalen Corpus-callosum-und Hippocampus-Atrophie bei nicht dementen Erwachsenen mit Down-Syndrom, Imu.
- Huddleston, L. B., J. Visootsak and S. L. Sherman (2014). "Cognitive aspects of Fragile X syndrome." Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science **5**(4): 501-508.
- Hyde, L. A. and L. S. J. B. n. Crnic (2001). "Age-related deficits in context discrimination learning in Ts65Dn mice that model Down syndrome and Alzheimer's disease." **115**(6): 1239.
- Ishima, A., T. Kisa, K. Yoshino, S. Takashima and K. Takeshita (1984). "A morphometric CT study of Down's syndrome showing small posterior fossa and calcification of basal ganglia." Neuroradiology **26**(6): 493-498.
- Isaacs, E. B., F. Vargha-Khadem, K. E. Watkins, A. Lucas, M. Mishkin and D. G. Gadian (2003). "Developmental amnesia and its relationship to degree of hippocampal atrophy." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(22): 13060-13063.
- Jarrold, C., A. D. Baddeley and C. Phillips (2007). "Long-Term Memory for Verbal and Visual Information in Down Syndrome and Williams Syndrome: Performance on the Doors and People Test." Cortex **43**(2): 233-247.
- Jarrold, C., L. Nadel and S. Vicari (2008). "Memory and neuropsychology in Down syndrome." Jernigan, T. L. and U. Bellugi (1990). "Anomalous brain morphology on magnetic resonance images in Williams syndrome and Down syndrome." Arch Neurol **47**(5): 529-533.
- Jernigan, T. L., U. Bellugi, E. Sowell, S. Doherty and J. R. Hesselink (1993). "Cerebral morphologic distinctions between Williams and Down syndromes." Arch Neurol **50**(2): 186-191.
- Kates, W. R., M. T. Abrams, W. E. Kaufmann, S. N. Breiter and A. L. J. P. R. N. Reiss (1997). "Reliability and validity of MRI measurement of the amygdala and hippocampus in children with fragile X syndrome." **75**(1): 31-48.
- Kates, W. R., C. P. Burnette, E. W. Jabs, J. Rutberg, A. M. Murphy, M. Grados, M. Geraghty, W. E. Kaufmann and G. D. J. B. P. Pearlson (2001). "Regional cortical white matter reductions in velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI analysis." **49**(8): 677-684.

Kates, W. R., B. S. Folley, D. C. Lanham, G. T. Capone, W. E. J. M. R. Kaufmann and Technique (2002). "Cerebral growth in Fragile X syndrome: review and comparison with Down syndrome." *57*(3): 159-167.

Kates, W. R., W. E. Kaufmann and A. L. Reiss (1997). "Neuroimaging of developmental and genetic disorders." *Child and Adolescent Psychiatric Clinics* *6*(2): 283-304.

Keller, S. S. and N. Roberts (2009). "Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites." *J Anthropol Sci* *87*: 127-151.

Kemper, T. L. (1994). "Neuroanatomical and neuropathological changes during aging and dementia."

Kesslak, J. P., S. F. Nagata, I. Lott and O. Nalcioglu (1994). "Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes in the brains of individuals with Down's syndrome." *Neurology* *44*(6): 1039-1045.

Krasuski, J. S., G. E. Alexander, B. Horwitz, S. I. Rapoport and M. B. J. A. J. o. P. Schapiro (2002). "Relation of medial temporal lobe volumes to age and memory function in nondemented adults with Down's syndrome: implications for the prodromal phase of Alzheimer's disease." *159*(1): 74-81.

Kulaga-Yoskovitz, J., B. C. Bernhardt, S. J. Hong, T. Mansi, K. E. Liang, A. J. van der Kouwe, J. Smallwood, A. Bernasconi and N. Bernasconi (2015). "Multi-contrast submillimetric 3 Tesla hippocampal subfield segmentation protocol and dataset." *Sci Data* *2*: 150059.

Lai, F. and R. S. Williams (1989). "A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome." *Arch Neurol* *46*(8): 849-853.

Lee, N. R., E. I. Adeyemi, A. Lin, L. S. Clasen, F. M. Lalonde, E. Condon, D. I. Driver, P. Shaw, N. Gogtay and A. J. C. c. Raznahan (2015). "Dissociations in cortical morphometry in youth with Down syndrome: evidence for reduced surface area but increased thickness." *26*(7): 2982-2990.

Levman, J., A. MacDonald, N. Baumer, P. MacDonald, N. Stewart, A. Lim, L. Cogger, T. Shiohama and E. J. N. C. Takahashi (2019). "Structural magnetic resonance imaging demonstrates abnormal cortical thickness in Down syndrome: newborns to young adults." *23*: 101874.

Lott, I. T. J. A. o. t. N. Y. A. o. S. (1982). "Down's syndrome, aging, and Alzheimer's disease: a clinical review." *396*(1): 15-27.

Maatta, T., T. Tervo-Maatta, A. Taanila, M. Kaski and M. Iivanainen (2006). "Mental health, behaviour and intellectual abilities of people with Down syndrome." *Downs Syndr Res Pract* *11*(1): 37-43.

Manjón, J. V. and P. Coupé (2016). "volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System." *Frontiers in Neuroinformatics* *10*(30).

Martens, M. A., S. J. Wilson and D. C. Reutens (2008). "Research Review: Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype." *Journal of Child Psychology and Psychiatry* *49*(6): 576-608.

Martin, G. E., J. Klusek, B. Estigarribia and J. E. Roberts (2009). "Language Characteristics of Individuals with Down Syndrome." *Top Lang Disord* *29*(2): 112-132.

McDaniel, M. A. (2005). "Big-brained people are smarter: A meta-analysis of the relationship between in vivo brain volume and intelligence." *Intelligence* *33*(4): 337-346.

Menghini, D., F. Costanzo and S. J. B. g. Vicari (2011). "Relationship between brain and cognitive processes in Down syndrome." *41*(3): 381-393.

Meyer-Lindenberg, A., C. B. Mervis, D. Sarpal, P. Koch, S. Steele, P. Kohn, S. Marengo, C. A. Morris, S. Das and S. J. T. J. o. c. i. Kippenhan (2005). "Functional, structural, and metabolic abnormalities of the hippocampal formation in Williams syndrome." **115**(7): 1888-1895.

Mullins, D., E. Daly, A. Simmons, F. Beacher, C. M. Foy, S. Lovestone, B. Hallahan, K. C. Murphy and D. G. Murphy (2013). "Dementia in Down's syndrome: an MRI comparison with Alzheimer's disease in the general population." J Neurodev Disord **5**(1): 19.

Nadel, L. (1999). "Down syndrome in cognitive neuroscience perspective." Neurodevelopmental disorders: 197-221.

Nagy, Z., K. A. Jobst, M. M. Esiri, J. H. Morris, E. M. King, B. MacDonald, S. Litchfield, L. Barnetson and A. D. Smith (1996). "Hippocampal pathology reflects memory deficit and brain imaging measurements in Alzheimer's disease: clinicopathologic correlations using three sets of pathologic diagnostic criteria." Dementia **7**(2): 76-81.

Nelson, L. D., D. Orme, K. Osann and I. T. Lott (2001). "Neurological changes and emotional functioning in adults with Down Syndrome." J Intellect Disabil Res **45**(Pt 5): 450-456.

O'Mara, S. M., S. Commins, M. Anderson and J. Gigg (2001). "The subiculum: a review of form, physiology and function." Prog Neurobiol **64**(2): 129-155.

Oliver, C. D. (2012). "Down syndrome and language development." Southern Illinois University Carbondale, Illinois.

Pang, C., C. Kiecker, J. O'Brien, W. Noble and R. Chang (2018). "Ammon's Horn 2 (CA2) of the Hippocampus: A Long-Known Region with a New Potential Role in Neurodegeneration." The Neuroscientist **25**: 107385841877874.

Parker, S. E., C. T. Mai, M. A. Canfield, R. Rickard, Y. Wang, R. E. Meyer, P. Anderson, C. A. Mason, J. S. Collins, R. S. Kirby, A. Correa and N. National Birth Defects Prevention (2010). "Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006." Birth Defects Res A Clin Mol Teratol **88**(12): 1008-1016.

Patterson, T., C. M. Rapsey and P. Glue (2013). "Systematic review of cognitive development across childhood in Down syndrome: implications for treatment interventions." Journal of Intellectual Disability Research **57**(4): 306-318.

Pearlson, G. D., S. N. Breiter, E. H. A. PhD, A. C. Warren, M. Grygorcewicz, S. Frangou, P. E. B. M. PhD, M. B. P. J. D. M. PhD and C. Neurology (1998). "MRI brain changes in subjects with Down syndrome with and without dementia." **40**(5): 326-334.

Pearlson, G. D., A. C. Warren, S. E. Starkstein, E. H. Aylward, A. J. Kumar, G. A. Chase and M. F. Folstein (1990). "Brain atrophy in 18 patients with Down syndrome: a CT study." **11**(4): 811-816.

Pennington, B. F., J. Moon, J. Edgin, J. Stedron and L. Nadel (2003). "The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction." Child Dev **74**(1): 75-93.

Pinter, J., W. E. Brown, S. Eliez, J. Schmitt, G. T. Capone and A. J. N. Reiss (2001). "Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: a high-resolution MRI study." **56**(7): 972-974.

Pinter, J. D., S. Eliez, J. E. Schmitt, G. T. Capone and A. L. Reiss (2001). "Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study." Am J Psychiatry **158**(10): 1659-1665.

Posner, M. I. and S. J. T. i. n. Dehaene (1994). "Attentional networks." **17**(2): 75-79.

Pulina, F., R. Vianello and S. Lanfranchi (2019). Chapter Three - Cognitive profiles in individuals with Down syndrome. International Review of Research in Developmental Disabilities. S. Lanfranchi, Academic Press. **56**: 67-92.

Raschle, N., J. Zuk, S. Ortiz-Mantilla, D. D. Sliva, A. Franceschi, P. E. Grant, A. A. Benasich and N. Gaab (2012). "Pediatric neuroimaging in early childhood and infancy: challenges and practical guidelines." Ann N Y Acad Sci **1252**: 43-50.

Rauschecker, J. P. and S. K. Scott (2009). "Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing." Nature neuroscience **12**(6): 718-724.

Raz, N., I. J. Torres, S. D. Briggs, W. D. Spencer, A. E. Thornton, W. J. Loken, F. Gunning, J. McQuain, N. R. Driesen and J. D. J. N. Acker (1995). "Selective neuroanatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: Evidence from MRI morphometry." **45**(2): 356-366.

Raz, N., I. J. Torres, W. D. Spencer and J. D. J. P. Acker (1993). "Pathoclysis in aging human cerebral cortex: Evidence from in vivo MRI morphometry." **21**(2): 151-160.

Raz, N., I. J. Torres, W. D. Spencer, K. White and J. D. J. A. o. N. Acker (1992). "Age-related regional differences in cerebellar vermis observed in vivo." **49**(4): 412-416.

Reiss, A. L., M. A. Eckert, F. E. Rose, A. Karchemskiy, S. Kesler, M. Chang, M. F. Reynolds, H. Kwon and A. J. J. o. N. Galaburda (2004). "An experiment of nature: brain anatomy parallels cognition and behavior in Williams syndrome." **24**(21): 5009-5015.

Reiss, A. L., S. Eliez, J. E. Schmitt, E. Straus, Z. Lai, W. Jones and U. J. J. o. c. n. Bellugi (2000). "IV. Neuroanatomy of Williams syndrome: a high-resolution MRI study." **12**(Supplement 1): 65-73.

Reiss, A. L., J. Lee and L. Freund (1994). "Neuroanatomy of fragile X syndrome: the temporal lobe." Neurology **44**(7): 1317-1324.

Ritchie, S. J., T. Booth, M. d. C. Valdés Hernández, J. Corley, S. M. Maniega, A. J. Gow, N. A. Royle, A. Pattie, S. Karama, J. M. Starr, M. E. Bastin, J. M. Wardlaw and I. J. Deary (2015). "Beyond a bigger brain: Multivariable structural brain imaging and intelligence." Intelligence **51**: 47-56.

Roberts, J. E., J. Price and C. Malkin (2007). "Language and communication development in Down syndrome." Mental retardation and developmental disabilities research reviews **13**(1): 26-35.

Roid, G. H. and M. Pomplun (2012). The stanford-binet intelligence scales, The Guilford Press.

Romano, A., R. Cornia, M. Moraschi, A. Bozzao, L. Chiacchiararelli, V. Coppola, C. Iani, G. Stella, G. Albertini and A. J. J. o. N. Pierallini (2016). "Age-related cortical thickness reduction in non-demented down's syndrome subjects." **26**(1): 95-102.

Ropper, A. H. and R. S. Williams (1980). "Relationship between plaques, tangles, and dementia in Down syndrome." Neurology **30**(6): 639-644.

Sampaio, A., N. Sousa, M. Fernández, C. Vasconcelos, M. E. Shenton and O. F. Gonçalves (2008). "MRI assessment of superior temporal gyrus in Williams syndrome." Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology **21**(3): 150-156.

Sarimski, K. (2014). Entwicklungspsychologie genetischer Syndrome, Hogrefe.

Savage, L. M., R. A. Buzzetti and D. R. Ramirez (2004). "The effects of hippocampal lesions on learning, memory, and reward expectancies." Neurobiol Learn Mem **82**(2): 109-119.

Schapiro, M. B., H. Creasey, M. Schwartz, J. V. Haxby, B. White, A. Moore and S. I. Rapoport (1987). "Quantitative CT analysis of brain morphometry in adult Down's syndrome at different ages." Neurology **37**(8): 1424-1427.

- Schapiro, M. B., J. V. Haxby and C. L. Grady (1992). "Nature of mental retardation and dementia in Down syndrome: study with PET, CT, and neuropsychology." Neurobiol Aging **13**(6): 723-734.
- Scott, S. K. and I. S. Johnsrude (2003). "The neuroanatomical and functional organization of speech perception." Trends Neurosci **26**(2): 100-107.
- Seghier, M. L. (2013). "The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions." The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry **19**(1): 43-61.
- Śmigielska-Kuzia, J., L. Boćkowski, W. Sobaniec, K. Sendrowski, B. Olchowik and M. J. N. i. n. p. Cholewa (2011). "A volumetric magnetic resonance imaging study of brain structures in children with Down syndrome." **45**(4): 363-369.
- Sobin, C., K. Kiley-Brabeck, S. Daniels, J. Khuri, L. Taylor, M. Blundell, K. Anyane-Yeboah and M. Karayiorgou (2005). "NEUROPSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH THE 22Q11 DELETION SYNDROME: A DESCRIPTIVE ANALYSIS." Child Neuropsychology **11**(1): 39-53.
- Spano, M., E. Mercuri, T. Rando, T. Panto, A. Gagliano, S. Henderson and F. Guzzetta (1999). "Motor and perceptual-motor competence in children with Down syndrome: variation in performance with age." Eur J Paediatr Neurol **3**(1): 7-13.
- Squire, L. R. (1992). "Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans." Psychol Rev **99**(2): 195-231.
- Teipel, S. J., G. E. Alexander, M. B. Schapiro, H. J. Möller, S. I. Rapoport and H. J. B. Hampel (2004). "Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry." **127**(4): 811-824.
- Teipel, S. J. and H. Hampel (2006). "Neuroanatomy of Down syndrome in vivo: a model of preclinical Alzheimer's disease." Behavior genetics **36**(3): 405-415.
- Uematsu, A., M. Matsui, C. Tanaka, T. Takahashi, K. Noguchi, M. Suzuki and H. Nishijo (2012). "Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals." PLoS One **7**(10): e46970.
- Vicari, S. (2006). "Motor development and neuropsychological patterns in persons with Down syndrome." Behav Genet **36**(3): 355-364.
- Vogt, B., A. Peters, E. Jones and T. L. Kemper (1991). "Cerebral Cortex: Normal and Altered States of Function
Chapter 12: Down syndrome." (522-546).
- Volman, M. J., J. J. Visser and G. J. Lensvelt-Mulders (2007). "Functional status in 5 to 7-year-old children with Down syndrome in relation to motor ability and performance mental ability." Disabil Rehabil **29**(1): 25-31.
- Wang, P. P. J. M. R. and D. D. R. Reviews (1996). "A neuropsychological profile of Down syndrome: Cognitive skills and brain morphology." **2**(2): 102-108.
- Weis, S., G. Weber, A. Neuhold and A. Rett (1991). "Down syndrome: MR quantification of brain structures and comparison with normal control subjects." AJNR Am J Neuroradiol **12**(6): 1207-1211.
- White, N. S., M. T. Alkire and R. J. J. N. Haier (2003). "A voxel-based morphometric study of nondemented adults with Down Syndrome." **20**(1): 393-403.
- Wisniewski, K. E. (1990). "Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis." Am J Med Genet Suppl **7**: 274-281.

Woodin, M., P. P. Wang, D. Aleman, D. McDonald-McGinn, E. Zackai and E. Moss (2001). "Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion." *Genetics in Medicine* **3**(1): 34-39.

Yang, Y., F. A. Conners and E. C. Merrill (2014). "Visuo-spatial ability in individuals with Down syndrome: is it really a strength?" *Res Dev Disabil* **35**(7): 1473-1500.

Yoon, Y. B., W.-G. Shin, T. Y. Lee, J.-W. Hur, K. I. K. Cho, W. S. Sohn, S.-G. Kim, K.-H. Lee and J. S. Kwon (2017). "Brain Structural Networks Associated with Intelligence and Visuomotor Ability." *Scientific Reports* **7**(1): 2177.

Zellweger, H. (1977). "Down syndrome. In Handbook of Clinical Neurology."

Zevin, J. (2009). Word Recognition. *Encyclopedia of Neuroscience*. L. R. Squire. Oxford, Academic Press: 517-522.

Zigman, W. B. and I. T. Lott (2007). "Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk." *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* **13**(3): 237-246.

Zinkstok, J. and T. van Amelsvoort (2005). "Neuropsychological profile and neuroimaging in patients with 22Q11.2 Deletion Syndrome: a review." *Child Neuropsychol* **11**(1): 21-37.

National Institute of Health (2021), Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). **Down syndrome** URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10247/down-syndrome> [Stand: 20.10.2021].

University of Hertfordshire (2021), Intellectual Disability and Health. **The Genetics of Down's Syndrome** URL: <http://www.intellectualdisability.info/diagnosis/articles/the-genetics-of-downs-syndrome> [Stand: 20.10.2021].

7 EIGENANTEIL AN DATENERHEBUNG UND -AUSWERTUNG UND EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN

Die Rekrutierung der Teilnehmer, die Datenerhebung, die statistische Analyse und die Auswertung der Daten wurden vollständig von mir durchgeführt.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in folgenden Aufsatz vorab publiziert:

- 1- Hamadelseed, O., Elkhidir, I.H. & Skutella, T. Psychosocial Risk Factors for Alzheimer's Disease in Patients with Down Syndrome and Their Association with Brain Changes: A Narrative Review. *Neurol Ther* (2022). <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00361-9>

Bei Publikation 1 handelt es sich um einen Übersichtsartikel, dessen Inhalte in verschiedenen Kapiteln dieser Arbeit kurz aufgenommen werden.

Weitere eigene Veröffentlichungen

- 2- Pereira, H.R., Barzegar, M., Hamadelseed, O. *et al.* 3D surgical planning of pediatric tumors: a review. *Int J CARS* **17**, 805–816 (2022).
<https://doi.org/10.1007/s11548-022-02557-8>

8 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

	Seite:
ABBILDUNG 1a: Ein von der volBrain Hippocampalen Pipeline (HIPS) erstellter Bericht, der die Segmentierung von drei Hippocampus-Unterregionen (CA1-3 (Ammonshorn, CA4-DG (Gyrus Dentatus), Subiculum)) und ihre erwarteten Volumina aus dem Gehirn eines 11-jähriger Junge mit Down-Syndrom	24
ABBILDUNG 1b: Ein von der volBrain Hippocampalen-Pipeline (HIPS) erstellter Bericht, der die Segmentierung von drei Hippocampus-Unterregionen (farbcodiert: CA1-3 (Ammonshorn), CA4-DG (Gyrus Dentatus, Subiculum) und ihre Volumina aus dem Gehirn eines 11- jähriger Junge mit Down-Syndrom. Obere Tafeln von links nach rechts: Schnittebenen (horizontal, quer, sagittal), die verwendet wurden, um die entsprechenden Bilder unten zu erhalten. Mittlere Tafeln linker Hippocampus und seine horizontalen, transversalen und sagittalen Ebenen sind von links nach rechts Untere Platten, Hippocampus rechts und seine Teile, horizontale, transversale und sagittale Ebene von links nach rechts	25
ABBILDUNG 2a: Von der vol2Brain-Pipeline generierter Volumetrie Bericht. Ergebnisse der globalen Gewebeschätzung (GM, MW, IC und CSF) bei einem 11-jährigen Jungen mit Down-Syndrom	26
ABBILDUNG 2b: Von der vol2Brain-Pipeline generierter Volumetrie Bericht. Ergebnisse der Gewebeschätzung der Makrostrukturen (Großhirn, Kleinhirn, Vermis und Hirnstamm) bei einem 11-jährigen Jungen mit Down-Syndrom	27
ABBILDUNG 3: Gesamthirnvolumen von 13 DS-Proben und 12 Kontrollproben	32

ABBILDUNG 4:	Hippocampusvolumen von 13 DS-Proben und 12 Kontrollproben	33
ABBILDUNG 5:	Parietallappenvolumen von 13 DS-Proben und 12 Kontrollproben	33
ABBILDUNG 6:	Temporallappenvolumen von 13 DS-Proben und 12 Kontrollproben	34
ABBILDUNG 7:	Volumen von Gyrus parahippocampalis von 13 DS-Proben	34
	und 12 Kontrollproben	
ABBILDUNG 8:	Volumen von Gyrus temporalis superior von 13 DS-Proben	35
	und 12 kontrollproben	
ABBILDUNG 9:	Sagittal T1/SE-MRT-Ansicht von A) 25-jährigem erwachsenem Mann.....	41
	mit Down-Syndrom, B) 25- jähriger männlicher Kontrollpersonen C) 12-	
	jährigem Mädchen mit DS, D) 12-jähriger weiblicher Kontrollpersonen	
	Zum Vergleich zwischen Down-Syndrom und Kontrollpersonen sowie	
	zwischen Männer und Frauen mit Down-Syndrom	
ABBILDUNG 10:	Sagittal T1/SE-MRT-Ansicht von A) 14 Jahre altem	42
	männlichem Kind mit Down-Syndrom, B) 14 Jahre altem Mädchen	
	mit Down-Syndrom zum Vergleich zwischen Down-Syndrom und	
	Kontrollproben sowie zwischen Männer und Frauen mit Down-	
	Syndrom	
TABELLE 1:	Regionale Hirnvolumina (cm ³) in der DS-Gruppe und der	30
	Kontrollgruppe	
TABELLE 2:	Regionale Hirnvolumina (cm ³) bei Männern und Frauen der	31
	DS-Gruppe und der Kontrollgruppe	
TABELLE 3:	Korrelation zwischen Alter und Gesamtvolumen von Gehirn,	32
	Hippocampus, Parietallappen und Temporallappen für 13	
	Down-Syndrom Teilnehmer unter Verwendung des Spearman-	
	Korrelationstests	

TABELLE 4:	Korrelation zwischen Alter und Gesamtvolumen von Gehirn, Hippocampus, Parietallappen und Temporallappen für 12 Kontroll-Gruppe unter Verwendung des Spearman-Korrelationstests	32
TABELLE 5:	Partielle Korrelation zwischen Alter und Hippocampus, Parietallappen, Temporallappen, Gyrus temporalis superior und Gyrus parahippocampalis für 13 Down-Syndrom Teilnehmer unter Kontrolle des Gesamthirnvolumens (TBV)	35
TABELLE 6:	Sprachtestergebnisse in der DS-Gruppe und der Kontrollgruppe	36
TABELLE 7:	Werte auf der Stanford Binet Intelligence Scale (Fünfte Ausgabe) in der DS-Gruppe und der Kontrollgruppe	36
TABELLE 8:	Schematische Darstellung der Korrelationen zwischen den Volumina der Hirnregionen und den kognitiven und sprachlichen Scores	39
TABELLE 9:	Schematische Darstellung der Korrelationen zwischen den Volumina der Gehirn-Subregionen und den kognitiven und sprachlichen Scores	39
TABELLE 10:	Sprachtestergebnisse bei Männern und Frauen der DS-Gruppe und der Kontrollgruppe	40
TABELLE 11:	Werte auf der Stanford Binet Intelligence Scale (Fünfte Ausgabe) bei Männern und Frauen der DS-Gruppe und der Kontrollgruppe	40

9 ABKÜRZUNGEN

DS	Down-Syndrom (Trisomie 21)
AD	Alzheimer-Krankheit
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
z.B.	zum Beispiel
GM	Graue Materie
FXS	Fragile X-Syndrom
WS	Williams-Syndrom
DLD	Developmental Language Delay
IQ	Intelligenzquotient
SB5	Stanford-Binet Intelligence Scales, Fifth Edition
SD	Standardabweichung
N	Anzahl
df	Freiheitsgrade
F	Häufigkeit
p	Wahrscheinlichkeit
T	Tesla
r	Korrelation
m ³	Kubikmeter
PPVT	Peabody Picture Vocabulary Test
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
TBV	Total Brain Volume
GTS	Gyrus Temporalis Superior
AG	Arbeitsgedächtnis
VRV	Visuell-Räumliche Verarbeitung
Q D	Quantitatives Denken
E S	Expressive Sprache
GA	Gyrus Angularis
GSM	Gyrus Supramarginalis
GF	Gyrus Fusiformis
GD	Gyrus Dentatus

10 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Staatsangehörigkeit: Sudanesisch
Geburtsdatum: 15.02.1989
Geburtsort: Eldamar, Sudan

Studium und Weiterbildung

2006-2014 Medizin-Diplom in Humanmedizin (M.D) mit dem Prädikat Sehr gut abgeschlossen
Studium Humanmedizin an der Universität Khartum - Sudan

Berufserfahrung

01.2015 - 03.2015 Praktikum in der Chirurgie des Eldamer Lehrkrankenhauses
06.2015 - 12.2015 Arbeiten in der Abteilung für Plastische Chirurgie und Urologie im Bahri Lehrkrankenhaus
12.2014 - 12.2015 Praktikum in verschiedene Abteilungen des Eldweam Lehrkrankenhauses
06.2014 - 06.2016 Arbeiten in der HNO-Abteilung des Khartum Krankenhauses
02.2019 Hospitation in der Chirurgische Abteilung des Salems Krankenhauses - Heidelberg
05.2019 Praktikum bei HKF-Zentrum (Internationales Zentrum für Hüft Knie & Fußchirurgie - Atos Klinik – Heidelberg

Ärztliche Beruflaubnisse

2016- heute Permanente Berufserlaubnis - Gesundheitsministerium des Sudan
2020 Deutsche Ärztliche Approbation– Regierungspräsidium Stuttgart - Deutschland

Heidelberg, 15.07.2023

Osama Hassan Hamadelseed Abdualrahman

11 DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität Heidelberg in der Abteilung für Neuroanatomie angefertigt. Herrn **Prof. Thomas Skutella** danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an seiner Abteilung durchzuführen und für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit.

Ermöglicht wurde dieses Forschungsprojekt durch Förderung der **Friedrich-Naumann-Stiftung für die Freiheit** (Stipendiat-Nummer: 8683 / P611, 2021).

Ich spreche den Kindern und Erwachsenen mit DS, ihren Eltern und ihren Bildungseinrichtungen unseren Dank aus.

Ich bedanke mich für die Zusammenarbeit mit dem **Women & Child Mental Health Development Organization** und dem **Aliaa Spezialist Krankenhaus**, Khartoum, Sudan, und für ihre wertvolle Hilfe. Meinen Familien danke ich für ihre herausragende Unterstützung und Geduld während der Datenerhebung und -analyse.

Herrn **Prof. Dr. Markus Hecker** gilt mein Dank für die Unterstützung und Mithilfe.

Vielen Dank an Herr **Rouven Behnisch** für die methodische Unterstützung meiner Arbeit.

Und schließlich möchte ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Neuroanatomie das Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität Heidelberg für die Zusammenarbeit danken.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema (Neuroimaging der neuroanatomischen Veränderungen bei Kindern mit Down-Syndrom und deren Beziehung zu Merkmalen des kognitiven Verhaltensphänotyps) handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt. *
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift

Heidelberg, 15.07.2023