

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller

**Messungen der regionalen Corpus-callosum- und Hippocampus-Atrophie  
bei nicht dementen Erwachsenen mit Down-Syndrom:**

Ein in vivo Modell neokortikaler und allokokortikaler Neurodegeneration in  
präklinischen Stadien der Alzheimer Erkrankung

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

An der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilian-Universität zu München

Vorgelegt von

Christian Höhne

Aus Landshut

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Hampel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. J. Herms Prof. Dr. A. Danek
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Stefan Teipel
Dekan:	Prof. Dr. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	15.11.2007

Die Herausforderung der Arbeit mit behinderten Menschen ist,  
ihnen zur Unabhängigkeit und zur Menschenwürde zu verhelfen.  
*Maria Montessori*

## **1. EINLEITUNG**

<b>1.1. Das Down-Syndrom (DS)</b> .....	<b>7</b>
1.1.1. Die Zytogenetik und Molekulargenetik des Down-Syndroms .....	9
1.1.2. Klinik und Epidemiologie .....	14
<b>1.2. Das Down-Syndrom als Studienmöglichkeit für (Früh-)Veränderungen bei der Alzheimer Krankheit (AD)</b> .....	<b>15</b>
1.2.1. Morphologische und funktionelle Hirnveränderungen beim Down-Syndrom und bei der Alzheimer Erkrankung .....	16
1.2.1.1. Befunde bei jungen und alten Down-Syndrom-Betroffenen und bei Patienten mit einer Alzheimer Erkrankung .....	16
1.2.1.2. Neurodegenerative Veränderungen .....	17
1.2.1.3. Verteilungsmuster Seniler Plaques (SP) und Neurofibrillärer Bündel (NFT) .....	19
1.2.2. Der Hippocampus als Maß für die allokortikale Degeneration .....	20
1.2.3. Topologie des Corpus callosum und dessen Bedeutung für die neokortikale Degeneration .....	22
1.2.3.1. Topologie des Corpus callosum .....	22
1.2.3.2. Corpus-callosum-Atrophie bei der Alzheimer Erkrankung – das Diskonnektionssyndrom .....	23
<b>1.3. Hypothesen und Untersuchungsziele</b> .....	<b>25</b>
1.3.1. Hypothesen .....	25
1.3.2. Untersuchungsziele .....	25
<b>2. METHODEN</b>	
<b>2.1. Patienten und Kontrollpersonen</b> .....	<b>28</b>

<b>2.2.</b>	<b>Untersuchungs- und Vermessungsmethoden.....</b>	<b>32</b>
2.2.1.	Magnetresonanztomographie (MRT) .....	32
2.2.1.1.	Grundlagen .....	32
2.2.1.2.	Untersuchungen .....	37
2.2.2.	Ausmessung des Corpus callosum und des Hippocampus .....	38
2.2.3.	Psychometrische Testverfahren.....	41
<b>2.3.</b>	<b>Statistische Analysen.....</b>	<b>43</b>
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	
<b>3.1.</b>	<b>Gruppenparameter .....</b>	<b>45</b>
<b>3.2.</b>	<b>Reliabilität der Messungen des Corpus callosum und des Hippocampus .....</b>	<b>46</b>
<b>3.3.</b>	<b>Atrophie des Corpus Callosum und der Hippocampusformation .....</b>	<b>46</b>
<b>3.4.</b>	<b>Alterseffekte und regionale Unterschiede im Corpus callosum .....</b>	<b>49</b>
<b>3.5.</b>	<b>Vergleich der Atrophie des Corpus Callosum mit der des Hippocampus .....</b>	<b>55</b>
<b>3.6.</b>	<b>Corpus callosum/Hippocampus und psychometrische Tests .....</b>	<b>56</b>
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	
<b>4.1.</b>	<b>Ergebniszusammenfassung .....</b>	<b>57</b>
<b>4.2.</b>	<b>Die Methodik der Vermessung des Corpus callosum .....</b>	<b>58</b>
<b>4.3.</b>	<b>Entwicklungsbedingte Veränderungen der betroffenen Hirnstrukturen .....</b>	<b>60</b>
<b>4.4.</b>	<b>Veränderungen mit zunehmendem Alter – degenerative Prozesse .....</b>	<b>60</b>

<b>4.5.</b>	<b>Bewertung des Einflusses entwicklungsbedingter und degenerativer Prozesse auf die Ergebnisse .....</b>	<b>63</b>
<b>4.6.</b>	<b>Regionale Verteilung der Atrophie des Corpus callosum und Psychometrie....</b>	<b>65</b>
<b>4.7.</b>	<b>Vergleich des Ausmaßes der Atrophie beteiligter Hirnstrukturen in der Frühphase bei nicht-dementen Down-Syndrom-Betroffenen .....</b>	<b>66</b>
<b>4.8.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>67</b>
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSENDE ÜBERSICHT.....</b>	<b>69</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>70</b>
<b>7.</b>	<b>VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>86</b>
<b>10.</b>	<b>VERÖFFENTLICHUNG .....</b>	<b>87</b>
<b>11.</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>88</b>

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Das Down-Syndrom

Das Down-Syndrom (DS) ist das häufigst auftretende klinische Syndrom geistiger Behinderung, mit einer Inzidenz von ca. einem Fall auf 1000 Lebendgeburten (Adams et al., 1981) und ist für etwa 17% der geistigen Behinderungen verantwortlich (Heller et al., 1969).

Im Jahr 1866 veröffentlichte der Engländer John Langdon Down die erste klinische Beschreibung eines Krankheitsbildes, das nun seinen Namen trägt. Er arbeitete damals als Leiter des "Earlswood Asyl's für Idioten". In seinem Artikel „Observations on an Ethnic Classification of Idiots.“ (Down 1866) hatte er Patienten beschrieben, die alle durch ein ähnlich mongoloides Aussehen auffielen. In Down's Originalarbeit schrieb er diese Veränderungen irrtümlich noch einer Erkrankung der Mutter an Tuberkulose zu.

Erstmals diskutierte Waardenburg 1932 eine chromosomale Veränderung als Ursache des Down-Syndroms. Seine Behauptungen wurden 1959 durch Untersuchungen von Lejeune (Lejeune et al., 1959), die das Auftreten einer Trisomie 21 bei einer Untersuchung von neun Kindern bestätigten, gestützt.

Bereits gut 50 Jahre zuvor gelang Fraser und Mitchel (Fraser et al., 1876) eine neuropathologische Beschreibung des Gehirns bei Down-Syndrom. Sie beschrieben dabei insbesondere die geringe Breite der superior temporalen und inferior frontalen Gyri sowie den möglichen Zusammenhang zwischen Down-Syndrom und klinischer Demenz.

Die Entdeckung, dass das Down-Syndrom aufgrund der ähnlich ablaufenden pathologischen Prozesse Modellcharakter für die Alzheimer Erkrankung (AD) hat, prädestiniert Personen mit Down-Syndrom als Risikogruppe, um die (Früh-)Veränderungen bei der Alzheimer Erkrankung zu untersuchen. Die Beschreibung der Alterungsvorgänge bei nicht-dementen Erwachsenen mit Down-Syndrom bietet eine Möglichkeit, die Effekte der Alzheimer Erkrankung vor dem Einsetzen des dementiellen Syndroms zu studieren.

Die Vorstellung, dass das Down-Syndrom Modellcharakter für die Demenz vom Alzheimer Typ haben könnte, tauchte erstmals 1948 bei Jervis (Jervis, 1948) auf, der die klassischen neuropathologischen Kennzeichen der Alzheimer Erkrankung, nämlich Senile Plaques (SP) und neurofibrilläre Bündel (NFT), bei drei Erwachsenen mit Down-Syndrom beschrieb.

Heute steht fest, dass nahezu alle Personen mit Down-Syndrom, die älter als 40 Jahre sind, neuropathologische Veränderungen aufweisen, die die Kriterien einer Alzheimer Erkrankung erfüllen (Mann et al., 1984; Wisniewski et al., 1985a; Wisniewski et al., 1985b).

Da die Demenz vom Alzheimer Typ heute nicht mehr als ein unvermeidlicher Alterungsprozess begriffen wird, sondern als eine spezifische Erkrankung, werden Anstrengungen unternommen, die Pathogenese der Alzheimer Erkrankung von Alterungsprozessen abzugrenzen und spezifische Therapien zu entwickeln.

Besonders vor dem Hintergrund der stetig steigenden Anzahl älterer Menschen in den Industrienationen erfährt die Beschäftigung mit dem Thema Demenz seit Mitte der 80er Jahre eine steigende Relevanz. So leiden in Deutschland etwa 1,5 Millionen Menschen an einem dementiellen Syndrom, das in der Mehrzahl der Fälle (ca. 70%) durch die Demenz vom Alzheimer Typ verursacht wird (Bickel et al., 1995). Die Zahl der über 80jährigen hat sich seit 1910 verzehnfacht. Durch die steigende Lebenserwartung wird in den nächsten 20 Jahren eine Zunahme der Betroffenen auf über zwei Millionen prognostiziert.

In den USA ist die Demenz vom Alzheimer Typ die vierthäufigste Todesursache und mindestens 2-3% der über 65jährigen sind daran erkrankt. Bei den über 80jährigen, der am schnellsten wachsenden Bevölkerungsschicht, sind 2-3mal so viele betroffen. Die Gruppe der Alzheimer-Erkrankten belegt dort ca. 30-50 % der Pflegeheimbetten und ist somit für einen großen Teil der Aufwendungen der Krankenkassen verantwortlich (Terry RD et al., 1983).



### 1.1.1. Die Zytogenetik und Molekulargenetik des Down-Syndroms

Das Down-Syndrom ist die häufigst auftretende Chromosomenaberration, die für das klinische Syndrom der geistigen Behinderung verantwortlich gemacht wird.

Meistens resultiert es aus einer kompletten Trisomie des Chromosoms 21 durch ein fehlerhaftes Zusammenbleiben (nondisjunction) der Chromosomen während der Gametenbildung (Lejeune et al., 1959). Somit geraten die nicht getrennten Chromosomen in dieselbe Tochterzelle, die nun ein Chromosom zuviel besitzt, während die andere Tochterzelle eines zuwenig aufweist. Nach der Befruchtung entsteht in einem Fall eine Trisomie des betreffenden Chromosoms, im anderen eine Monosomie. Seltener tritt dieses fehlerhafte Zusammenbleiben erst auf, nachdem die Befruchtung abgeschlossen ist, was zu zwei verschiedenen, getrennten Zelllinien im selben Fetus führt (Mosaik).

Einige wenige Fälle resultieren aus einer kompletten oder teilweisen Translokation des Chromosoms 21 auf ein anderes Chromosom. Gewöhnlich ist dabei die D- (Onodera et al., 1997; McKusick et al., 1999; Hattori et al., 2000) oder G- (Epstein et al., 1990; Clark et al., 1993) Gruppe betroffen. Einige Formen des Down-Syndroms bei Translokation zeigen ein familiäres Muster der Vererbung (Williams et al., 1975).

Insgesamt sind jedoch 90-95 % aller Down-Syndrom-Fälle auf eine vollständige Trisomie 21 zurückzuführen, nur 2-4 % resultieren jeweils aus einem Mosaik bzw. aus einer Translokation (Mikkelsen et al., 1977; Hook et al., 1981).

Das Chromosom 21 ist mit seinen 33.8 Millionen Desoxyribonukleinsäure-(DNA-) Basenpaaren das kleinste menschliche Autosom, wobei viele der 225 Gene zur Pathogenese bzw. zum Phänotyp des Down-Syndroms beitragen (Hattori et al., 2000).

Auch ist das Vorhandensein einer kleinen „kritischen Region“ diskutiert worden (Korenberg et al., 1990; Epstein et al., 1993), die für die meisten pathologischen

Veränderungen verantwortlich gemacht werden kann. Der kurze Arm (21p) dieses akrozentrischen Chromosoms besteht aus Genen, die für die ribosomale Ribonukleinsäure (RNA) kodieren, sowie aus einer proximal gelegenen höchst repetitiven DNA-Sequenz. Diese Gene auf 21p scheinen keinen entscheidenden Einfluss auf die normale Entwicklung zu haben, da Duplikationen und Deletionen in dieser Region gewöhnlich nur geringe beobachtbare Auswirkungen auf den Phänotyp haben.

Alle anderen Gene auf Chromosom 21 befinden sich auf dem langen Arm (21q), für den zur Zeit verschiedene Karten erstellt werden (Onodera et al., 1997; Antonarakis et al., 1998; McKusick et al., 1999). Diese Karten sollen dazu dienen, einzelne, individuelle Befunde des Down-Syndroms spezifischen Subregionen des Chromosoms 21 zuzuordnen. Dabei wird DNA von Patienten mit seltenen, segmentalen Duplikationen ( e.g. segmentaler Trisomie) von 21q verwendet und versucht, diese zytogenetische Information mit dem klinischen Bild zu korrelieren (Epstein et al., 1993).

Die entscheidende a priori Annahme hierbei ist, dass der Phänotyp einer Aneuploidie aus einer erhöhten Anzahl von Genkopien des veränderten Chromosoms resultiert, und dass spezifische Ausprägungen des Phänotyps diesem Genungleichgewicht zugewiesen werden können. Dieser „Gen-Dosis-Effekt“, verursacht durch eine Steigerung der Genmenge des triplizierten 21q Abschnittes, ist somit für den Phänotyp bei der Trisomie 21 verantwortlich.

Genau betrachtet sollte eine zusätzliche Kopie eines Chromosoms zu einer 50%igen Zunahme der entsprechenden messenger RNA (mRNA) und dessen Produkten (Proteinen) führen (Amano et al., 2004). Die Konsequenzen dieser Erhöhung korrelieren dann mit der ursprünglichen Funktion dieses Produktes (e.g. als Enzym, intrazelluläres Signalmolekül, Strukturprotein, Oberflächenprotein, etc.). Diese „Gen-Dosis-Effekt“-Theorie wird als Hauptklärung für das Down-Syndrom verwendet, wenn zur Zeit auch

konkurrierende Theorien existieren (Epstein et al., 1995; Pritchard et al., 1999; Shapiro BL, 1999; van Leeuwen et al., 1999).

Bei dem heutigen Stand der Ursachenforschung steht fest, dass nicht nur Veränderungen auf dem Chromosom 21 bei der Ausprägung des Down-Syndroms allein eine entscheidende Rolle spielen, sondern auch Veränderungen auf anderen Chromosomen, sowie Transskriptionsfaktoren oder Protoonkogene (Lubec et al., 2002).

Eines dieser verdreifachten Gene auf 21q ist das „amyloid precursor protein“ (APP), das sich auf dem Abschnitt q21.3-22.05 befindet. Dieses APP-Gen kodiert für ein großes, transmembranöses Protein in Neuronen und Astrozyten. Seine vermutete Funktion ist die Steuerung der Stimulation des Neuritenwachstums, die Synaptogenese, die Modulation der Plastizität der Synapsen, die Regulation der Homöostase und der Zelladhäsion sowie die Neuroprotektion gegen toxischen und oxidativen Stress (Mattson et al., 1993; Mattson et al., 1997).  $\beta$ APP wird als Reaktion auf einen neuronalen Schaden hochreguliert und sezernierte APPs können Neurone gegen Ischämien oder Toxizitäten schützen, indem sie die intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration stabilisieren (s. Abbildung S.13). Genetische Veränderungen (e.g. Trisomie 21) und mit dem Alterungsprozess verbundene Vorgänge im Hirnmetabolismus können die Produktion und Anhäufung  $\text{Ca}^{2+}$ -destabilisierender  $\beta$ -Amylopeptide ( $\text{A}\beta$ ) verursachen und die Freisetzung neuroprotektiver APPs verhindern.

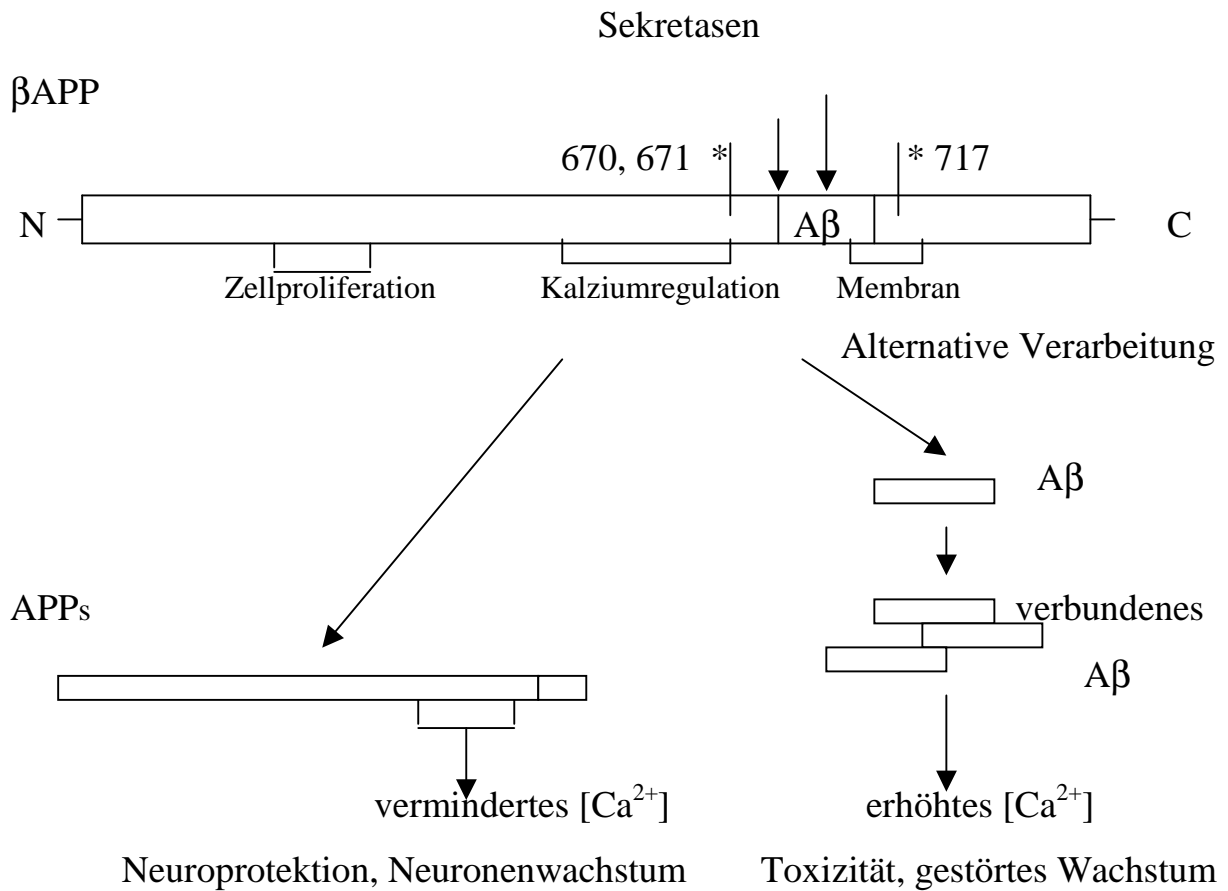
Das erhöhte Anfallen von APP führt zur Ablagerung von Amyloid im Kortex bzw. über dessen Fragmente zu früh auftretenden Formationen von senilen Plaques. Somit ist das vermehrte Auftreten des APP auch für ein frühes Auftreten des dementiellen Syndroms bei Down-Syndrom verantwortlich (Margallo-Lana et al., 2004). Mutationen in diesem APP-Gen sind mit der familiären Alzheimer Erkrankung assoziiert (Clark et al., 1993). Auch andere Genloci, vor allem im Zusammenhang mit der Oxidations-/Antioxidations-

Balance, stehen im Focus der Ursachenforschung beim Down-Syndrom (de Haan et al., 2003).

Der genaue Zusammenhang zwischen dem zusätzlichen Vorhandensein einer Genkopie q21 und der Ausbildung des klinischen Bildes des Down-Syndroms bzw. der Alzheimer Erkrankung ähnlichen Pathologie bleibt aber immer noch Gegenstand weiterer Forschungen und ist noch nicht letztendlich geklärt (Epstein CJ 1990).

Es muss konstatiert werden, dass es keine schlüssige Argumentation dafür gibt, dass ein einzelner Genlocus auf dem Chromosom 21 allein verantwortlich für einen spezifischen Phänotyp dieser Erberkrankung sein soll. Mit Sicherheit wird nur ein multifaktorieller Ansatz der Komplexität dieses Syndroms gerecht.

Abbildung 1:  $\beta$ -APP Stoffwechselfvorgänge



Die Struktur des  $\beta$ -amyloid precursor protein ( $\beta$ APP). Die funktionalen Domänen, Mutationsorte und alternative Verarbeitungswege, die das Überleben der Neurone beeinflussen, ist angezeigt. Die enzymatische Verarbeitung des  $\beta$ APP durch Sekretasen setzt sezernierbare Formen des  $\beta$ APP (APPs) aus der Zelle frei, die mehrere funktionelle Domänen zur Zellproliferation,  $Ca^{2+}$ -Regulation und Neuroprotektion enthalten. Eine alternative Verarbeitung des  $\beta$ APP kann  $\beta$ -Amylopeptide (A $\beta$ ) freisetzen, die potentiell neurotoxische Verbindungen formen können, die die  $Ca^{2+}$  Homöostase stören können und so die Vulnerabilität der Neuronen erhöhen.

\* Mutationsloci der vererbten Alzheimer Erkrankung.

[Nach Mattson et al., 1993]

### 1.1.2. Klinik und Epidemiologie

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 HM, 1990). Das vermehrte Auftreten von Epilepsien (84%) und einem Parkinsnoid (20%) wird von Lai berichtet (Lai et al., 1989). Ropper berichtet von signifikant erhöhtem Auftreten von Depression und Demenz (Ropper et al., 1980). Die Down-Syndrom-Erkrankten fallen weiterhin durch eine Verzögerung und Störung der Sprachentwicklung auf (Chapman et al., 2000).

Ab einem Alter von ca. 40 Jahren erhöht sich der Anteil derer, die einen Prozess kognitiver Einschränkung durchlaufen, ähnlich dem, der bei der Alzheimer Erkrankung 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 et al., 1989; Schapiro MB et al., 1992; Alexander et al., 1997; Nelson et al., 2001).

Klinische Symptome der Demenz beim Down-Syndrom sind: Gedächtnisverlust, Verhaltensänderungen, Sprachschwierigkeiten, neurologische Alterationen und Verminderung kognitiver Kompetenzen (Visser et al., 1997; Holland et al., 1998). Der Anteil an Patienten mit Down-Syndrom, die Symptome einer

Demenz aufweisen, reicht von 5%-10% zwischen 40 und 49jährigen bis hin zu 40%-50% bei über 60jährigen (Evenhuis HM, 1990).

Die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ sicher zu stellen, wird durch die angeborene mentale Retardierung und durch die große Vielfalt der basalen kognitiven Leistungen der Erwachsenen mit Down-Syndrom erschwert.

Postmortem Studien hingegen zeigen, dass nahezu alle Personen mit der Diagnose eines Down-Syndroms ab dem Alter von 40 Jahren das neuropathologische Muster der Alzheimer Krankheit aufweisen (Ropper et al., 1980; Ball et al., 1980).

## 1.2. Das Down-Syndrom als Studienmöglichkeit für (Früh-)Veränderungen bei der Alzheimer Krankheit (AD)

Die verbesserte Behandlung von Herzfehlern und Infektionskrankheiten in der Kinder- und Jugendzeit bei Betroffenen mit Down-Syndrom hat deren Lebenserwartung deutlich erhöht; von ca. neun Jahren zu Anfang des 20. Jahrhunderts auf einen Stand heute bei dem ca. 70% der Betroffenen 50 Jahre oder älter wird (Dupont et al., 1986; Baird et al., 1987).

Diese Entwicklung führt dazu, dass eine immer größere Gruppe von älteren Menschen mit Down-Syndrom vorhanden ist, in der nun die Probleme der vorzeitigen Alterung und Demenz stärker hervortreten. Zusätzlich bietet die Vorhersagbarkeit des Auftretens der Pathologie der Alzheimer Erkrankung bei diesen Betroffenen eine Möglichkeit, die ersten Veränderungen dieser Krankheit zu erforschen, das Fortschreiten zu beobachten und schließlich das Endstadium im Rahmen der Autopsie festzuhalten. Von der verbesserten Behandlung des dementiellen Syndroms profitieren sowohl die an einer Demenz vom Alzheimer Typ Erkrankten als auch die Down-Syndrom-Betroffenen.

### 1.2.1. Morphologische und funktionelle Hirnveränderungen beim Down-Syndrom und bei der Alzheimer Erkrankung

#### 1.2.1.1. Befunde bei jungen und alten Down-Syndrom-Betroffenen und bei Patienten mit einer Alzheimer Erkrankung

Eine Reduktion des Gehirngewichts ist bei den Erwachsenen mit Down-Syndrom ein erster, auffälliger Befund. So zeigt sich in vielen Studien, dass nur ein Anteil von circa 20% der Betroffenen mit Down-Syndrom zwischen 8 und 50 Jahren ein Gehirngewicht über 1200g und gleichzeitig 15% ein Gehirngewicht unter 1000g haben (Benda CE 1960; Solitaire et al., 1967; Whalley et al., 1982; Wisniewski et al., 1985; Mann et al., 1989). Bei der gesunden Normalbevölkerung dieses Altersspektrums hingegen lassen sich nur sehr wenige mit einem Gehirngewicht unter 1200g finden.

Schapiro konnte in einer quantitativen Computertomographie (CT)-Untersuchung eine Vergrößerung des dritten Ventrikels zusammen mit einer Abnahme der grauen und weißen Substanz bei älteren (> 45 Jahre), dementen Betroffenen mit Down-Syndrom im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen mit Down-Syndrom feststellen. Eine cerebrale Atrophie zeigte sich nur bei Untersuchten mit Down-Syndrom, die ein dementielles Syndrom aufwiesen. Ältere Betroffene mit Down-Syndrom mit einer Einschränkung der kognitiven Leistungen allein, ohne klinische Demenz, wiesen im Vergleich zu der jüngeren Down-Syndrom-Gruppe keine signifikante cerebrale Atrophie auf. Er folgerte, dass das Auftreten einer klinischen Demenz bei älteren Untersuchten mit Down-Syndrom von einer cerebralen Atrophie begleitet wird (Schapiro et al., 1989). Studienergebnisse bezüglich der cerebralen Glukoseverwertung und des cerebralen Blutflusses zeigten, proportional zum Gehirnvolumen, Normalwerte bei jungen Betroffenen mit Down-Syndrom, während bei älteren Probanden mit Down-Syndrom die registrierten Parameter abnahmen. Besonders betroffen dabei waren der Temporal- und Parietallappen, vergleichbar mit den



Veränderungen bei der Alzheimer Erkrankung (Schapiro et al., 1987; Pietrini et al., 1997; Teipel et al., 1999). Diese Resultate traten sowohl beim Vergleich mit jüngeren Down-Syndrom-Patienten als auch mit gesunden Probanden des gleichen Alters auf.

#### 1.2.1.2. Neurodegenerative Veränderungen

Größenabnahmen oder Verlust von Neuronen innerhalb bestimmter kortikaler und subkortikaler Strukturen sowie projizierender Faserverbindungen sind die Ursachen der cerebralen Atrophie bei der Alzheimer Erkrankung. Dies betrifft im besonderen die großen Pyramidenzellen der Schichten III und V des cerebralen Kortexes sowie die Pyramidenzellschicht im Hippocampus (Mann et al., 1985; Hof et al., 1990; Mann DM, 1996).

Die ersten pathologischen Veränderungen werden, chronologisch betrachtet, im medialen Temporallappen und besonders im Entorhinalen Kortex und Hippocampus registriert, was zur Atrophie der betroffenen Strukturen führt und im MRT sichtbar gemacht werden kann. Die Verwendung dieses Umstands als Früh-Diagnostikum wird diskutiert. Bei einem Lebensalter von ca. 40 Jahren der Betroffenen werden in einem nächsten Schritt die neokortikalen Assoziationsgebiete beeinträchtigt (Braak et al., 1991; Hof et al., 1995; Jack et al., 1998; Sadowski et al., 1999; Chan et al., 2001; Price et al., 2001; Schott et al., 2003; Lerch et al., 2005). Auch limbische Kerngebiete im Vorderhirn wie der Nucleus basalis (Meynert) sind betroffen (Arendt et al., 1985, Teipel et al., 2005).

Vergleichbare Veränderungen werden von älteren Patienten mit Down-Syndrom berichtet. Die Ergebnisse hierbei zeigen eine verringerte Anzahl pyramidaler und nicht-pyramidaler Nervenzellen im Bereich des Temporallappens,

Hippocampus und des entorhinalen Kortex (Ball et al., 1980; Mann et al., 1987; Hyman et al., 1991).

Bei der Gegenüberstellung der pathologischen Veränderungen beim Down-Syndrom und der Alzheimer Erkrankung muss allerdings bedacht werden, dass Down-Syndrom-Betroffene durch ihre angeborenen Defekte nicht vom gleichen morphologischen Niveau starten wie Alzheimer-Patienten oder die gesunde Normalbevölkerung. Dementsprechend wird gefordert, die älteren Down-Syndrom-Patienten eher mit den jüngeren Down-Syndrom-Patienten zu vergleichen als mit der gesunden Normalbevölkerung, um damit den Einfluss der angeborenen Veränderungen zu kontrollieren. Somit ließen sich die der Alzheimer Erkrankung ähnlichen Veränderungen im späteren Leben besser von den Einflüssen des Gendefektes differenzieren.

Unter Berücksichtigung dieses Umstandes kann nachgewiesen werden, dass sich die qualitativen, pathologischen Veränderungen bei älteren Betroffenen mit Down-Syndrom parallel zu denen bei der Alzheimer Erkrankung entwickeln, wohingegen die quantitativen Messungen in einzelnen Bereichen erhebliche Unterschiede aufweisen. Das Ausmaß des Nervenzellverlustes bzw. die Reduktion des durchschnittlichen Zellvolumens ist in vielen Gehirnregionen beim Down-Syndrom identisch zu dem bei der Alzheimer Krankheit (e.g. Hippocampus); in anderen (e.g. Temporallappen) sind diese Prozesse beim Down-Syndrom deutlich geringer ausgeprägt (Mann et al., 1987).

Die Verluste an Nervenzellen führen auch zu einer Verminderung von Neurotransmittern und Enzymaktivitäten in den betroffenen Systemen bei der Alzheimer Krankheit (Mann et al., 1986). Entsprechend kommt es bei älteren Patienten mit Down-Syndrom zu niedrigen Transmitterniveaus verschiedener neurochemischer Marker (e.g. Noradrenalin, Cholin-Acetyl-Transferase, GABA etc.) (Yates et al., 1981; Mann et al., 1986; Godbridge et al., 1987; Reynolds et al., 1988).

### 1.2.1.3. Verteilungsmuster Seniler Plaques (SP) und Neurofibrillärer Bündel (NFT)

Die Anzahl und Verteilung von Amyloidplaques (SP) sowie die Anzahl und Topographie der kortikalen Neurone mit Neurofibrillären Bündeln (NFT) bilden die Basis für die Diagnose und Differenzierung der Alzheimer Erkrankung zu normalen Alterungsvorgängen (National Institute on Aging, 1983; Wisniewski et al., 1985 c; Khachaturian ZS, 1985).

Eine Analyse von 39 Studien hat ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SP und NFT beim Down-Syndrom bei unter 40jährigen bei 23,3% liegt, dann steil ansteigt, so dass bereits im 4. und 5. Lebensjahrzehnt nahezu alle Down-Syndrom-Betroffenen neuropathologische Läsionen aufweisen, die die pathologischen Kriterien einer Alzheimer Erkrankung erfüllen (Wisniewski et al., 1985b; Mann et al., 1984; Mann et al., 1997). Bei einigen untersuchten Fällen können auch schon ab dem 30. Lebensjahr erhebliche Amyloidablagerungen im cerebralen Kortex auftreten (Rumble et al., 1989; Ikeda et al., 1989).

Die ersten Ablagerungen tauchen beim Down-Syndrom, wie bei der Alzheimer Erkrankung, zuerst in der Schicht II des entorhinalen Kortex auf (Vickers et al., 1992; Hof et al., 1995; Sadowski et al., 1999); etwas später dann in den großen Pyramidenzellen der Schichten III und V neokortikaler Assoziationsgebiete (Rafalowska et al., 1988; Hof et al., 1995; Mann DM, 1996). Hierbei herrschen die NFT eher in den infragranulären Schichten vor, und die SP lassen sich vermehrt in supragranulären Schichten finden. In primär senso-motorischen Rindenfeldern sind diese neurofibrillären Veränderungen demgegenüber kaum anzutreffen.

Der temporale bzw. frontale Kortex beim Down-Syndrom hingegen weist eine höhere Dichte an NFTs auf; SP sind gleichmäßiger über alle betroffenen kortikalen Gebiete verteilt (Hof et al., 1995). Dieses Verteilungsmuster zeigt

sich auch bei der Alzheimer Erkrankung (Hof et al., 1990; Arnold et al., 1992; Mann DM, 1996).

Nicht nur die Topographie sondern auch die Dichte von NFT und SP beim Down-Syndrom entspricht weitgehend der bei der Demenz vom Alzheimer Typ, wenn auch Studien einige wichtige Unterschiede aufzeigen: So ist die Häufigkeit von NFT im temporalen Kortex beim Down-Syndrom gleich der bei der Demenz vom Alzheimer Typ, wohingegen SP deutlich häufiger bei Patienten des gleichen Alters mit einer Alzheimer Erkrankung beobachtet werden. Im Hippocampus hingegen übertrifft die Zahl an SP und NFT beim Down-Syndrom die bei der Alzheimer Erkrankung (Hof et al, 1995).

Auch die Morphologie der NFT und SP beim Down-Syndrom entspricht weitgehend den Untersuchungsbefunden bei der Demenz vom Alzheimer Typ (Mann DM, 1988).

Dieses gehäufte Auftreten von für die Alzheimer Erkrankung charakteristischen Befunden beim Down-Syndrom scheint spezifisch für das Down-Syndrom zu sein, und wird auch nicht bei anderen Bevölkerungsgruppen mit geistiger Behinderung gefunden (Malmud N, 1972).

Nach Zusammenschau dieser Befunde erscheint es somit wahrscheinlich, dass man die neurodegenerativen Veränderungen beim Down-Syndrom als ein Modell verwenden kann, um die bei der Alzheimer Erkrankung typischen Vorgänge zu untersuchen und zu verstehen.

### 1.2.2. Der Hippocampus als Maß für die allokokortikale Degeneration

Eines der ersten klinischen Zeichen bei der Alzheimer Erkrankung stellt die Beeinträchtigung des Gedächtnisses dar. Dieses Symptom verschlechtert sich langsam im Laufe der Zeit und wird von Persönlichkeitsveränderungen, Verlust von Sprachkompetenzen und Affektion des extrapyramidalen, motorischen

Systems begleitet. Die Schwere der Erkrankung wird mit der Hierarchie von pathologischen Vorgängen im entorhinalen Kortex, Hippocampus und Isokortex in Verbindung gebracht. Histopathologische Untersuchungen weisen die Hippocampusformation als eines der ersten und am schwersten betroffenen Gebiete bei der Alzheimer Erkrankung aus. Neurofibrilläre Schäden und der Verlust von Projektionsneuronen, verantwortlich für die afferenten und efferenten Verbindungen der Hippocampusformation, führen sowohl zu einer Diskonnektion der intrahippocampalen Verbindungen als auch zur Isolation des Hippocampus von anderen Anteilen des Gehirns, die für die Gedächtnisleistung verantwortlich sind. Der Nervenzellverlust des Hippocampus ist somit für einen Grossteil des Gedächtnisverlustes bei der Alzheimer Krankheit verantwortlich (Hyman et al., 1984; Bobinski et al., 1996; Nagy et al., 1996).

Diese Hippocampus-Atrophie stellt, der Klinik entsprechend, die morphologische Frühveränderung bei der Demenz vom Alzheimer Typ dar. CT- und MRT-gestützte Studien haben von signifikant reduziertem Volumen des Hippocampus sowie angrenzender Strukturen des medialen Temporallappens mit zunehmendem Alter bei Down-Syndrom berichtet. Diese entsprechen den frühen allokortikalen Veränderungen und dem Gedächtnisverlust bei diesen Patienten (Kesslak et al 1994; Lawlor et al., 2001; Krasuski et al., 2002). Andere Studien hingegen konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Hippocampusvolumen und Alter bei den Untersuchten zeigen (Raz et al, 1995; Aylward et al., 1999).

Die Zunahme des Volumens des III. Ventrikels mit dem Alter bei nicht dementen Down-Syndrom-Patienten ist das beständigste Ergebnis bei Untersuchungen, die sich auf Regionen außerhalb des Temporallappens konzentrieren (Kesslak et al., 1994; Ikeda et l., 2002).

### 1.2.3. Topologie des Corpus callosum und dessen Bedeutung für die neokortikale Degeneration

#### 1.2.3.1. Topologie des Corpus callosum

Eines der Hauptaugenmerke der neurobiologischen Forschung richtet sich darauf, Beziehungen zwischen Strukturen und Funktionen aufzuzeigen.

Um diese Zusammenhänge bezüglich des Corpus callosum, auch „Balken“ genannt, zu erforschen, werden Patienten mit fokalen kortikalen Läsionen untersucht, ebenso wie sogenannte „split-brain“ Patienten, bei denen eine komplette Callosotomie vorgenommen wurde.

Das Corpus callosum, die größte Kommissurenbahn im menschlichen Kortex, verbindet die homologen Teile der Rindengebiete des Endhirns in beiden Richtungen. Von anterior nach posterior wird das Corpus callosum in Rostrum, Genu, Truncus und Splenium eingeteilt (s. Abb. S. 40).

Die Fasern dieser Kommissurenbahn entspringen einer Subgruppe der großen intrakortikal projizierenden Pyramidenzellen, der kortikalen Schichten III und V des Assoziationskortex (Innocenti GM, 1986; Conti et al., 1994).

Postmortem Untersuchungen an Menschen- und Affenhirnen haben gezeigt, dass das Corpus callosum topographisch organisiert ist (Pandya et al., 1971; De Lacoste et al., 1985). So kreuzen die Fasern des superioren Parietallappens, posterioren Temporallappens und des Okzipitalkortex im Splenium, während Fasern des Frontallappens im Rostrum und Genu passieren. Der Truncus enthält Verbindungen der primär sensomotorischen Areale. Die hippocampale Kommissur am Unterrand des Spleniums des Corpus callosum beinhaltet die allokortikalen Anteile des medialen Temporallappens, die somit über keine direkten callosalen Projektionen verfügen (Demeter et al., 1985; Demeter et al., 1988; Gloor et al., 1993).

Auch neuropathologische Untersuchungen bei Patienten zeigen als Folge primär ischämischer Läsionen kortikaler Regionen eine Schädigung der Fasersysteme

des Corpus callosum, deren Verteilung die anterior-posteriore Topographie widerspiegelt (De Lacoste et al., 1985).

Funnell konnte diese funktionalen Zusammenhänge bei einer MRT-Untersuchung eines komplett callosotomierten Patienten, bei dem einige Fasern des rostralen und splenialen Endes erhalten geblieben waren, bestätigen (Funnell et al., 2000).

Intraoperative elektrophysiologische Stimulationen des Corpus callosum bei Patienten mit Epilepsie haben vergleichbare Ergebnisse gebracht: Rostrum, Genu und rostraler Anteil des Truncus projizieren hauptsächlich in den Frontal- und Postero-Temporallappen. Truncus und Splenium entsenden ihre Fasern zu dem Parietal- und Okzipitalkortex (Yu-ling et al., 1991).

#### 1.2.3.2. Corpus-callosum-Atrophie bei der Alzheimer Erkrankung – das Diskonnektionssyndrom

Entsprechend dem neuropathologisch gesicherten Untergang von großen Pyramidenzellen in den Schichten III und V des Assoziationskortex fanden mehrere MRT-Studien eine signifikante Atrophie des Corpus callosum bei Patienten mit einer Alzheimer Erkrankung (Weis et al., 1991; Biegon et al., 1994; Vermersch et al., 1996; Lyoo et al., 1997; Pantel et al., 1998; Yamauchi et al., 2000).

Die geschädigten Neurone, vornehmlich in Schicht III, sind der Ursprung langer, intrakortikaler Verbindungen, die das Corpus callosum in anteriorer-posteriorer Topographie bilden (Conti et al., 1994). Weis konnte zeigen, dass diese, durch Verlust an Nervenzellen verursachte Atrophie des Corpus callosum signifikant altersbedingte Veränderungen bei nicht-dementen, älteren Kontrollpersonen übertrifft (Weis et al., 1991).

Das Diskonnektionssyndrom bei der Demenz vom Alzheimer Typ bezeichnet eine im Krankheitsverlauf weiter fortschreitende Abnahme der verbindenden Faserstränge.

Teipel et al. wiesen dieses Diskonnektionssyndrom bei einer funktionellen Untersuchung mit der Positronenemissions-Tomographie (PET) nach. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass die Atrophie spezifischer Bereiche des Corpus callosum mit der Abnahme des regionalen, kortikalen Metabolismus und neuropsychologischen Einschränkungen korreliert (Teipel et al., 1999; Yamauchi et al. 1993).

Die These, dass die regionale Corpus-callosum-Atrophie als ein indirektes in-vivo-Maß für den neokortikalen Neuronenverlust bei der Alzheimer Erkrankung verwendet werden kann, ist auch aufgrund dieser Ergebnisse propagiert worden. Der Einwand der Kritiker dieser Theorie, dass die Corpus-callosum-Atrophie nicht notwendigerweise einen Neuronenverlust dokumentiert, sondern auch durch die Degeneration der subkortikalen Fasersysteme verursacht werden kann, konnte in weiteren Studien widerlegt werden. So zeigten Teipel und Hampel, dass die regionale Corpus-callosum-Atrophie größtenteils unabhängig von primärer subkortikaler Faserdegeneration stattfindet (Teipel et al., 1998; Hampel et al., 1998).

Das größte Ausmaß der Schädigung des Corpus callosum bei der Alzheimer Erkrankung lässt sich für das Rostrum und Splenium dokumentieren (Teipel et al., 1998; Teipel et al., 1999; Teipel et al., 2002). Andere widersprechen diesen Ergebnissen und berichten von unterschiedlichen regionalen Verteilungen (Weis et al., 1991; Yamauchi et al., 1993; Janowsky et al., 1996).

Als Erklärung dieser Atrophie des Rostrums könnte der Verlust von Nervenzellen des Frontalkortex dienen. Die Degeneration der am stärksten betroffenen Region, des Spleniums, ist möglicherweise durch das bereits beschriebene Absterben von Pyramidenzellen in Schicht III des okzipitalen bzw. parietalen Assoziationskortex bedingt.



### 1.3. Hypothesen und Untersuchungsziele

#### 1.3.1. Hypothesen

Der Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass sich sowohl das Hippocampus-Volumen als auch die Fläche des Corpus callosum bei Erwachsenen mit Down-Syndrom mit zunehmendem Alter vermindert. Dies geschieht aufgrund zugrundeliegender, dem Prodromalstadium der Alzheimer Erkrankung vergleichbarer, neuropathologischer Vorgänge.

Darüber hinaus wird das Ausmaß der altersabhängigen Verminderung der Größe des Hippocampus und des Corpus callosum miteinander verglichen, basierend auf der Vorstellung, dass die Atrophien des Corpus callosum und des Hippocampus neo- und allokortikale, Alzheimer-typische Neuropathologien widerspiegeln.

#### 1.3.2. Untersuchungsziele

Ab einem Lebensalter von ca. 40 Jahren entwickeln Erwachsene mit Down-Syndrom zunehmend ein dementielles Syndrom, bestehend aus Gedächtnisverlust, Verhaltensänderungen, emotionalen Irritationen, Verminderung der Sprachkompetenz und allgemein abnehmender kognitiver Kompetenz, das der Phänomenologie bei der Demenz vom Alzheimer Typ ähnelt.

In analytischen Untersuchungen erfüllen Gehirnbefunde bei älteren Personen mit Down-Syndrom nahezu immer die neuropathologischen Kriterien einer Alzheimer Erkrankung. Wie bei der Alzheimer Erkrankung sind auch beim Down-Syndrom selektiv spezifische kortikale Regionen und Neuronenpopulationen von der neurodegenerativen Verteilung betroffen.

Somit hat das Down-Syndrom Modellcharakter, um die Frühveränderungen bei der Demenz vom Alzheimer Typ zu studieren.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die Ausprägung neokortikaler, neuronaler Veränderungen in der Prädemenz-Phase des Down-Syndroms den bekannten Hippocampus Veränderungen vergleichbar ist, und sich somit neokortikale Degeneration, repräsentiert durch die Atrophie des Corpus callosum, in klinisch prädementiellen Stadien Erwachsener mit Down-Syndrom findet. Dazu wurden folgende Untersuchungsziele formuliert:

1. Verwendung zuverlässiger und reproduzierbarer Methoden zur Bestimmung des Volumens der linken und rechten hippocampalen Formation aus volumetrischen MRT-Sequenzen.
2. Verwendung zuverlässiger und reproduzierbarer Methoden zur Berechnung regionaler Flächen des Corpus callosum aus volumetrischen MRT-Sequenzen.
3. Ausmessung der Atrophie der Hippocampus-Formation bei jungen im Vergleich zu Ergebnissen bei alten, nicht-dementen Down-Syndrom-Betroffenen und ein Vergleich der Down-Syndrom-Betroffenen mit gesunden Kontrollen.
4. Bestimmung der regionenspezifischen Atrophie des Corpus callosum bei alten und jungen, nicht-dementen Down-Syndrom-Betroffenen. Vergleich der Atrophie bei Down-Syndrom-Betroffenen mit gesunden Kontrollpersonen.
5. Vergleich des Ausmaßes der Atrophie zwischen Hippocampus und Corpus callosum.

6. Bestimmung der Korrelation zwischen der regionenspezifischen Atrophie des Corpus callosum und neuropsychologischen Testergebnissen.

Das Erreichen dieser Untersuchungsziele würde es ermöglichen, die Atrophie des Corpus callosum beim Down-Syndrom als indirektes Maß für die Degeneration intra- und interhemisphärisch projizierender, kortikal efferenter Pyramidenzellen zu etablieren. Bei der Alzheimer Erkrankung ist die Atrophie des Corpus callosum als etabliertes Messinstrument in der Literatur beschrieben. Es ist festzustellen, ob die neokortikalen Degenerationen bei nicht-dementen Erwachsenen mit Down-Syndrom die allokortikalen Degenerationen in der prädemtiellen Phase des Down-Syndroms begleiten. Außerdem könnte eine Aussage über das Ausmass der prädemtiellen Schädigung des Hippocampus und Corpus callosum getroffen werden.

Aufgrund der Topologie des Corpus callosum kann über eine eventuell regional akzentuierte Degeneration eine Aussage über den Ursprung der Schädigung und damit über die beteiligten neokortikalen Anteile in der prädemtiellen Phase des Down-Syndroms gemacht werden.

Dies wäre wichtig, da ein verlässlicher, struktureller in-vivio Parameter für das Fortschreiten der neokortikalen Degeneration beim Down-Syndrom fehlt, und man somit auch ein potentes Werkzeug an der Hand hätte, die Frühveränderungen oder eventuellen Therapieerfolge nicht nur beim Down-Syndrom sondern auch bei Alzheimer Erkrankung zu dokumentieren und zu verfolgen. Die Veränderungen des Corpus callosum mit dem Alter bei Erwachsenen mit Down-Syndrom sind bis jetzt noch nicht untersucht worden.

Eine Übertragung der hierbei gefundenen Resultate auf das Frühstadium der Demenz vom Alzheimer Typ ist aufgrund des Modellcharakters des Down-Syndroms teilweise möglich.

## 2. METHODEN

### 2.1. Patienten und Kontrollpersonen

Die Patienten und Kontrollpersonen dieser Arbeit wurden am „National Institute on Aging“ in Bethesda, USA rekrutiert. Sie nahmen an einer Longitudinalstudie zum Thema Down-Syndrom und Demenz teil. Die Teilnehmer meldeten sich entweder freiwillig, wurden von ihrem behandelnden Arzt rekrutiert oder wurden von ihren Familien an die Untersucher verwiesen. Die MRT-Untersuchungen und psychologischen Tests wurden ebendort auf Englisch durchgeführt.

Es wurden insgesamt 34 Patienten mit durch Karyogramm gesicherter Trisomie 21 und 31 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Alle Personen unterzogen sich MRT-Untersuchungen. Die Altersverteilung in der Down-Syndrom- (Mittelwert=41,6 Jahre, Standardabweichung (SD)=9.1) und Kontrollgruppe (Mittelwert=41,8 Jahre, SD=10,8) war vergleichbar ( $t=0,08$ ,  $df=63$ ,  $p=0.94$ ). Beide Gruppen unterschieden sich auch nicht bezüglich der Geschlechtsverteilung: Jeweils 17 Frauen und Männer in der Down-Syndrom-Gruppe, und 14 Frauen und 17 Männer in der Vergleichsgruppe ( $\chi^2=0,15$ ,  $p=0,70$ ).

Um den Effekt des Alters auf die Volumina des Corpus callosum und Hippocampus zu vergleichen, wurden die Down-Syndrom-Betroffenen in eine jüngere (<40 Jahre, Anzahl(N)=19, 9 Frauen und 10 Männer, Mittelwert des Alters=34,9 Jahre, SD=4,0) und in eine ältere Gruppe (>40 Jahre, N=15, 8 Frauen und 7 Männer, Mittelwert des Alters=50,2 Jahre, SD=5,8) unterteilt. Beide Gruppen wurden bezüglich der Geschlechtsverteilung und des gesamten intracranialen Volumens untersucht. Wie erwartet unterschieden sich beide Gruppen bezüglich der Altersverteilung.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Down-Syndrom-Betroffenen (gesamt) und Kontrollen

Untersuchte Gruppe (N)	Altersbereich in Jahren	Mittelwert (in Jahren) und SD* der Altersverteilung	f/m**
Kontrollen (31)	26,2 – 64,5	41,8      SD=10,8	14/17
Down-Syndrom (34)	25,3 – 62,5	41,6      SD=9,1	17/17

\* Standardabweichung (SD)

\*\* Zahl der weiblichen (f) und männlichen (m) Personen

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der Down-Syndrom-Subgruppen

Untersuchte Gruppe	Anzahl (N)	Mittelwert (in Jahren) und SD* der Altersverteilung	f/m **
Down-Syndrom, junge <40 Jahre	19	34,9      SD=4,0	9/10
Down-Syndrom, alte >40 Jahre	15	50,2      SD=5,8	8/7

\* Standardabweichung (SD)

\*\* Zahl der weiblichen (f) und männlichen (m) Personen

Die globalen kognitiven Fähigkeiten wurden durch den überarbeiteten „Peabody Picture Vocabulary Test“ (Dunn et al., 1981) geschätzt. Das mittlere Testalter in dem „Peabody Picture Vocabulary Test“ war 6,4 Jahre (SD=3,0) bei der jüngeren und 4,2 Jahre (SD=2,7) bei der älteren Down-Syndrom-Gruppe.

Die Patienten und die Kontrollen wurden gemäß publizierter Kriterien (Duara et al., 1983) untersucht. Unter anderem umfasste diese Untersuchung die Aufnahme der medizinischen Anamnese, eine genaue körperliche Untersuchung, eine differenzierte Laborkontrolle, eine Echokardiographie-Untersuchung, eine Überprüfung der Lungenfunktion und eine Röntgenuntersuchung der Brust (posteriore – anteriore und laterale Aufnahmen). Die Untersuchung umfasste weitere Untersuchungen zum Ausschluss extrapyramidalen Krankheiten (Kaye et al., 1988), wobei 20 Zeichen einer extrapyramidalen Schädigung mit einem Punktescore von 0 bis 2 bewertet wurden, und bei allen Personen wurde einen Hachinski-Ischämie-Score <5 (Hachinski et al., 1975) erhoben. Der Hachinski-Ischämie-Score ist ein Summenscore zusammengesetzt aus einzelnen Risikofaktoren oder präklinischen Symptomen für eine zerebrale Ischämie (z.B. fokale, neurologische Symptome, Hypertension oder Schlaganfälle in der Anamnese, plötzlicher Beginn usw.), die mit Wertigkeiten zwischen eins und zwei versehen sind.

Bei keinem Untersuchten fand sich ein Hirntrauma, Vergiftung, Diabetes oder Drogen- bzw. Alkoholmissbrauch in der Anamnese. Bei vier Patienten mit Down-Syndrom wurde die Diagnose einer psychiatrischen Störung gestellt; zwei hatten eine Zwangsstörung und zwei weitere hatten eine nicht näher spezifizierte psychotische Störung.

12 Down-Syndrom-Patienten litten unter Hypothyreodismus, der jeweils mit Levothyroxin behandelt wurde. Alle 12 Patienten wiesen somit normale Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH)- Werte auf. Die Urinanalyse ergab bei allen Untersuchten unauffällige Befunde. Eine zum Ausschluss sekundärer

Demenzursachen durchgeführte Routinelaboruntersuchung erbrachte bezüglich der Serumelektrolyt-, Blutzucker-, Lipid-, Folatspiegel-, Vitamin B12- und Rheumafaktor-Level Normalwerte. Die Funktionstests der Leber (Lebertransaminasen), Niere (Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure) und Schilddrüse blieben unauffällig, ebenso wie die HIV1- und HIV2-Antikörpersuchtests und die Lues-Serologie.

Mehrere Patienten mit Down-Syndrom wiesen funktionelle Herzgeräusche auf. Diejenigen Patienten, die nicht schon zuvor bezüglich einer Herzklappenerkrankung untersucht worden waren, unterzogen sich im Rahmen unserer Studie einer Echokardiographie-Kontrolle. Eine klinische MRT-Screening-Untersuchung, die unabhängig von den volumetrischen Messungen vorgenommen wurde, ergab keinen Anhalt für einen Schlaganfall, Tumor oder Raumforderung bei den Teilnehmern.

Patienten mit klinischer Demenz wurden aus der Studie ausgeschlossen. Das Vorhandensein einer Demenz wurde anhand der DSM-IV-Kriterien überprüft, das einen erworbenen, fortschreitenden Verlust kognitiver Fähigkeiten beschreibt, wie etwa die Einbuße von Fertigkeiten im Alltag oder Berufsleben, Gedächtnisminderung, Sprachverlust, verminderte Auffassungsgabe und Persönlichkeitsänderung. Die Diagnose wurden anhand von Interviews mit Sorgeberechtigten, durch in klinische Untersuchungen erhobene Befunde und durch Testung mit standardisierten Kriterien (Schapiro et al., 1987) gestellt. Dies geschah unabhängig von den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests und MRT-Untersuchungen. Die abschließende Diagnose wurde in einer Konferenz durch ein Team von Neurologen, Psychiatern und in der Diagnose einer Demenz bei Down-Syndrom erfahrenen Neuropsychologen diskutiert und nur einstimmig festgelegt.

Nachdem die Durchführung, Ziele und Methodik unserer Studie jedem Studienteilnehmer und allen Kontrollpersonen oder dem gesetzlichen Vormund erklärt worden waren, unterzeichneten die Beteiligten eine

Einverständniserklärung, an der Studie teilnehmen zu wollen. Die Zustimmung der lokalen Ethikkommission für die Studie lag vor.

## 2.2. Untersuchungs- und Vermessungs-Methoden

### 2.2.1. Magnetresonanztomographie(MRT)

#### 2.2.1.1. Grundlagen

Das Phänomen der Magnetresonanz, 1946 von Bloch und Purcell entdeckt und 1952 mit dem Nobelpreis honoriert, diente zwischen 1950 und 1970 dazu, Molekularanalysen in der Chemie und Biochemie vorzunehmen. Erst seit 1980 wird diese Methode dazu verwendet, Aufnahmen des menschlichen Körpers zu erstellen. Edelstein benötigte damals allerdings zur Wiedergabe einer einzelnen Schicht circa 5 Minuten. Diese Zeit konnte in den folgenden Jahren bis auf wenige Sekunden verkürzt werden. Der Einsatz der Magnetresonanztomographie ermöglicht gegenwärtig die Darstellung zerebraler Strukturen in vivo in einer sonst nicht erreichbaren Auflösung und Kontrastierung.

Das Prinzip der MRT beruht darauf, dass das menschliche Gewebe zum größten Teil aus Wasser, Proteinen und Lipiden besteht, die eine große Anzahl an Wasserstoffatomen enthalten, deren Kerne aus einem Proton, einem positiv geladenen Elementarteilchen, bestehen. Atomkerne mit ungeraden Nukleonenzahlen (Protonen + Neutronen) haben einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin. Mit den Protonen rotieren ihre elektrischen Ladungen und erzeugen somit ein eigenes Magnetfeld. Jeder Kern ist somit ein kleiner magnetischer Dipol.

Im menschlichen Gewebe haben zum Beispiel außer Wasserstoff (H) auch noch Kohlenstoff (C), Natrium (Na), Phosphor (P) und Fluor (F) eine ungerade Nukleonenzahl. Zur Bildgebung in der MRT werden allerdings nur die Wasserstoffatome genutzt.



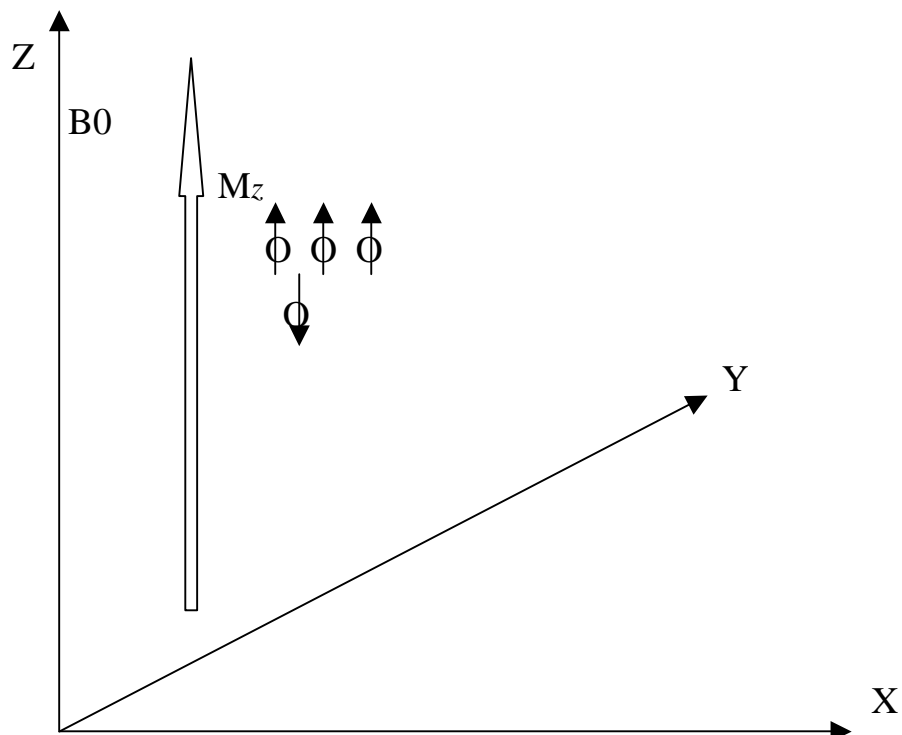
Ohne ein starkes, externes Magnetfeld sind diese magnetischen Dipole nur geringfügig im Erdmagnetfeld ausgerichtet, und erst mit dem Zuschalten eines starken externen Magnetfeldes richten sie sich entlang der Feldrichtung aus. Bei diesem äußeren Magnetfeld, das von den gängigen Kernspintomographen erzeugt wird, werden Magnetwirkungen benötigt, die circa 10000 mal stärker sind als die des Erdmagnetfeldes.

Entlang der Feldlinien dieses Magnetfeldes richten sich die magnetischen Dipolmomente der Wasserstoffatome aus. Da die Wasserstoffatome einen Spin besitzen und sich annähernd wie ein sich drehender Kreisel verhalten, geschieht dabei folgendes:

Die Kreisel reagieren mit einer Einstellungs- oder Präzessionsbewegung auf das Anlegen des äußeren Magnetfeldes. Diese Präzessionsbewegung vollzieht sich mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz ( $\omega_0$ ). Auf dieser Larmorfrequenz beruht die MRT-Bildgebung. Sie ist proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes ( $B_0$ ) ( $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$  mit  $\gamma$  = Konstante für das gyromagnetische Verhältnis, in diesem Fall 42,58 MHz/T für Protonen).

Die Orientierung der Dipolmomente kann dabei parallel oder antiparallel zur Feldrichtung des angelegten Magnetfeldes sein. Da allerdings die parallele Ausrichtung den energetisch günstigeren Zustand darstellt, verläuft der Summenvektor der ausgerichteten Dipolmomente, der netto Magnetisierungsvektor (M-Vektor), in paralleler Ausrichtung zum statischen Magnetfeld, in z-Richtung (s. Abbildung 2, S.34).

Abbildung 2: Ebenen im MRT und Orientierung des Magnetfeldes  $B_0$



Die Z-Achse repräsentiert die Ausrichtung des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  und steht senkrecht auf der XY-Ebene. Durch das angelegte Magnetfeld richten sich die Magnetvektoren der Einzelspins aus und addieren sich zur Längsmagnetisierung  $M_z$ .

Durch Einstrahlen von elektrischen Hochfrequenzwellen zwischen 15 und 80 MHz (Radiowellen) in dieses System wird wieder Energie eingebracht, so dass die Spins und mit ihnen die Längsmagnetisierung aus der Z-Richtung herausgekippt werden. Die Resonanzbedingung ist, dass die Frequenz dabei genau der Larmorfrequenz des Systems entspricht.

Beim Einschalten der Hochfrequenzenergie wird diese von den Protonen aufgenommen und mit einer Richtungsänderung beantwortet: Der M-Vektor wird unter Aufnahme von Energie aus seiner parallelen Richtung ausgelenkt. Die Longitudinalmagnetisierung (entlang des Magnetfeldes) nimmt ab, die Transversalmagnetisierung zu. Das Spin-System wird angeregt.

Mit einem Hochfrequenzimpuls der richtigen Leistung und Dauer kann eine Auslenkung um genau  $90^\circ$  in die XY-Ebene erreicht werden ( $90^\circ$ -Impuls). Durch das angelegte Magnetfeld kreisen die Spins und mit ihnen der magnetische Summenvektor ( $M_{xy}$ ) nun in der XY-Ebene, was in der Empfangsspule das MR-Signal erzeugt und mit Verstärkern und Computern zur Bildgebung weiterverarbeitet wird.

Nach Beendigung des Hochfrequenz-Impulses klappen die Kernspins der Protonen in ihre Ausgangslage zurück, die Netto-Magnetisierung richtet sich wieder parallel aus (Kern-Relaxation). Die Longitudinalmagnetisierung nimmt wieder zu, wobei die durch diesen Vorgang abgegebene Energie mit Hilfe einer Empfängerspule (Antenne) aufgefangen werden kann.

Die Ortskodierung dieser empfangenen Signale geschieht über Gradientenfelder. Der zeitliche Verlauf der Signalintensität wird durch die T1-( $\cong$ Spingitter-) und T2-( $\cong$ Spin-Spin)-Relaxationszeiten bestimmt. Die T1-Relaxationszeit, oder auch Spin-Gitter-Relaxationszeit, ist die Zeitkonstante nach der der M-Vektor zu seinem Ursprungswert in der z-Richtung zurückkehrt. Sie beträgt 300-2000ms.

Nach Abschalten des Radiofrequenzimpulses nimmt auch die Transversalmagnetisierung wieder ab. Die T2-Zeit, bzw. Spin-Spin-Relaxationszeit, bezeichnet die Zeitkonstante nach der das Signal in der XY-Ebene zerfällt. Sie ist 30-150 ms lang.

Der Einfluss der einen oder der anderen Konstante kann durch unterschiedliche Messsequenzen genutzt werden. So werden zur Bilderzeugung bestimmte Hochfrequenz-Impulse wiederholt, wobei die Zeit zwischen zwei Auslenkimpulsen als Repetitionszeit (TR time to repeat) bezeichnet wird. TR und die Echozeit TE, die Zeit zwischen Auslenkimpuls und Signalmessung (TE time to echo) können unterschiedlich gewählt werden, um das errechnete Bild mehr T1- oder T2- gewichtet erscheinen zu lassen. Unterschiedliche Gewebetypen können so durch ihre spezifische Protonendichte und durch die spezifischen T1- und T2-Zeitkonstanten voneinander differenziert werden.

Dabei sorgt eine kurze Repetitionszeit (unter ca. 600ms) dafür, dass der Bildkontrast wesentlich von T1 beeinflusst wird. Ein solches Bild enthält relativ viel T1-Information und wird T1-gewichtet genannt. Wird die Repetitionszeit lange gewählt (größer als ca. 1500ms), haben auch die Gewebe mit einem relativ langem T1 Zeit zu relaxieren; alle Gewebe geben dann ein relativ ähnliches Signal ab.

Die Echozeit (TE) bestimmt den Einfluss von T2 auf den Bildkontrast. Wird TE hoch gewählt (größer als ca. 60ms), manifestieren sich die Unterschiede zwischen den einzelnen Geweben deutlich; das Bild ist dann T2-gewichtet.

Tabelle 3: Synopsis der Signalintensitäten in T1/T2 gewichteten Bildern der Hirnstrukturen

Gewebe	T1-gewichtetes Bild	T2-gewichtetes Bild
Liquor cerebrospinalis	dunkel	sehr hell
weiße Substanz	hell	leicht dunkel
graue Substanz	leicht dunkel	leicht hell
blander Infarkt	dunkel	hell
Ödem	dunkel	hell
Verkalkung	intermediär/hell	intermediär/dunkel

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Vorteile der T1-gewichteten Aufnahmen in einer guten Abgrenzung zwischen grauer und weißer Substanz und Darstellung morphologischer Veränderungen beruhen. Außerdem ermöglichen sie die Beurteilung der kortikalen Atrophie.

T2-gewichtete Bilder hingegen zeigen sich hochsensitiv für Veränderungen im subkortikalen Marklager und bieten die beste Eignung zur Darstellung ischämischer Veränderungen und Ödeme.

#### 2.2.1.2. Untersuchungen

Alle Probanden wurden mit einem 0,5 Tesla(T)-Scanner (Picker Instruments, Cleveland) und einem 1,5 T-Scanner (General Electric Signa II, Milwaukee) untersucht. Zur Bestimmung des intracraniellen Volumens wurden zusammenhängende, 6 mm-dicke coronare Schichten (TR/TE= 2000/20 ms, Auslenkwinkel= 45°, Sichtfeld= 25 cm, Matrix= 256x160) gemessen, die man durch senkrechte Projektion zur inferioren Orbitomeatallinie auf dem 0,5 T-Scanner erhielt.

Zur Messung des Volumens des Hippocampus wurde eine schräge, T1-gewichtete Sequenz (15 Schichten, Schichtdicke=5mm, TR/TE= 530/20 ms, Auslenkwinkel= 90°, Sichtfeld= 16 cm, Matrix= 256x256) angefertigt. Diese Bilder wurden senkrecht zum Sulcus lateralis Sylvii, der durch sagittale Scout-Schichten ermittelt wurde, auf dem 1,5 T-Scanner gefahren und stellten den Temporallappen von seinem anterioren Pol bis zum Sulcus lateralis dar. Da mehrere Down-Syndrom-Patienten nicht die komplette MRT-Prozedur im wachen Zustand durchlaufen konnten, wurden sie, unter Aufsicht eines Anästhesisten, intravenös sediert.

Zur Vermessung der Flächen des Corpus callosum wurden volumetrische, T1-gewichtete Scans (sagittale Ausrichtung, Schichtdicke= 2mm, Auflösung in der Ebene 1mmx1mm, TR/TE= 20/6ms, Auslenkwinkel=45°) bei 17 Down-Syndrom-Patienten und 17 Kontrollen auf dem 0,5 T-Scanner, bei 17 Down-Syndrom-Patienten und 14 Kontrollpersonen auf dem 1,5 T-Scanner (coronare Ausrichtung, Schichtdicke= 2mm, Auflösung in der Ebene= 0,94mmx0,94mm)

erstellt. Diese Sequenzen wurden anschließend durch trilineare Interpolation ebenfalls in die sagittale Ebene transformiert.

### 2.2.2. Ausmessung des Corpus callosum und des Hippocampus

Ein gegen die Diagnose des Probanden verblindeter Untersucher bestimmte an einer Silicon Graphics Workstation (Silicon Graphics, Palo Alto, California) unter Verwendung des Bildbearbeitungsprogramms ANALYZE (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, Minnesota) die Gesamtfläche des Corpus callosum, sowie dessen fünf Subregionen in der midsagittalen Schicht der dreidimensionalen T1-gewichteten MRT-Sequenz (s. Abbildung 3, S.40). Der erste und wichtigste Schritt dabei ist die Auswahl derjenigen Schicht, die am besten die midsagittale Einstellung enthält. Die entsprechende Schicht wird durch anatomische, hierarchisch gestaffelte Landmarken ausgesucht. Als erstes wird hierbei die Schicht um den Interhemisphärenspalt ausgesucht, die den geringsten Anschnitt an kortikaler Substanz aufweist. Sollte danach noch mehr als eine Schicht in der Auswahl verbleiben, was selten geschieht, dann wird diejenige Schicht gewählt, die den geringsten Anschnitt des Thalamus aufweist. Ist anhand dieses Kriteriums immer noch keine eindeutige Auswahl zu treffen, so entscheidet man sich schließlich für die Schicht, die den Aquäduktus cerebri am weitesten offen zeigt (Hampel et al., 1998). Nach Durchlaufen dieser Prozedur war immer eine eindeutige Auswahl der am meisten midsagittal gelegenen Schicht möglich.

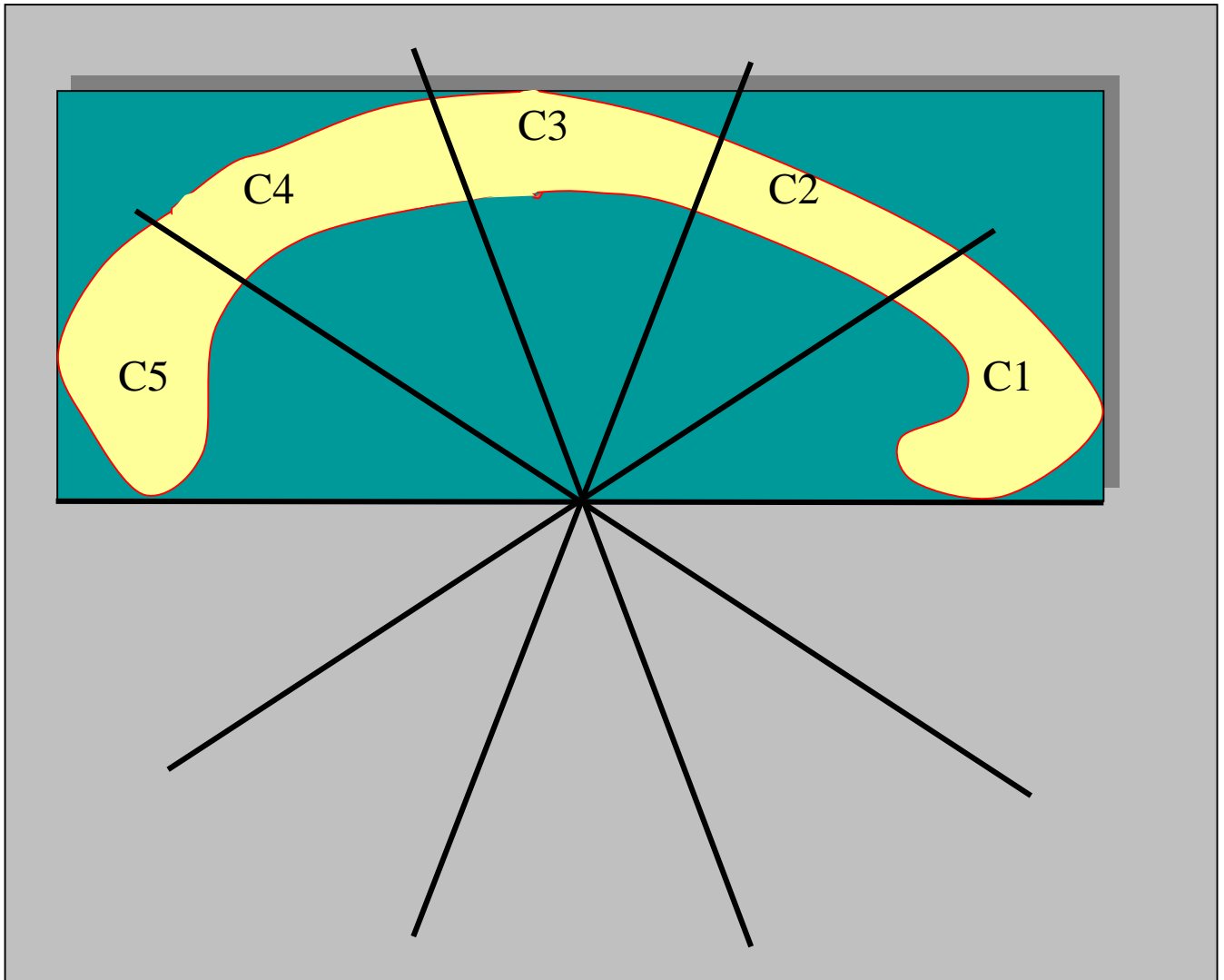
Danach wird die Gesamtfläche des Corpus callosum dadurch bestimmt, dass der Untersucher exakt die äußeren Grenzen manuell umfährt. Die Flächen der fünf Subregionen des Corpus callosum werden dann durch die nächsten zwei aufeinanderfolgenden Schritte bestimmt.

Zunächst wird ein Rechteck auf das Corpus callosum gelegt, so dass die tiefsten Punkte des anterioren und posterioren Anteils des Corpus callosum von der Unterseite des Rechtecks berührt werden. Anschließend richtet man die Länge des Rechtecks ein. Die vordere und hintere Breitseite sollen das Corpus callosum jeweils an seinem vordersten und hintersten Punkt berühren.

Im zweiten Schritt legt der Untersucher einen zehnstrahligen Stern mit gleichem Winkelabstand mit dem Zentrum in den Mittelpunkt der Unterseite des Rechtecks. Durch die vier oberen Strahlen dieses Sterns wird das Corpus callosum in fünf Subregionen unterteilt, die in anteriorer-posteriorer Richtung in C1-C5 benannt werden. Die Werte für die Flächen der einzelnen Regionen (in  $\text{mm}^2$ ) erhält man dadurch, dass man die Anzahl der Bildpunkte (Pixel) in jedem Bereich zählt und dann mit der bekannten Pixelgröße multipliziert.

Auf einer Sun Workstation (Sun Microsystems, Mountain View, California) werden die Werte für die rechte und linke Hippocampusformation bestimmt. Dazu wird diese Formation unter Verwendung der Methode von Watson et al. (Watson et al., 1992) aufgesucht und vermessen. Dabei werden die volumetrischen Messungen mit einem interaktiven, halbautomatischen Software-Paket vorgenommen. Die Begrenzung der Strukturen wird dabei nicht durch den absoluten Wert eines Pixels bestimmt, sondern durch den kontrastierenden Unterschied von angrenzenden Pixeln. Die Umrandungen von Hippocampus und Amygdala werden dann manuell von dem Untersucher vorgenommen. Nach Bestimmung der Außengrenzen der Zielstrukturen wird die dabei ermittelte Fläche mit der Schichtdicke des Scans multipliziert, um das Volumen innerhalb einer Schicht zu ermitteln. Das Gesamtvolumen der betroffenen Struktur erhält man durch Addition der Volumina der einzelnen Schichten. Diese Messungen werden auf einem hochauflösenden Monitor mit etablierter Software vorgenommen (Murphy et al., 1992; DeCarli et al., 1992; Krasuski et al., 2002).

Abbildung 3: Vermessung des Corpus Callosum und der fünf Subregionen\* in der midsagittalen Ebene



\* Die Bezeichnung der fünf Subregionen in anteriorer-posteriorer Reihenfolge:  
C1 Rostrum und Genu, C2 Anteriorer Truncus, C3 Medialer Truncus, C4  
Posteriorer Truncus, Isthmus, C5 Splenium



Um die Intra- und Inter-Untersucher Reliabilität der Methodik zu erfassen, vermaß ein Untersucher zweimal die selben zehn Scans, ohne Kenntnis davon, welche Datensätze ihm zum zweitenmal vorgelegt wurden. Zusätzlich vermaßen zwei Untersucher unabhängig voneinander die selben 10 Datensätze.

### 2.2.3. Psychometrische Testverfahren

Bei allen Probanden wurde der „Down Syndrome Mental Status Examination“ (DSMSE)-Test und der „Extended Block Design“ (EBD)-Test durchgeführt. Um das globale kognitive Leistungsvermögen der Down-Syndrom-Teilnehmer zu bestimmen, verwendeten wir zusätzlich den „Peabody Picture Vocabulary“ (PPVT-R)-Test.

Diese Auswahl an Tests trafen wir aus einer bereits etablierten Testbatterie<sup>1</sup> von Alexander (Alexander et al., 1997). Aus dieser Vielzahl an Einzeltest haben wir diejenigen herausgesucht, die in einer früheren Studie signifikante Unterschiede zwischen alten und jungen Down-Syndrom-Patienten aufgezeigt hatten (Alexander et al., 1997) – nämlich Untertests des DSMSE, eine Reihe von Gedächtnistests und der EBN Test. Da wegen bereits früher durchgeführten Untersuchungen zu erwarten war, dass die Gedächtnistests eher mit den Hippocampus- als mit den Corpus Callosum-Messungen korrelieren würden (Krasuski et al., 2002, Greicius et al., 2003) und um die Anzahl der statistischen Analysen im überschaubaren Rahmen zu lassen, entschieden wir uns, nur den DSMSE- und den EBD- Test zu berücksichtigen und mit unseren volumetrischen Daten in Beziehung zu setzen.

---

<sup>1</sup> Die Batterie beinhaltet den überarbeiteten „Peabody Picture Vocabulary Test“ (PPVT—R) (Dunn et al., 1981), die „Stanford-Binet Intelligence“ Skala (S-B) (Terman et al., 1973), den „Hidden Object Memory Test“ (HOM) (Haxby JV, 1989), „Recognition Memory for Designs“ (Haxby JV, 1989), „Extended Block Design“ (EBD) Test (Haxby JV, 1989), „Hiskey-Nebraska (H-N) Block Patterns“ Subtest (Hiskey MS, 1965), „Manual Expression and Grammatic closure subtests“ des „Illinois Tests of psycholinguistic Ability“ (Kirk et al., 1968) und „Down Syndrome Mental Status Examination“ (DSMSE) (Haxby JV, 1989).

## **DSMSE**

Haxby entwickelte den DSMSE-Test (Haxby JV, 1989), um bei Down-Syndrom-Betroffenen das globale, neuropsychologische Funktionsniveaus zu ermitteln. Das maximal erreichbare Testergebnis lag bei 65, wobei es ihm gelang junge (Testscore: 50+/-9) von alten, nicht-dementen (Testscore: 37+/-13) und alten und dementen (Testscore: 13+/- 11) Down-Syndrom-Personen signifikant zu unterscheiden

Der DSMSE-Test ist in Untertests aufgegliedert, die persönliche Daten der Testperson, Orientierung bezüglich der Jahreszeit und Wochentag, Gedächtnis, Sprache, räumliches Vorstellungsvermögen und praktische Fähigkeiten abrufen. Die persönlichen Daten werden anhand von Fragen bezüglich des Namens, Alters und Geburtstags der Testperson geprüft. Die zeitliche Orientierung wird durch Abfragen der Jahreszeit und des Wochentags festgestellt. Kurz- und Langzeitgedächtnis werden dadurch abgefragt, dass die Testperson drei gezeigte Objekte benennen muss und den Aufenthaltsort dreier versteckter Gegenstände erinnern soll. Verschiedene Sprachtests (Gegenstände benennen, Satz fortführen, Sätze wiederholen, Verständnis ein-, zwei- und dreistufiger Befehle), Aufgaben zur räumlichen Vorstellung (Anfertigung dreidimensionaler Gegenstände) sowie praktische Übungen (Bewegung der Extremitäten, Nachahmungsübungen) vervollständigen den Test (Haxby JV, 1989; Tyrell et al., 2001).

## **EBD**

Der EBD-Test prüft die Fähigkeit des Probanden zweidimensionale Konstruktionen, die der Untersucher angefertigt hat, nachzubilden. Er prüft acht Items und wurde ursprünglich als Ergänzung des überarbeiteten „Wechsler Intelligence Scale for Children“- (WISC-R) (Wechsler DA, 1974) Tests verfertigt. Beide Testreihen verwenden dieselben Vorlagen (Haxby JV, 1989).

## **PPVT-R**

Wir verwendeten diesen Test um eine Einschätzung der globalen, intellektuellen Fähigkeiten der Probanden zu erhalten. Dale und Reichert konnten zeigen, dass die Überprüfung des Vokabulars als einer der besten Einzeltests für die generellen, intellektuellen Fähigkeiten dient (Dale et al., 1957). Beim PPVT-R wird der Wortschatz des Probanden dadurch getestet, dass man ihn bittet, auf das Bild aus einer Auswahl von Bildern zu deuten, welches die Bedeutung eines ihm vorgelesenen Wortes am besten wiedergibt (z.B. „Zeigen Sie mir den Pfeil“). Dieser, die verbale Intelligenz messende Test, zeichnet sich dadurch aus, dass er sowohl sehr geringe Altersstufen und Level der geistigen Fähigkeiten als auch Testleistungen, die erheblich über durchschnittlichen, erwachsenen Anlagen liegen, erfasst. Insgesamt stehen hierzu 150 verschiedene Bildtafeln in aufsteigender Schwierigkeit zur Verfügung.

### **2.3. Statistische Analysen**

Zwischen der Down-Syndrom-Gruppe und der Kontrollgruppe wurden Unterschiede in der Altersverteilung mit Hilfe des Student's-t-Tests und Unterschiede in der Geschlechtsverteilung mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Um eine ungleiche Geschlechtsverteilung oder Unterschiede des intracranialen Gesamtvolumens innerhalb der Down-Syndrom-Subgruppen (alte und junge Down-Syndrom-Patienten) ausschließen zu können, wurde der Chi-Quadrat-Test (Geschlechtsverteilung) bzw. T-Test (intracranielles Volumen) angewandt. Die erwartete ungleiche Altersverteilung in den Down-Syndrom-Subgruppen wurde mit dem T-Test überprüft.

Um die Unterschiede im Volumen des Hippocampus und der Fläche des Corpus callosum zwischen Down-Syndrom-Patienten und Kontrollen zu bestimmen,

wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt. Um den Einfluss des Alters und des gesamten intracraniellen Volumens zu kontrollieren gingen beide als Kovariaten in die Analyse ein. Die Gruppenzugehörigkeit war die abhängige Variable.

Wir verwendeten eine lineare Regressionsanalyse, um die Alterseffekte auf die regionalen Volumina voraussagen zu können. Dabei wurde der Einfluss des Geschlechts und des gesamten intracraniellen Volumens kontrolliert. Da das gesamte intracranielle Volumen und das Geschlecht ein eindeutig abhängiges Verhältnis voneinander in beiden Gruppen aufwiesen (mit größerem intracraniellen Volumen bei Männern), verwendeten wir zwei unabhängige, multiple Regressionsanalysen mit den regionalen Volumina als abhängige Variablen. Dabei ging beim ersten Modell das Geschlecht zuerst als unabhängige Variable ein, beim zweiten das intracranielle Volumen. Bei beiden folgte dann die Eingabe des Alters des Probanden in die Berechnung.

Um Korrelationen zwischen neuropsychologischen Testscores und den regionalen Volumina des Hippocampus und Corpus callosum zu ermitteln, wurden partielle Korrelationskoeffizienten auf die dazu rangtransformierten Daten angewandt. Dabei wurde der Effekt, den das totale intracranielle Volumen beiträgt, kontrolliert.

Wir verwendeten eine logistische Regressionsanalyse mit einer binären abhängigen Variable (Zugehörigkeit der Down-Syndrom-Betroffenen zur Gruppe der alten oder jungen Down-Syndrom-Subgruppe) und der dazu rangtransformiert unabhängigen Variable (Volumen des Hippocampus und Fläche des Corpus callosum), um die Odds Ratios dafür zu bestimmen, inwieweit das Volumen des Hippocampus bzw. die Fläche des Corpus callosum die Zugehörigkeit zur jungen oder alten Down-Syndrom-Subgruppe voraussagt. Indem man die Odds Ratios zwischen verschiedenen Messungen vergleicht, kann man den Unterschied in der Trennschärfe für die einzelnen Regionen

bestimmen. Andererseits ist diese Trennschärfe direkt vom Ausmaß der regionenspezifischen Atrophie beeinflusst.

Um den Unterschied des Ausmaßes der Atrophie zwischen dem Volumen des Hippocampus und der Fläche des Corpus callosum zu bestimmen, verwendet wir eine „receiver operating characteristic“ (ROC) Kurvenanalyse (Teipel et al., 2003) mit der Gruppenzugehörigkeit (junge Down-Syndrom-Patientengruppe gegenüber alter Down-Syndrom-Patientengruppe) als abhängiger Variable. Diese Analyse kann das Ausmaß der Atrophie beschreiben und dient dazu, direkt das Ausmaß der Atrophie des Hippocampus mit der des Corpus callosum zu vergleichen.

Statistische Signifikanz wurde ab einem Fehlerniveau von  $p < 0,05$  für den Fehler erster Art angenommen.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem „Statistical Package for the Social Science“ für Windows Version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) durchgeführt.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Gruppenparameter

Die Altersverteilung in der Gruppe der Down-Syndrom-Patienten und der Kontrollen war gleich (Zweiseitiger T-Test:  $t=0,08$ ,  $df=63$ ,  $p=0,94$ ). Ebenso ergaben sich keine statistisch auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Geschlechtsverteilung (Chi-Quadrat:  $\chi^2=0,15$ ,  $df=1$ ,  $p=0,70$ ).

Innerhalb der jungen Down-Syndrom- und alten Down-Syndrom-Subgruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechtsverteilung (Chi-Quadrat:  $\chi^2=0,1$ ,  $df=1$ ,  $p=0,73$ ) oder des gesamten intracraniellen Volumens (Zweiseitiger T-Test:  $t=1,5$ ,  $df=32$ ,  $p=0,15$ ).

Wie zu erwarten war, unterschieden sich die beiden Subgruppen bezüglich der Altersverteilung (Zweiseitiger T-Test:  $t=-9,2$ ,  $df=32$ ,  $p<0,001$ ) mit statistisch signifikantem höherem Alter in der alten Down-Syndrom-Gruppe.

### 3.2. Reliabilität der Messungen des Corpus callosum und des Hippocampus

Es gelang immer, anhand der beschriebenen anatomischen Kriterien die Schicht, die der midsagittalsten am nächsten kommt, zu bestimmen. Sowohl bei zwei Untersuchern als auch bei wiederholten Untersuchungen war die Auswahl eindeutig. Es wurden jeweils die identischen Schichten gewählt. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient lag zwischen 0,98, bei der Bestimmung der Fläche des gesamten Corpus callosum, der Subregionen C1 und C2 und 0,95 bei Erfassung der Fläche von C3. Dieser Vergleich wurde, wie bereits beschrieben, zwischen zwei unabhängigen Untersuchern vorgenommen. Bei der wiederholten Messung derselben Bilder durch den gleichen Untersucher ergab sich ein Intraklassen-Korrelationskoeffizient von 0,98 für die Gesamtfläche des Corpus callosum (Teipel et al., 2002).

Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient, ermittelt durch wiederholte Messung desselben Untersuchers bei der Messung des Volumens des Hippocampus, lag bei 0,96.

### 3.3 Atrophie des Corpus Callosum und der Hippocampusformation

In der ANCOVA fanden wir signifikante Unterschiede zwischen der Down-Syndrom-Gruppe und den gesunden Kontrollen (siehe Tabelle 4, S.48) bezüglich der regionalen Hirnvolumina. Diese statistisch signifikanten Unterschiede betrafen die bilateralen Hippocampusformationen ( $p<0,001$ ) und

die Gesamtfläche des Corpus callosum ( $p < 0.05$ ) sowie die anterioren (C1) ( $p < 0,01$ ) und posterioren (C5) ( $p < 0,001$ ) Subregionen des Corpus callosum. Das gesamte intracranielle Volumen und das Alter gingen als Kovariaten in die Berechnungen ein.

Die anlagebedingte Verkleinerung des intracranielle Gesamtvolumens bei Down-Syndrom gegenüber den gesunden Kontrollen zeigte sich auch signifikant in unseren Messungen. Allerdings konnten wir einen Zusammenhang zwischen dem intracraniellen Gesamtvolumen und dem Alter sowohl in der Kontroll- ( $r = 0,13$ ,  $df = 29$ ,  $p = 0,46$ ) als auch in der Down-Syndrom-Gruppe ( $r = 0,17$ ,  $df = 29$ ,  $p = 0,35$ ) nicht feststellen.

Tabelle 4: Vergleich der Volumina des Hippocampus und der (Sub-)Fläche(n) des Corpus callosum bei Down-Syndrom-Betroffenen und gesunden Kontrollen

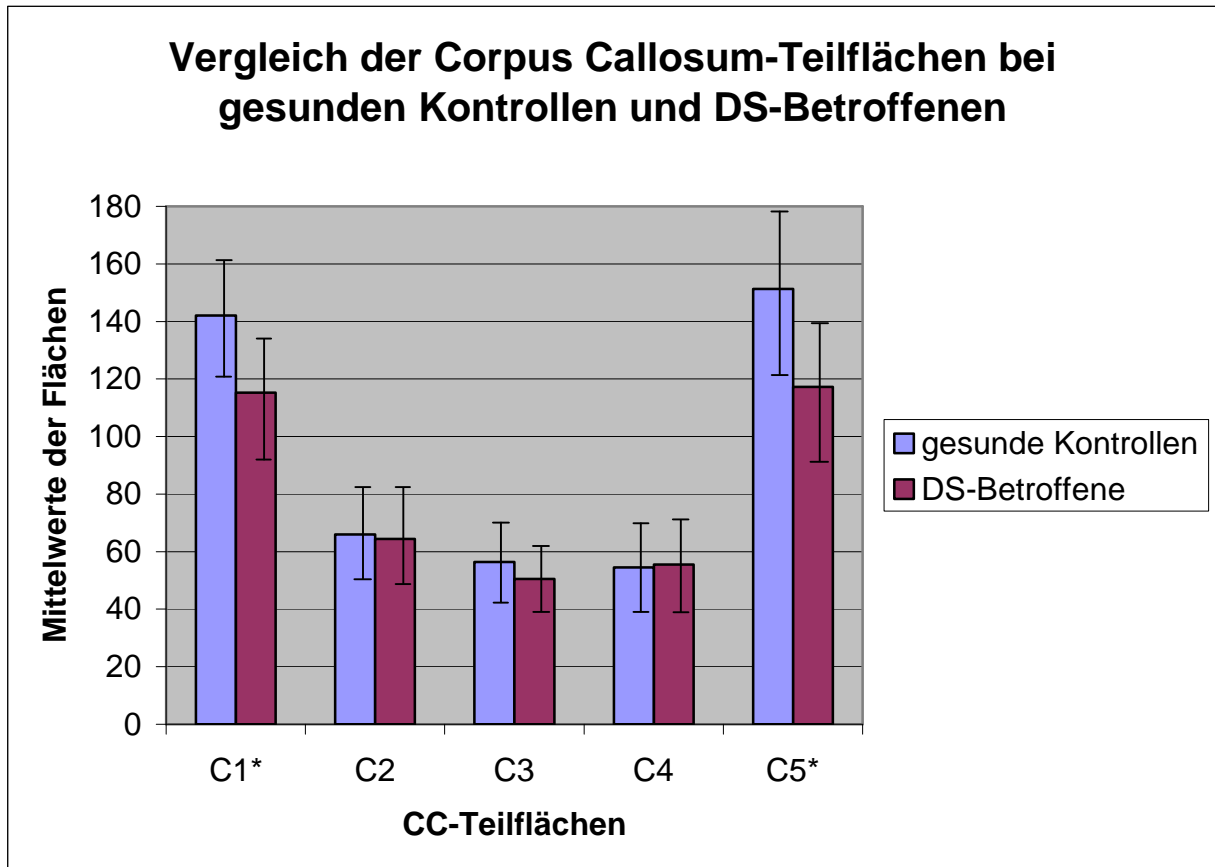
	<b>Kontrollgruppe (K)</b> (n=31)	<b>Down-Syndrom (DS)</b> (n=34)	<b>Verlust bei DS</b> <b>in Prozent</b>
<b>Hirnstruktur</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	
<b>Gesamtvolumen intracraniell(cm<sup>3</sup>)</b>	1495,1 (+/- 163,4)	1254,5 (+/- 144,5) *	16
<b><u>Hippocampus</u></b> <b><u>(cm<sup>3</sup>)</u></b>			
<b>Linker</b>	3,20 (+/- 0,43)	2,33 (+/- 0,40) *	27
<b>Rechter</b>	3,45 (+/- 0,46)	2,54 (+/- 0,47) *	26
<b><u>Corpus callosum</u></b> <b><u>(mm<sup>2</sup>)</u></b>			
<b>Gesamtfläche</b>	493,3 (+/- 65,0)	424,2 (+/- 62,0) *	14
<b><u>Subregionen (ant. nach post.)</u></b>			
<b>C1</b>	142,1 (+/- 20,6)	115,3 (+/- 21,6) *	19
<b>C2</b>	66,0 (+/- 16,7)	64,4 (+/- 17,6)	2,4
<b>C3</b>	56,4 (+/- 14,1)	50,5 (+/- 11,7)	10
<b>C4</b>	54,5 (+/- 16,2)	55,5 (+/- 17,4)	1,8 <sup>+</sup>
<b>C5</b>	151,3 (+/- 28,3)	117,3 (+/- 23,1) *	22

Mittelwerte (+/- SD) der Werte der Hippocampus-Volumina, Corpus-callosum-Gesamtfläche und fünf Subregionen (C1 – C5). Die Analysen testen auf den Inter-Gruppen Effekt. Als Kovariaten gingen das Alter und das intracranielle Gesamtvolumen in das System ein. Vorzeichenbereinigte Beträge, gerundet auf 2 Stellen. Prozentualer Verlust bei DS gegenüber K =  $[(\text{Volumen/Fläche DS (in mm}^3/\text{mm}^2) - \text{Volumen/Fläche K (in mm}^3/\text{mm}^2)) / \text{Volumen/Fläche K (in mm}^3/\text{mm}^2)]$ . <sup>+</sup>Hier: Fläche DS > Fläche K.

\* signifikanter Unterschied zwischen DS-Betroffenen und Kontrollen (p<0,05)



Abbildung 4: Vergleich der Teilflächen des Corpus callosum bei gesunden Kontrollen und Down-Syndrom-Betroffenen.



Mittelwerte der Flächen in mm<sup>2</sup> (mit Standardabweichungen)

\* signifikanter Unterschied zwischen Down-Syndrom-Betroffenen und Kontrollen (p<0,05)

### 3.4. Alterseffekte und regionale Unterschiede im Corpus callosum

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen bezüglich des Einflusses des Alters auf das Volumen des Hippocampus und die Gesamt- bzw. Teilflächen des Corpus callosum bei Down-Syndrom-Betroffenen und gesunden Kontrollen erbrachte

statistisch signifikante Ergebnisse. Dabei wurde der Einfluss des Geschlechts und des gesamten intracraniellen Volumen kontrolliert:

1. In der Down-Syndrom-Gruppe konnten wir einen signifikanten Effekt des Alters auf beide Hippocampus-Formationen und die Gesamtfläche des Corpus callosum nachweisen.
2. Insbesondere ließ sich ein ausgeprägter und statistisch signifikanter Effekt des Alters auf die posterioren Abschnitten des Corpus callosum nachweisen (C3-C5 in Tabelle 5 und C4,C5 in Tabelle 6; Abbildung 4).
3. Diese Atrophie war nicht in den untersuchten Strukturen der gesunden Kontrollpersonen festzustellen, bei denen wir keine Korrelationen zwischen dem Alter und den Flächen des Corpus callosum finden konnten. Der einzige statistisch signifikante Alterseffekt bei der Kontrollgruppe war eine Zunahme der C5-Teilfläche mit zunehmendem Alter.
4. Es konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich des Alterseffektes auf die anterioren Anteile des Corpus callosum bei Down-Syndrom gefunden werden.

Tabelle 5: Gegenüberstellung des Alterseffektes bei gesunden Kontrollen und Down-Syndrom-Betroffenen auf das Volumen des Hippocampus und die Gesamtfläche des Corpus callosum unter Kontrolle des Einflusses des Geschlechts.

<b>Anatomische Struktur</b>	<b>Gesunde Kontrollpersonen (n=31)</b>		<b>Down-Syndrom-Betroffene (n=34)</b>	
	<b>Beta</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>Beta</b>	<b>r<sup>2</sup></b>
<b>Hippocampus</b>				
<b>Linker</b>	0,12	0,01	-0,46	0,21*
<b>Rechter</b>	0,23	0,05	-0,45	0,20*
<b>Corpus Callosum</b>				
<b>Gesamtvolumen</b>	0,17	0,03	-0,52	0,27*

### Lineare Regressionsanalyse

Beta ist der standardisierte Regressionskoeffizient, d.h. ein Ausdruck für das Ausmaß des Einflusses des Alters auf das Volumen des Hippocampus, bzw. die Gesamtfläche des Corpus callosum und ist durch die Standardisierung vergleichbar.

r<sup>2</sup> ist das Bestimmtheitsmaß = erklärte Streuung/Gesamtstreuung.

\* signifikantes Ergebnis (p<0,05).

Tabelle 6: Gegenüberstellung des Alterseffektes bei gesunden Kontrollen und Down-Syndrom-Betroffenen auf die Teilflächen des Corpus callosum (C1-C5) in anterior-posteriorer Reihenfolge unter Kontrolle des Einflusses des Geschlechts.

Subregionen des Corpus callosum von anterior nach posterior	Gesunde Kontrollpersonen (n=31)		Down-Syndrom-Betroffene (n=34)	
	Beta	r <sup>2</sup>	Beta	r <sup>2</sup>
<b>C1</b>	-0,03	0,001	-0,33	0,11
<b>C2</b>	-0,17	0,03	-0,27	0,07
<b>C3</b>	0,05	0,002	-0,35	0,12*
<b>C4</b>	0,18	0,03	-0,36	0,13*
<b>C5</b>	0,37	0,14*	-0,39	0,15*

### Lineare Regressionsanalyse

Beta ist der standardisierte Regressionskoeffizient, d.h. ein Ausdruck für das Ausmaß des Einflusses des Alters auf die Teilflächen des Corpus callosum (C1-C5) und ist durch die Standardisierung vergleichbar.

r<sup>2</sup> ist das Bestimmtheitsmaß = erklärte Streuung/Gesamtstreuung.

\* signifikantes Ergebnis (p<0,05).

Tabelle 7: Gegenüberstellung des Alterseffektes bei gesunden Kontrollen und Down-Syndrom-Betroffenen auf das Volumen des Hippocampus und die Gesamtfläche des Corpus callosum unter Kontrolle des Einflusses des gesamten intracraniellen Volumens.

Anatomische Struktur	Gesunde Kontrollpersonen (n=31)		Down-Syndrom-Betroffene (n=34)	
	Beta	r <sup>2</sup>	Beta	r <sup>2</sup>
<b>Hippocampus</b>				
<b>Linker</b>	0,07	0,04	-0,42	0,17*
<b>Rechter</b>	0,19	0,03	-0,39	0,15*
<b>Corpus Callosum</b>				
<b>Gesamtvolumen</b>	0,14	0,02	-0,49	0,24*

#### Lineare Regressionsanalyse

Beta ist der standardisierte Regressionskoeffizient, d.h. ein Ausdruck für das Ausmaß des Einflusses des Alters auf das Volumen des Hippocampus, bzw. die Gesamtfläche des Corpus callosum und ist durch die Standardisierung vergleichbar.

r<sup>2</sup> ist das Bestimmtheitsmaß = erklärte Streuung/Gesamtstreuung.

\* signifikantes Ergebnis (p<0,05).

Tabelle 8: Gegenüberstellung des Alterseffektes bei gesunden Kontrollen und Down-Syndrom-Betroffenen auf die Teilflächen des Corpus callosum (C1-C5) in anterior-posteriorer Reihenfolge unter Kontrolle des Einflusses des gesamten intracraniellen Volumens.

Subregionen des Corpus callosum von anterior nach posterior	Gesunde Kontrollpersonen (n=31)		Down-Syndrom-Betroffene (n=34)	
	Beta	r <sup>2</sup>	Beta	r <sup>2</sup>
C1	-0,06	0,004	-0,32	0,10
C2	-0,22	0,05	-0,27	0,07
C3	0,05	0,002	-0,28	0,08
C4	0,17	0,03	-0,34	0,11*
C5	0,36	0,13*	-0,38	0,14*

#### Lineare Regressionsanalyse

Beta ist der standardisierte Regressionskoeffizient, d.h. ein Ausdruck für das Ausmaß des Einflusses des Alters auf die Teilflächen des Corpus callosum (C1-C5) und ist durch die Standardisierung vergleichbar.

r<sup>2</sup> ist das Bestimmtheitsmaß = erklärte Streuung/Gesamtstreuung.

\* signifikantes Ergebnis (p<0,05).

### 3.5. Vergleich der Atrophie des Corpus callosum mit der des Hippocampus

Es wird angenommen, dass die ersten messbaren pathologischen Vorgänge im Temporallappen sowie in der Hippocampus-Formation stattfinden. Allerdings sind auch sehr frühe Veränderungen im Corpus callosum und in dessen Subregionen beschrieben worden.

Um das Ausmaß der Atrophie im Hippocampus mit der im Corpus callosum vergleichen zu können, und somit Aussagen über das zeitliche Auftreten von Frühveränderungen treffen zu können, verwendeten wir ein binäres logistisches Regressionsmodell. Es wurden dabei die Odds Ratios für jede volumetrische Messung abgeleitet, um zu entscheiden, ob die Down-Syndrom-Patienten entweder der jungen oder der alten Gruppe zuzuweisen sind. Die Odds Ratios ergaben 0,90 für das verminderte linke Hippocampusvolumen (95% Konfidenzintervall [KI]=0,83-0,98), 0,91 für das verminderte rechte Hippocampusvolumen (95% KI=0,84-0,99) und 0,91 für die verminderte Gesamtfläche des Corpus callosum (95% KI=0,84-0,99).

Damit übereinstimmende Resultate erbrachte die Messungen der Flächen unter der ROC Kurve. In dieser Untersuchung, die die Down-Syndrom-Patienten entsprechend in eine junge und eine alte Gruppe einteilte, zeigten die Ergebnisse nahezu identische Werte für linken und rechten Hippocampus sowie für die Gesamtfläche des Corpus callosum (linker Hippocampus: 0,76 [95% KI=0,59-0,92], rechter Hippocampus: 0,74 [95% KI=0,57-0,91], Gesamtfläche des Corpus callosum: 0,74 [95% KI=0,57-0,91]). Die Odds Ratios und die Fläche unter der ROC-Kurve für die einzelnen Subregionen des Corpus callosum zeigten keine statistisch signifikanten Werte.

### 3.6. Corpus callosum/Hippocampus und psychometrische Tests

Die vorgenommenen psychometrischen Testverfahren zeigten Korrelationen mit den Einzelflächen (C1-C5) des Corpus callosum. Wir kontrollierten den Effekt des gesamten intracraniellen Volumens durch die Verwendung der partiellen Korrelation. Es ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen der Fläche C3 und dem Down Syndrom Mental Status Examination Test ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ), als auch zwischen der Fläche C3 und den Sprach- ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ) bzw. zeitliche Orientierungs- ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ) Teiltests des DSMSE. Die Unterregion C4 korrelierte signifikant mit den folgenden Testergebnissen: „Down Syndrom Mental Status Examination“ ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ), Sprach- ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), zeitliche Orientierung- ( $r=0,52$ ,  $p<0,01$ ), räumliche Orientierung- ( $r=0,54$ ,  $p<0,01$ ) und Gedächtnis- ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ) Teiltests des DSMSE. Ebenso zeigte der Extended Block Design Test eine statistisch signifikante Beziehung zur Fläche von C4 ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ).

Es wurden keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen Testergebnissen der neuropsychologischen Testung und Flächen des Corpus callosum festgestellt.

In der Gruppe der Down-Syndrom-Erkrankten konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen irgendeinem Volumen des Hippocampus und dem PPVT-R gezeigt werden.



## 4. DISKUSSION

### 4.1. Ergebniszusammenfassung

In dieser Studie untersuchten wir mit Hilfe der MRT, ob neokortikale Veränderungen in der Frühphase der noch nicht von Demenz betroffenen Personen mit Down-Syndrom nachweisbar sind, und ob sich das Ausmaß des Befalls des Corpus callosum mit der Atrophie des Hippocampus vergleichen lässt. Die Beantwortung dieser Frage würde es ermöglichen, die Atrophie des Corpus callosum bei Down-Syndrom als indirektes Maß für die Schädigung intra- und interhemisphärisch projizierender kortikal efferenter Pyramidenzellen zu etablieren. Desweiteren würde gezeigt werden, dass die neokortikalen Veränderungen bei nicht dementen Erwachsenen mit Down-Syndrom der allokortikalen Degeneration vergleichbar sind, und somit neokortikaler Verlust zur Manifestation der Demenz auftritt.

Es ist bekannt, dass sich bei Down-Syndrom-Betroffenen eine Korrelation zwischen dem Alter und dem Volumen des Hippocampus findet. Unbeantwortet war bis jetzt, ob sich eine solche Korrelation auch zwischen dem Alter und der Fläche des Corpus callosum feststellen lässt.

Wir verglichen eine Gruppe von Down-Syndrom-Patienten mit gesunden, alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollpersonen. Dabei zeigte sich, dass sich die Down-Syndrom-Geschädigten von den gesunden Kontrollpersonen in den linken und rechten Hippocampusvolumina, der Gesamtfläche des Corpus callosum, sowie in den Subregionen C1 (Rostrum) und C5 (Splenum) unterscheiden, mit signifikant geringeren Werten in der Down-Syndrom-Gruppe.

Krasuski hat den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und abnehmendem Volumen des Hippocampus bei Down-Syndrom bereits beschrieben (Krasuski et al., 2002). Hier wird nun erstmals auch von Korrelationen zwischen dem Alter und der Gesamtfläche des Corpus

callosum, sowie den Subregionen des Corpus callosum bei Down-Syndrom berichtet. Die Atrophie dabei betrifft vor allem posteriore Abschnitte des Corpus callosum. Zusätzlich haben wir festgestellt, dass sich das Ausmaß der Atrophie des Corpus callosum dem der Atrophie des Hippocampus bei nicht dementen Erwachsenen mit Down-Syndrom vergleichen lässt. Bei der Kontrollgruppe konnte keine altersbedingte Volumenabnahme weder bezüglich des Hippocampus noch bezüglich des Corpus callosum festgestellt werden. Die einzige Veränderung bei dieser Gruppe war eine Vergrößerung der C5-Fläche mit zunehmendem Alter.

Da das Corpus callosum aus Fasern von neokortikalen Assoziationsneuronen gebildet wird, legen unsere Ergebnisse nahe, dass diese projizierenden Neurone geschädigt oder anderweitig verändert sind.

#### 4.2. Die Methodik der Vermessung des Corpus callosum

Es sind auf Basis von MRT-Daten einige Studienergebnisse bezüglich der Größe und Veränderungen des Corpus callosum veröffentlicht worden. Darin wurde ein sexueller Dimorphismus des Corpus callosum beschrieben, mit größerer Fläche des Spleniums (dem posteriorsten Anteil des Corpus callosum) (De Lacoste-Utamsing et al., 1982) bei Frauen bzw. einer insgesamt vergrößerten Fläche des Corpus callosum (Steinmetz et al., 1995). Andere konnten diese Ergebnisse allerdings nicht replizieren (Demeter et al., 1988).

Verschiedene Arbeiten konnten zwischen links- und rechtshändigen Probanden einen Unterschied feststellen, mit größerem Corpus callosum bei Linkshändern (Weis et al., 1989). Ebenso haben sich bei Schizophrenie (Witelson SF, 1985), Epilepsie (Nasrallah et al., 1986) und Multipler Sklerose (Sass et al., 1988) Veränderungen eben dieser Struktur gezeigt. Atrophische Veränderungen mit dem Alter scheinen den anterioren und mittleren Teil des Corpus callosum zu

betreffen, der posteriore Sektor bleibt ausgespart (Weis et al., 1991; Teipel et al., 1998).

Diese angeführten Beispiele zeigen, dass ein eindeutiges, reliables und reproduzierbares Vermessungsprotokoll für das Corpus callosum benötigt wird, das die genaue Erfassung und Quantifizierung pathologischer Prozesse ermöglicht. Auch berichten diverse Studien von inkonsistenten Mustern der lokalen Atrophie des Corpus callosum, was allerdings auch in methodischen Mängeln dieser Arbeiten begründet liegen mag.

So führte das von Weis et al. (Weis et al., 1991) 1991 eingeführte Vorgehen zu einer nicht eindeutigen Zuordnung der Flächen des Corpus callosum. Er schlägt vor, an das Corpus callosum ein Rechteck anzupassen, das dann mit vier rechteckig verlaufenden Linien im gleichen Abstand das Corpus callosum in fünf Subregionen unterteilt. Dabei wird allerdings das Rostrum zweimal von der vordersten Trennungslinie geschnitten, und ist somit nicht eindeutig zuordenbar. Eine spätere Studie benutzte den anteriorsten Punkt des Corpus callosum als Referenzpunkt für die weiteren Messungen (Biegón et al., 1994). Dabei tritt das Problem auf, dass dieser Punkt mit der Positionierung des Kopfes des Patienten im Magnetresonanz-Tomographen differiert, also nicht eindeutig bestimmbar ist.

In unserer Studie waren die Inter-Untersucher- und Intra-Untersucher-Reliabilität der Vermessungen des Corpus callosum sehr hoch, was die wesentlichste Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit einer Methode darstellt. Auch können damit Gruppenunterschiede sichtbar gemacht werden unabhängig von einer hohen Varianz der Messwerte. Es gelang uns, der Anatomie des Corpus callosum Rechnung zu tragen, und somit bei jedem MRT-Bild ein eindeutiges und reproduzierbares Ergebnis zu erhalten. Ebenso zeigte sich diese Art der Messung sehr sensitiv für Veränderungen im Corpus callosum.

#### 4.3. Entwicklungsbedingte Veränderungen der betroffenen Hirnstrukturen

Bei Down-Syndrom-Patienten mit einem Alter von unter 25 Jahren sind signifikante Volumenreduktionen des Hippocampus und der cerebralen, grauen Substanz beschrieben. Ebenso sind Veränderungen der Größe des Corpus callosum und Form bei dieser Patienten- und Altersgruppe festgestellt worden (Jernigan et al., 1990; Wang et al., 1992; Pinter et al., 2001a; Pinter et al., 2001b). Auch neuere, automatisierte Techniken, wie die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) (Ashburner et al., 1999) bestätigen diese Ergebnisse (White et al., 2003; Teipel et al., 2004). Damit übereinstimmend fanden wir ein signifikant geringeres Volumen des Hippocampus und signifikant reduzierte Flächen des Corpus callosum bei unseren Down-Syndrom-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Die Atrophie betraf dabei vor allem den anterioren und posterioren Part des Corpus callosum mit Aussparung des medialen Abschnittes. Diese Resultate blieben auch auf statistisch signifikantem Niveau, nachdem wir die Einflüsse des Alters und des intracraniellen Gesamtvolumens herausgerechnet hatten.

Es scheint so zu sein, dass der altersabhängige Abbau des Corpus callosum und des Hippocampus bei erwachsenen, nicht-dementen Down-Syndrom-Geschädigten auf der Basis von entwicklungsbedingten Veränderungen stattfindet.

#### 4.4. Veränderungen mit zunehmendem Alter – degenerative Prozesse

Wir konnten die Ergebnisse früherer Arbeiten (Kesslak et al., 1994; Lawlor et al., 2001) bestätigen, die einen Zusammenhang zwischen abnehmendem Volumen des Hippocampus und zunehmendem Alter bei Down-Syndrom feststellten.

Diese Verringerung des Volumens des Hippocampus stellt ein Kennzeichen der Alzheimer Erkrankung dar (de Leon et al., 1997). Des weiteren haben MRT-Untersuchungen die Abnahme der Hippocampusgröße als einen relativ spezifischen Marker für die Vorgänge in der Frühphase der Alzheimer Erkrankung vorgeschlagen (Convit et al., 1997). Zusammenfassend und im Einklang mit neuropathologischen Studien (Hof et al., 1995) legen unsere Ergebnisse den Schluss nahe, dass der Verlust allokortikaler Neurone bei noch nicht dementen Down-Syndrom-Patienten regelhaft auftritt und ein Frühzeichen der eintretenden Alzheimer ähnlichen Pathologie darstellt.

Die Neurone, deren Axone das Corpus callosum bilden, stammen aus einer Untergruppe der großen Pyramidenzellen in den Schichten III und V des Assoziationskortex (Innocenti et al., 1986; Aboitiz et al., 1992), und sie scheinen besonders anfällig für die neurodegenerativen Veränderungen der Alzheimer Erkrankung, für NFT und SP zu sein (Hof et al., 1990; Hof et al., 1991). Auch ist berichtet worden, dass der Befall dieser Subpopulation ein Frühsymptom der Alzheimer Erkrankung darstellt, wobei die altersabhängigen Veränderungen besonders die posterioren Anteile des Corpus callosum betreffen (Teipel et al., 1999). Übereinstimmend mit dem frühen Befall dieser Neurone haben MRT-Studien eine entsprechende Atrophie des Corpus callosum bei der Alzheimer Erkrankung gezeigt, die auch mit Ergebnissen von PET- und EEG-Untersuchungen korreliert werden konnten. Diese Atrophie ist ein Ausdruck der Affektion von Neuronen und findet größtenteils unabhängig von Prozessen, die primär die subkortikalen Faserstränge betreffen, statt (Yamauchi et al., 1993; Teipel et al., 1999; Hampel et al., 2000; Hampel et al., 2002).

Übereinstimmend mit diesen bisherigen Forschungsergebnissen fanden wir bei unserer Down-Syndrom-Gruppe eine statistisch signifikante Atrophie des Corpus callosum, die vor allem die posterioren Anteile betraf. Somit eignet sich das Corpus callosum als ein in-vivo-Maß für die Integrität der neokortikalen Assoziationsneurone bei dieser AD-ähnlichen-Pathologie. Wir konnten somit

das Ausmaß der neokortikalen Beeinträchtigung in der Frühphase dieser Vorgänge abschätzen.

Die von uns festgestellte Vergrößerung der Region C5 des Spleniums bei den gesunden Kontrollpersonen mit zunehmendem Alter wirft Fragen über die dafür ursächlichen Prozesse auf, die nicht endgültig beantwortet werden können.

Im Folgenden werden einige Erklärungsansätze, die vielleicht für dieses Phänomen verantwortlich sind, aufgezeigt:

Wie bereits ausgeführt, bestehen Unterschiede in der Größe des Corpus callosum zwischen Männern und Frauen, mit relativ größeren C5-Abschnitten bei den weiblichen Studienteilnehmern (De Lacoste-Utamsing et al., 1982; Davatzikos et al., 1996), oder mit insgesamt vergrößerter Fläche des Corpus callosum bei den Frauen (Steinmetz et al., 1995). Dieser Einfluss des Geschlechts allein kann allerdings unser Studienergebnis nicht erklären, da die signifikante Vergrößerung von C5 auch erhalten blieb, als im linearen Regressionsmodell der Einfluss des Geschlechts auf die Ergebnisse kontrolliert wurde. Auch verändert sich die Zusammensetzung der Faserstränge im Corpus callosum im Laufe der Zeit unterschiedlich bei Männern und Frauen (Aboitiz et al., 1996), was ebenso eine Teilerklärung darstellen kann. Weis et al. haben festgestellt, dass sich die Größe des Corpus callosum zwischen Links- und Rechtshändern unterscheidet (Weis et al., 1989).

Bisherige Forschungsergebnisse berichteten nur von einer Abnahme der anterioren Fläche des Corpus callosum mit zunehmendem Alter, nicht aber von einer Korrelation zwischen den posterioren Abschnitten und dem Alter (Teipel et al., 1998; Weis et al., 1993; Salat et al., 1997). Bei einer Untersuchung von Teipel et al. (Teipel et al., 2002) wiesen zehn gesunde Kontrollpersonen eine jährliche, durchschnittliche Atrophierate für den anterioren C1-Abschnitt von  $-1,6\%$  auf. Im Gegensatz dazu belief sich diese jährliche Rate bei dem posterioren C5-Abschnitt auf  $+0,7\%$ . Somit zeigte sich hier eine Abnahme der C1-Fläche mit dem Alter, und vielleicht sogar eine geringe Zunahme der C5-

Region, was auch zu einer Überbewertung der posterioren Anteile gegenüber den anterioren führen mag.

Alle diese Ergebnisse mögen den Umstand der vergrößerten C5-Flächen mit zunehmendem Alter bei gesunden Kontrollen miterklären, doch es bedarf weiterer Forschungsansätze, um dieser Frage auf den Grund zu gehen; so hat Thompson eine alternative Methode der Vermessung des Corpus callosum entwickelt, die den morphologischen Änderungen Rechnung trägt (Thompson et al., 2003).

#### 4.5. Bewertung des Einflusses entwicklungsbedingter und degenerativer Prozesse auf die Ergebnisse

Wie ist nun diese eindeutige Abnahme der Größe des Corpus callosum, besonders der posterioren Anteile, mit steigendem Alter unserer Studienteilnehmer mit Down-Syndrom zu erklären? Oder anders ausgedrückt, sind unsere Resultate eindeutig auf einen AD-vergleichbaren Prozess rückzuführen?

Man könnte argumentieren, dass die abnorme Anlage und Entwicklung des Corpus callosum bei Down-Syndrom-Betroffenen für unsere signifikanten Ergebnisse verantwortlich sind, dass also keine Alterseffekte, sondern vielmehr differente Anlagen und Entwicklung bei Down-Syndrom die Unterschiede in der Morphologie des Corpus callosum bedingen.

Dieser Mechanismus hat sicherlich einen Einfluss auf unsere Ergebnisse, er kann jedoch nicht erklären, warum nun gerade das Alter einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Corpus callosum und dessen Subregionen hat. Eher würden die angeborenen und entwicklungsbedingten Abweichungen die Variabilität des Corpus callosum in Größe und Form unter den Patienten steigern, und somit die Genauigkeit und Sensitivität der Studie Alterseffekte zu

erkennen, vermindern. So wie auch in unserer Studie die C1-Subregion zwar beim Vergleich zwischen Gesunden und Kontrollen bei der Erfassung der Hirnstrukturen signifikant verkleinert ist, bei der Überprüfung der Alterseffekte jedoch keine signifikanten Werte aufweist. Diese Region C1 wird nämlich von der anlagebedingten Besonderheit des Down-Syndroms am stärksten betroffen (Wang et al., 1992) und zeigt somit die höchste Variabilität zwischen Betroffenen auf, was die statistische Erfassung von Alterseffekten erschwert.

Lässt nun die altersbedingte Veränderung der Morphologie des Corpus callosum eindeutig auf die Verursachung durch einen AD-ähnlichen Krankheitsprozess bei Down-Syndrom schließen, oder können auch Down-Syndrom-spezifische neurodegenerative Mechanismen eine Rolle spielen, die sich von der AD-Pathologie unterscheiden?

Eine eindeutige Antwort auf diese Frage kann man anhand dieser Studie nicht geben. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es Down-Syndrom-spezifische, pathologische Alterseinwirkungen gibt, die sich nicht mit den Vorgängen bei der Alzheimer Erkrankung decken. So verlaufen die neuropathologischen Prozesse bei Down-Syndrom und Alzheimer Krankheit zwar auffallend ähnlich, aber eben nicht exakt parallel. Es werden zwar bei beiden Krankheiten dieselben Nervenzellen in den selben Gehirnregionen geschädigt, das Ausmaß dabei ist allerdings nur in vielen Abschnitten (z.B. Hippocampus) aber nicht in allen (z.B. Temporallappen) gleich (Mann et al., 1987). Auch berichten einige Studien von einer Überexpression neuronaler Strukturproteine neben dem Amyloid, die auch für einen Teil der neurodegenerativen Prozesse verantwortlich sein können (De la Torre et al., 1996; Engidawork et al., 2001). Anhand unserer Studie können wir somit nicht ausschließen, dass ein Teil des nachgewiesenen Alterseffektes auf das Corpus callosum bei Down-Syndrom-Betroffenen durch Down-Syndrom-spezifische Pathologien zustande kommt. Weitere Studien sind nötig um diese Unterscheidung klar zu treffen.



#### 4.6. Regionale Verteilung der Atrophie des Corpus callosum und Psychometrie

Unsere Studie zeigt eine signifikante Atrophie der Corpus-callosum-Regionen, die mit dem Alter der untersuchten Studienteilnehmers mit Down-Syndrom korreliert. Dies betraf die Subregionen C3, C4 und C5, wenn wir den Einfluss des Geschlechts kontrollierten, sowie die Regionen C4 und C5, wenn wir den Einfluss des gesamten intracraniellen Volumens kontrollierten. Dieser Alterseffekt betrifft also selektiv die posterioren Anteile, die die Projektionen der posterior-temporalen, parietalen und okzipitalen Assoziationsgebiete enthalten (Schaltenbrand et al., 1970; DeLacoste et al., 1985; Pandya et al., 1986; Moses et al., 2000). Diese selektive Bevorzugung bestimmter Regionen entspricht den Ergebnissen bisheriger neuroanatomischer Studien (Wisniewski et al., 1985a, Hyman et al., 1991). Ebenso im Einklang mit unseren Ergebnissen sind Untersuchungen, die berichten, dass ein verringertes Volumen der grauen Substanz in posterioren Hirnabschnitten mit dem Vorhandensein von SP und NFT bei älteren Down-Syndrom-Betroffenen korreliert (De la Monte et al., 1990). Somit kann angenommen werden, dass die Abnahme der Fläche des Corpus callosum mit dem Alter bei nicht dementen Down-Syndrom-Betroffenen ohne primäre, subkortikale Faserdegeneration und ohne vaskuläre Risikofaktoren, die Auswirkungen einer mit der AD-vergleichbaren Erkrankung reflektiert.

Diese Vorstellung unterstützen auch die Ergebnisse unserer neuropsychologischen Messungen. Mit Hilfe der Verwendung partieller Korrelationskoeffizienten fanden sich nämlich signifikante Beziehungen zwischen den Subregionen C3 und C4 und dem Gesamtergebnis des „Down Syndrome Mental Status Examination“, sowie mit den Teilstestwerten zu den Gebieten Sprache, Orientierung, räumliches Vorstellungsvermögen und Gedächtnis. Diese Abnahme höherer, kognitiver Funktionen mit dem Alter lässt

sich als Ausdruck eben dieses Verschwindens der neuronalen, intrakortikalen Projektionen verstehen, die durch das AD-ähnliche Krankheitsgeschehen bei Down-Syndrom beeinträchtigt werden.

#### 4.7. Vergleich des Ausmaßes der Atrophie beteiligter Hirnstrukturen in der Frühphase bei nicht dementen Down-Syndrom-Betroffenen

Neuropathologische Studien gehen von einer spezifisch zeitlichen Abfolge der von der AD-Pathologie betroffenen Hirnregionen aus, wobei zuerst die Hippocampus-Amygdala Formation als Repräsentant für allokortikale Veränderungen, und erst danach das Corpus callosum als Repräsentant für neokortikalen Befall in Mitleidenschaft gezogen wird (Mann et al., 1988a; Braak et al., 1997). In einer veröffentlichten Studie konnte Teipel zeigen, dass Patienten in frühen Stadien der Alzheimer Erkrankung bereits ein Ausmaß der Atrophie des posterioren Corpus callosum aufwiesen, das vergleichbar war zu dem der Atrophie des Hippocampus (Teipel et al., 2003). Wir können nun dieses Ergebnis auch auf das Down-Syndrom, ein Vorstadium für eine AD-Pathologie, ausweiten. Wir verwendeten eine logistische Regressionsanalyse mit einer binären abhängigen Variable (Zugehörigkeit der Down-Syndrom-Betroffenen zur Gruppe der alten oder jungen Down-Syndrom-Subgruppe) und der dazu rangtransformierten, unabhängigen Variable (Volumen des Hippocampus und Fläche des Corpus callosum), um die Odds Ratios dafür zu bestimmen, inwieweit das Volumen des Hippocampus bzw. die Fläche des Corpus callosum die Zugehörigkeit zur jungen oder alten Down-Syndrom-Subgruppe voraussagt. Um den Unterschied des Ausmaßes der Atrophie zwischen dem Volumen des Hippocampus und der Fläche des Corpus callosum direkt zu bestimmen, verwendet wir eine „receiver operating characteristic“ (ROC) Kurvenanalyse (Teipel et al., 2003) mit der Gruppenzugehörigkeit (junge DS-Patientengruppe

gegenüber alter DS-Patientengruppe) als abhängiger Variable. Diese Analyse kann das Ausmaß der Atrophie beschreiben und dient dazu direkt das Ausmaß der Atrophie des Hippocampus mit der des Corpus callosum zu vergleichen.

Dabei zeigte das Ausmaß der Alterseffekte keinen Unterschied zwischen dem Hippocampus und dem Corpus callosum bei den Down-Syndrom-Betroffenen auf. Dieses Resultat ist ein Hinweis darauf, dass bei nicht dementen Untersuchungspersonen mit Down-Syndrom die neokortikalen Veränderungen den Prozessen, die im Allokortex ablaufen, vergleichbar sind.

#### 4.8. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse unserer Studie darauf hin, dass mit zunehmendem Alter auch im prä-dementiellen Stadium der Alzheimer-ähnlichen-Pathologie des Down-Syndroms, bereits erhebliche neuronale Veränderungen des Neokortex präsent sind, und dass das Ausmass dieser Schädigung mit denen, die im Hippocampus geschehen, vergleichbar ist. Dies gilt im Besonderen, wenn man die posterioren Abschnitte des Corpus callosum zum Vergleich heranzieht.

Auch hat man mit dem Corpus callosum eine Möglichkeit, den Befall interhemisphärisch projizierender, neokortikaler Neurone zu erfassen. Zusammen mit der davon unabhängigen Erfassung der Atrophie des Hippocampus als Maß für die allokortikale Degeneration, ergibt sich somit die Möglichkeit, die Entwicklung von strukturellen Veränderungen im Gehirn über ein weites Spektrum von Erkrankungsstadien zu beobachten.

Wenn ältere Down-Syndrom-Betroffene ohne Demenz als ein Modell für die Frühveränderungen bei der Alzheimer Erkrankung verwendet werden können, heißt das, dass bereits in diesem Stadium ein Befall der neokortikalen Neurone anzutreffen ist.

Kommende Studien sollten das Verständnis für die Zusammenhänge zwischen der Alzheimer Erkrankung und dem Down-Syndrom, sowie für die morphologischen Veränderungen bei beiden Krankheiten vertiefen und helfen, die Ideen, die in dieser Arbeit entwickelt worden sind, zu überprüfen und voranzubringen.

## 5. ZUSAMMENFASSENDE ÜBERSICHT

Die Alterungsvorgänge bei Down-Syndrom sind mit der Ablagerung von senilen Plaques und neurofibrillären Bündeln verbunden. Der Aufbau dieser Ablagerungen, das Verteilungsmuster im Gehirn und der Befall spezifischer Neuronen ähnelt sehr den pathologischen Veränderungen, die bei der Alzheimer Krankheit vorgefunden werden. Dieser Umstand führt dazu, dass das DS als ein Modell für die Veränderungen in der Frühphase der AD benutzt wird.

Auf MRT-Untersuchungen basierende Forschungen haben gezeigt, dass die bei der sporadischen und der DS-assozierten AD signifikante Hippocampusatrophie als ein Maß für die allokortikale, neuronale Degeneration dienen kann.

Im Neokortex sind besonders die großen Pyramidenzellen der Schichten III und V von den Frühveränderungen selektiv betroffen. Diese Neurone sind Ursprung der weitreichenden, intrakortikalen Projektionen der Hemisphären. Mehrere Untersuchungen haben damit übereinstimmend von einer Atrophie des Corpus callosum bei der Demenz vom Alzheimer Typ berichtet.

Bisher existiert noch keine Untersuchung zum Einfluss des Alters auf den Befall des Corpus callosum bei DS. In dieser Studie sollte untersucht werden, ob eine Hippocampus- bzw. Corpus-callosum-Atrophie bei DS-Patienten ohne Demenz auftritt, und inwieweit sich das Ausmaß der Corpus-callosum-Affektion, repräsentativ für die neokortikale Beteiligung, mit dem Ausmaß des Befalls des Hippocampus vergleichen lässt.

Dazu wurde eine Methode zur reliablen Vermessung der Corpus-callosum-Regionen anhand von schrägen (Hippocampus) und midsagittalen (Corpus callosum) T1-gewichteten MRT-Sequenzen benutzt. Mit dieser Methode wurden die hippocampalen Strukturen sowie das Corpus callosum und dessen fünf Subregionen zwischen einer Gruppe von DS-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es sollte geprüft werden, ob und wie stark sich diese Strukturen mit zunehmendem Alter verändern. Die Prägnanz dieses Alterseffektes wurde bezüglich der Hippocampus- und der Corpus-callosum-Atrophie verglichen. Schließlich wurde die Frage beantwortet, ob eine Korrelation zwischen psychometrischen Tests und Corpus-callosum-Subregionen-Atrophie nachweisbar ist.

Dabei konnten die folgenden Ergebnisse gefunden werden:

### 1. Methodik:

Mit unserer verwendeten Methode gelingt eine eindeutige Unterteilung des Corpus callosum in fünf Subregionen, und die dazugehörige Flächenbestimmung mit einer sehr hohen Inter- und Intra-Untersucher-Reliabilität.

### 2. Hippocampus- und Corpus-Callosum-Atrophie:

Die DS-Erkrankten wiesen signifikant kleinere Hippocampusvolumen und Corpus-callosum-Flächen als die alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Kontrollen auf.

### 3. Veränderungen mit dem Alter:

Mit zunehmendem Alter zeigte sich eine Abnahme der Corpus-callosum-Flächen (besonders betont in den posterioren Abschnitten) und eine Volumenreduktion des Hippocampus in der DS-Gruppe. Die Kontrollgruppe wies diese Veränderungen nicht auf.

### 4. Vergleich der Corpus-callosum- und Hippocampus-Atrophie:

Das Ausmaß des Befalls der untersuchten Hirnregionen (Hippocampus und Corpus callosum) war vergleichbar.

### 5. Corpus callosum und psychometrische Tests:

Die Atrophie spezifischer Corpus-callosum-Subregionen korrelierte mit den Ergebnissen einzelner neuropsychologischer Tests.

Die hier festgestellte Atrophie spezifischer Corpus-callosum-Regionen und Hippocampus-Flächen bei DS ist vergleichbar mit Ergebnissen bei der AD. Der vergleichbare Grad der Hippocampus- und Corpus-callosum-Atrophie mit zunehmendem Alter bei DS-Patienten ohne Demenz lässt darauf schließen, dass mit zunehmendem Alter beträchtliche, neokortikale, neuronale Veränderungen stattfinden, die den bereits beschriebenen allokortikalen Befall begleiten.

Insofern das DS ein Modell für die Frühveränderungen bei AD darstellt, unterstützen diese Befunde die Annahme, dass es bei der sporadischen AD in präklinischen Stadien bereits zu neokortikalen Neurodegenerationen kommt.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E: Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res* 598:143-153, 1992
- Aboitiz F, Rodriguez E, Olivares R, Zaidel E: Age-related changes in fibre composition of the human corpus callosum: sex differences. *Neuroreport* 7:1761-1764, 1996
- Adams MM, Erickson JD, Layde PM, Oakley GP: Down's syndrome. Recent trends in the United States. *J Am Med Ass* 246: 758-60; 1981
- Alexander GE, Saunders AM, Szczepanik J, Strassburger TL, Pietrini P, Dani A, Furey ML, Mentis MJ, Roses AD, Rapoport SI, Schapiro MB: Relation of age and apolipoprotein E to cognitive function in Down syndrome adults. *Neuroreport* 8:1835-1840, 1997
- Amano K, Sago H, Uchikawa C, Suzuki T, Kotliarova SE, Nukina N, Yamakawa K: Dosage-dependent over-expression of genes in the trisomic region Ts1 Cje mouse model for Down syndrome. *Hum Mol Genet* 13:1333-1340, 2004.
- Antonarakis S: 10 years of genomics, chromosome 21, and Down syndrome. *Genomics* 51: 1-16, 1998
- Arendt T, Bigl V, Tennstedt A, Arendt A: Neuronal loss in different parts of the nucleus basalis is related to neuritic plaque formation in cortical target areas in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 14:1-14, 1985.
- Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW: The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1:103-116, 1992
- Ashburner J, Friston KJ: Voxel-Based Morphometry – The methods. *Neuroimage* 11:805-821, 1999
- Aylward EH, Li Q, Honeycutt NA, Warren AC, Pulsifer MB, Barta PE, Chan MD, Smith PD, Jerram M, Pearlson GD: MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's syndrome with and without dementia. *Am J Psychiatry* 156:564-568, 1999
- Baird PA, Sadovnick AD: Life expectancy in Down's syndrome. *J Paediat* 110:849-854, 1987
- Ball MJ, Nuttall K: Neurofibrillary tangles, neurovacuolar degeneration and neuron loss in Down's syndrome: quantitative comparison with Alzheimer dementia. *Ann Neurol* 7:462-465, 1980
- Benda CE : The child with mongolism (Congenital Acromicria). Grune & Stratton, New York. 1960
- Bickel H, Epidemiologie der Demenzen. *Psycho* 21:716-722, 1995

- Biegón A, Eberling JL, Richardson BC, et al.: Human corpus callosum in aging and Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging study. *Neurobiol Aging* 15:393-397, 1994
- Bobinski M, Wegiel J, Wisniewski HM, Tarnawski M, Reisberg B, De Leon MJ, Miller DC: Neurofibrillary pathology – correlation with hippocampal formation atrophy in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 17:909-919, 1996
- Braak H, Braak E.: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82:239-259, 1991.
- Braak H, Griffing K, Braak E: Neuroanatomy of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res* 3:235-247, 1997.
- Chan D, Fox NC, Scahill RI, et al.: Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 49:433-442, 2001
- Chapman RS, Hesketh LJ: Behavioral phenotype of individuals with down syndrome. *Ment Ret Dev Dis Res Rev* 6 :84-95, 2000
- Clark RF, Goate AM: Molecular Genetics of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 50:1164-1172, 1993
- Collacott RA, Cooper S, McGrother C : Differential rates of psychiatric disorders in adults with Down's syndrome compared with other mentally handicapped adults. *Br J Psychiatry* 161:671-674, 1992
- Conti F, Manzoni T : The neurotransmitters and postsynaptic actions of callsoally projecting neurons. *Brain Res* 64:37-53, 1994
- Convit A, de Leon MJ, Tarshish C, De Santi S, Tsui W, Rusinek H, George AE : Specific hippocampal volume reduction in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 18:131-138, 1997
- Dale E, Reichert D: *Bibliography of Vocabulary Studies*. Columbus, Ohio: Ohio State University, Bureau of Educational Research, 1957
- Davatzikos C, Vaillant M, Resnick SM, Prince JL, Levotsky S, Bryan RN: A computerized approach for morphological analysis of the corpus callosum. *J Comput Assist Tomogr* 20:88-97, 1996
- De Haan JB, Susil B, Pritchard M, Kola I : An altered antioxidant balance occurs in Down syndrome fetal organs: implications for the "gene dosage effect" hypothesis. *J Neural Transm Suppl.* 67:67-83, 2003.
- De Lacoste MC, Kirkpatrick JB, Ross ED: Topography of the human corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol* 44:578-591, 1985.
- De Lacoste-Utamsing MC, Holloway RL: Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science* 216:1431-1432, 1982.

- De la Monte SM, Hedley-Whyte ET : Small cerebral hemispheres in adults with Down's syndrome: Contributions of developmental arrest and lesions of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 49(5) :509-520, 1990
- De la Torre R, Casado A, Lopez-Fernandez, Carrascosa D, Ramirez V, Saez J: Overexpression of copper-zinc superoxid dismutase in trisomy 21. *Experientia* 52:871-873, 1996
- de Leon MJ, George AE, Golomb J, Tarshish C, Convit A, Kluger A, De Santi S, Mc Rae T, Ferris SH, Reisberg B, Ince C, et al.: Frequency of hippocampus atrophy in normal elderly and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 18:1-11, 1997
- DeCarli C, Maisog J, Murphy DG, Teichberg D, Rapoport SI, Horwitz B: Method for quantification of brain, ventricular and subarachnoid CSF volumes from MRI images. *J Comput Assist Tomogr* 16:274-284, 1992
- Demeter S, Rosene DL, van Hoesen GW: Interhemispheric pathways of the hippocampal formation, presubiculum and entorhinal and posterior parahippocampal cortices in the rhesus monkey: the structure and organisation of the hippocampal commissures. *J Comp Neurol* 233:30-47, 1985
- Demeter S, Ringo JL, Doty RW : Morphometric analysis of the human corpus callosum and anterior commissure. *Hum. Neurobiol.* 6:219-226, 1988
- Down JLH: Observations on an ethnic classification of Idiots. *Lond Hosp Clin Lect Rep* 3:259-262, 1866
- Duara R, Margolin RA, Robertson-Tchabo EA, London ED, Schwartz M, Renfrew JW, Koziarz BJ, Sundaram M, Grady C, Moore AM, et al.: Cerebral glucose utilisation, as measured with positron emission tomography in 21 resting healthy men between the ages of 21 and 83 years. *Brain* 106(3):761-775, 1983
- Dunn LM, Dunn LM: Peabody Picture Vocabulary Test-Revised, Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1981.
- Dupont A, Vaeth M, Videbech P: Mortality and life expectancy of Down's syndrome in Denmark. *J Ment Defic Res* 30:111-120, 1986
- Engidawork E, Lubec G: Protein expression in Down syndrome brain. *Amino Acids* 21:331-361, 2001
- Epstein CJ: The consequences of chromosome imbalance. *Am J Med Genet Suppl* 7:31-77, 1990 Review
- Epstein CJ: The conceptual bases for the phenotypic mapping of conditions resulting from aneuploidy, in Epstein C (ed.): *The phenotypic mapping of Down syndrome and other Aneuploid conditions*. New York NY, Wiley-Liss, 1-18, 1993.
- Epstein CJ: Down Syndrome. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.) *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 7th Edition, Vol. I, New York: McGraw Hill, Inc., pp. 749-794, 1995.



- Evenhuis HM: The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol* 47:263-267, 1990
- Fraser M, Mitchell A: Kalmuc idiocy: Report of a case with autopsy with notes on sixty-two cases. *J Ment Sci* 22:169-179, 1876
- Funnell MG, Corballis PM, Gazzaniga MS: Insights into the functional specificity of the human corpus callosum. *Brain* 123(5):920-926, 2000
- Gloor P, Salanova V, Olivier A, Quesney LF : The human dorsal hippocampal commissure. An anatomically identifiable and functional pathway. *Brain* 116:1249-1273, 1993.
- Godbridge H, Reynolds GP, Czudek C, Calcutt NA : Alzheimer like neurotransmitter deficits in adult Down's syndrome brain tissue. *J Neurol Neurosurg Psych* 50:775-778, 1987
- Greicius MD, Krasnow B, Boyett-Anderson JM, Eliez S, Schatzberg AF, Reiss AL, Menon V: Regional analysis of hippocampal activation during memory encoding and retrieval. fMRI study. *Hippocampus* 13:164-174, 2003
- Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RW, Symon L: Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 32:632-637, 1975
- Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, et al. : Corpus Callosum atrophy is a possible indicator for region and cell type specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: an MRI analysis. *Arch Neurol* 55:193-198, 1998
- Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, Horwitz B, Hippus H, Möller HJ, Schapiro MB, Rapoport SI: Corpus callosum measurement is an in vivo indicator for neocortical neural integrity, but not white matter pathology, in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 903:470-477, 2000.
- Hampel H, Teipel SJ, Alexander GE, Pogarell O, Rapoport SI, Möller HJ: In vivo imaging of region and cell type specific neocortical neurodegeneration in Alzheimer's disease: perspective of MRI derived corpus callosum measurement for mapping disease progression and effects of therapy: evidence from studies with MRI, EEG and PET. *J Neural Transm* 109:837-855, 2002
- Hattori M, Fujiyama A, Taylor T, et al.: The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 405: 311-319, 2000
- Haxby JV: Neuropsychological evaluation of adults with Down's syndrome: patterns of selective impairment in non-demented old adults. *J Mental Def Res* 33:193-210, 1989
- Heller JH: Human chromosome abnormalities as related to physical and mental dysfunction. *J Hered* 60:239-245, 1969
- Hiskey MS. Manual: Hiskey-Nebraska Test of Learning Aptitude. Lincoln, NE: College View Printer, 1965

- Hof P.R., Cox K., Morrison J.H.: Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease. I. Superior frontal and inferior temporal Cortex. *J Comp Neurol* 301:44-54, 1990
- Hof PR, Morrison JH: Neocortical neuronal subpopulations labeled by a monoclonal antibody to calbindin exhibit differential vulnerability in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 111:293-301, 1991
- Hof PR, Bouras C, Perl DP, Sparks DL, Metha N, Morrison JH: Age-related distribution of neuropathologic changes in the cerebral Cortex of patients with Down's syndrome: quantitative regional analysis and comparison with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 52:379-391, 1995
- Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F, Watson P: Population based study on the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry* 172:493-498, 1998
- Hook E: Down syndrome; Its frequency in human populations and some factors pertinent to variations in rates, in de la Cruz F, Gerald P(eds.): *Trisomy 21 (Down Syndrome): Research Perspectives*. Baltimore, MD, University Park Press:3-68,1981.
- Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL: Alzheimer's disease: Cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 225:1168-1170, 1984.
- Hyman BT, Mann DMA: Alzheimer-type pathological changes in Down's individuals of various ages. In Iqbal K, McLachlan DRC, Winblad B, Wisniewski HM (eds.), *Alzheimer's disease: Basic Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies*. Wiley, New York, 105-113, 1991
- Ikeda S, Yanagisawa N, Alsop D, Glenner GG: Evidence of amyloid beta-protein immunoreactive early plaque lesions in Down's syndrome brains. *Lab Invest* 61:133-137, 1989
- Ikeda M, Arai Y: Longitudinal changes in brain CT scans and development of dementia in Down's syndrome. *Eur Neurol* 47:205-208, 2002
- Innocenti GM: General organisation of callosal connections in the cerebral Cortex. In *Cerebral Cortex*, Jones EG, Peters A (eds.), Vol.5: 291-353. Plenum Publishing Corp., New York, NY, 1986.
- Jack CR, Petesen RC, Xu Y, et al. : Rate of medial temporal lobe atrophy in typical ageing and Alzheimer's disease. *Lancet* 348:94-97, 1998.
- Janowsky JS, Kaye JA, Carper RA: Atrophy of the corpus callosum in Alzheimer's disease versus healthy aging. *J Am Geriatr Soc* 44:798-803, 1996
- Jernigan TL, Bellugi U: Anomalous brain morphology on magnetic resonance images in Williams's Syndrome and Down's Syndrome. *Arch Neurol* 47:529-533, 1990
- Jervis G : Early senil dementia in Mongolian idiocy. *Am J Psych* 105:102-106,1948

- Kaye JA, May C, Atack JR, Daly E, Sweeney DL, Beal MF, Kaufman S, Milstien S, Friedland RP, Rapoport SI: Cerebrospinal fluid neurochemistry in the myoclonic subtype of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 24:647-650, 1988
- Kesslak JP, Nagata SF, Lott I, Nalcioglu U: Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes in the brains of individuals with Down's syndrome. *Neurology* 44:1039-1045, 1994
- Khachaturian ZS : Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 42:1097-1104, 1985.
- Kirk SA, McCarthy CC, Kird WD: *Illinois Test of Psycholinguistic Abilities*. Urbana, IL: University of Illinois Press, 1968
- Korenberg JR, Kawashima H, Pulst SM, Allen L, Magenis E, Epstein CJ: Down syndrome: Toward a molecular definition of the phenotype. *Am J Med Genet Suppl* 7:91-97, 1990
- Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, Rapoport SI, Schapiro MB: 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. *Am J Psychiatry* 159:74-81, 2002
- Lai F, Williams RS: A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol* 46:849-853, 1989
- Lawlor BA, McCarron M, Wilson G, McLoughlin M: Temporal lobe oriented CT scanning and dementia in Down's syndrome. *Int J Geriatr Psych* 16:427-429, 2001
- Lejeune J, Gautier M, Turpin R: A study of somatic chromosomes in nine infants with mongolism. *CR Acad Sci (Paris)* 240:1026- 1027, 1959
- Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC: Focal Decline of Cortical Thickness in Alzheimer's Disease Identified by Computational Neuroanatomy. *Cereb Cortex* 15:995-1001, 2005.
- Lubec G, Engidawork E: The brain in Down Syndrome(Trisomie 21). *J Neurol* 249: 1347-1356, 2002
- Lyoo K, Satlin A, Lee CK, Renshaw PF: Regional atrophy of the corpus callosum in subjects with Alzheimer's disease and multi infarct dementia. *Psychiat Res.-Neuroim.* 74 :63-72, 1997
- Malmud N: Neuropathology of organic brain syndromes associated with ageing. In Gaitz CM (ed.), *Ageing and the brain: Advances in Behavioural Biology*, Vol.3, Plenum Press, New York,63-87, 1972
- Mann DMA, Yates PO, Marcyniuk B: Alzheimer's presenile dementia, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age form an age related continuum of pathological changes. *Neuropathol Appl Neurobiol* 10:185-207; 1984

- Mann DMA, Yates PO, Marcyniuk B: Some observation on the cerebral Kortex and hippocampus in presenile Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age *J Neurol Sci* 69: 139-159, 1985
- Mann DMA, Yates PO, Marcyniuk B, Ravindra CR: The topography of plaques and tangles in Down's syndrome patients at different ages. *Neuropath Appl Neurobiol* 12:447-457, 1986
- Mann DMA, Yates PO, Marcyniuk B, Ravindra CR: Loss of neurons from cortical and subcortical areas in Down's syndrome patients at middle age. Quantitative comparison with younger Down's patients and patients with Alzheimer disease. *J Neurol Sci* 80:79-89, 1987
- Mann DMA: The pathological Association between Down syndrome and Alzheimer disease. *Mech aging dev* 43:99-136, 1988
- Mann DMA, Esiri MM: The site of the earliest lesion in Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 318:789-790, 1988a
- Mann DMA, Esiri MM: Regional acquisition of plaques and tangles in Down's syndrome in patients under 50 years of age. *J Neurol Sci* 89:169-179, 1989
- Mann D.M.: Pyramidal nerve cell loss in Alzheimer's disease. *Neurodegeneration* 5:423-427, 1996
- Mann DMA: Neuropathological changes of Alzheimer's disease in persons with Down's syndrome. In Esiri MM, Morris JH(eds.): *The neuropathology of dementia*. Cambridge University Press, 1997
- Margallo-Lana M, Morris CM, Gibson AM, Tan AL, Kay DWK, Tyrer SP, Moore BP, Ballard CG: Influence of the amyloid precursor protein locus on dementia in Down Syndrome, *Neurology* 62:1996-1998, 2004
- Mattson MP, Barger SW, Cheng B, Lieberburg I, Smith-Swintosky VL, Rydel RE: (-amyloid precursor protein metabolites and loss of neuronal Ca<sup>2+</sup> homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends in Neuroscience* 16:409-414, 1993.
- Mattson M: Cellular actions of (-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev* 77:1081-1132, 1997
- McKusick V: *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*. Baltimore, MD, Center for Medial Genetics, Johns Hopkins University, and Bethesda, MD, National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, 1999.
- Metz CE: Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 8: 283-298, 1978.
- Mikkelsen M: Down syndrome: Cytogenetical epidemiology. *Hereditas* 86:45-49, 1977.
- Moses P, Courchesne E Stiles J, Trauner D, Egaas B, Edwards E: Regional size reduction in the human corpus callosum following pre- and perinatal brain injury. *Cereb Kortex* 10: 1200-1210, 2000

- Murphy GM, DeCarli C, Schapiro MB, Rapoport SI, Horwitz B: Age-Related Differences in Volumes of Subcortical Nuclei, Brain Matter and Cerebrospinal Fluid in Healthy Men as Measured With Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol* 49:839-845, 1992
- Myers B, Pueschel SM: Psychiatric disorders in persons with Down syndrome. *J Nerv Ment Dis* 179:609-613, 1991
- Nagy Z, Jobst KA, Esiri MM, Morris JH, King EM-F, Mac Donald B, Litchfield S, Barnetson L, Smith AD: Hippocampal pathology reflects memory deficit and brain imaging measurements in Alzheimer's disease: clinicopathological correlations using three sets of pathologic diagnostic criteria. *Dementia* 7:76-81, 1996.
- Nasrallah HA, Andreasen NC, Coffman JA, et al.: A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia. *Biol Psychiatr* 21:274-282, 1986
- National Institute on Aging, American Association of Retired Persons: Workshop for Improved Diagnosis of Alzheimer's Disease. Bethesda, MD, Dec 4-7, 1983
- Nelson LD, Orme D, Osann K, Lott IT: Neurological changes and emotional functioning in adults with Down syndrome. *J Intellect Dis Res* 45:450-456, 2001
- Onodera K, Patterson D: Structure of human chromosome 21: For an understanding of genetic diseases including Down's syndrome. *Biosci Biotechnol Biochem* 61:403-409, 1997
- Pandya DN, Karol EA, Heilbronn D: The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey. *Brain Res* 32:31-43, 1971.
- Pandya DN, Seltzer B: The topography of commissural fibers, in two hemispheres – one brain: Functions of the corpus callosum. Edited by Lepore F, Pito M, et al.. NY, Alan R Liss, 47-73, 1986
- Pantel J, Schröder J, Essig M, Minakaran R, Schad LR, Friedlinger M, Jauss M, Knopp MV: Corpus Callosum in Alzheimer's disease and vascular dementia – a quantitative magnetic resonance study. *J Neural Transm* 54(suppl.):129-136, 1998
- Pietrini P, Dani A, Maura L, et al.: Low glucose metabolism during brain stimulation in older Down's syndrome subjects at risk for Alzheimer's disease prior to dementia. *Am J Psych* 154:1063-1069, 1997
- Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, Capone GT, Reiss A: Neuroanatomy of Down's Syndrome: A high resolution study. *Am J Psychiatr* 158:1659-1665, 2001a
- Pinter JD, Brown WE, Eliez S, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL: Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: A high-resolution MRI study. *Neurology* 56:972-974, 2001b
- Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC: Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58:1395-1402, 2001

- Pritchard MA, Kola I: The gene dosage effect hypothesis versus the amplified developmental instability hypothesis in Down Syndrome. *J Neural Transm* 57:293-304, 1999
- Rafalowska J, Barcikowska M, Wen GY, Wisniewski HM: Laminar distribution of neuritic plaques in normal aging, Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Acta neuropathol.* 77:21-25, 1988
- Raz N, Torres IJ, Briggs SD, Spencer WD, Thornton AE, Loken WJ, Gunning FM, McQuain JD, Driesen NR, Acker JD: Selective neuroanatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. *Neurology* 45:356-366, 1995
- Reynolds GP, Warner CEJ : Amino acid transmitter deficits in adult Down's syndrome brain tissue. *Neurosci Lett* 94:224-227, 1988
- Ropper AH, Williams RS: Relationship between plaques, tangles and dementia in Down's syndrome. *Neurology* 30:639-644, 1980
- Rumble B, Retallack R, Hilbich C, Simms G, Multhaup G, Martins R, Hockey A, Montgommery P, Beyreuther K, Master CL: Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 320:1446-1452, 1989
- Sadowski M, Wisniewski HM, Tarnawski M, Kozlowski PB, Lach B, Wegiel J: Entorhinal Kortex of aged subjects with Down's syndrome shows severe neural loss caused by neurofibrillary pathology. *Acta Neuropathol* 97:156-164, 1999
- Salat D, Ward A, Kaye JA, Janowsky JS: Sex differences in the corpus callosum with aging. *Neurobiol Aging* 18: 191-197, 1997
- Sass KJ, Spencer DD, Spencer SS, Novelly RA, Williamson PD, Mattson RH. Corpus callosotomy for epilepsy. Neurologic and neuropsychological outcome. *Neurology* 38:24-28,1988
- Schaltenbrand G, Spuler H, Wahren W: Electroanatomy of the corpus callosum radiation according to the facts of stereotactic stimulation in man. *Z Neurol* 198:79-92, 1970
- Schapiro MB, Haxby JV, Grady CL, et al.: Decline in cerebral glucose utilisation and cognitive function with aging in Down's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50:766-774, 1987
- Schapiro MB, Haxby JV, Grady CL: Nature of mental retardation and dementia in Down syndrome: study with PET, CT and neuropsychology. *Neurobiol Aging* 13:723-734, 1992
- Schapiro MB, Luxenberg JS, Kaye JA, Haxby JV, Friedland RP, Rapoport SI: Serial quantitative CT analysis of brain morphometrics in adult Down's syndrome at different ages. *Neurology* 39(10):1349-1353, 1989
- Schott JM, Fox NC, Frost C, et al.: Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 53:181-188, 2003

- Shapiro BL: The Down Syndrome critical region. *J Neural Transm* 57:41-60, 1999
- Solitaire GB, Lamarche JB: Brain weight in the adult mongol. *J Ment Defic Res* 11:79-84, 1967
- Steinmetz H, Staiger JF, Gottfried S, Huang Y, Jancke L: Corpus callosum and brain volume in women and men. *Neuroreport* 6:1002-1004, 1995
- Teipel SJ, Hampel H, Alexander GE, et al.: Dissociation between white matter pathology and corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 51:1381-1385, 1998.
- Teipel SJ, Hampel H, Pietrini P, Alexander Ge, Horwitz B, Daley E, Möller H-J, Schapiro MB, Rapoport SI : Region- specific corpus callosum atrophy correlates with the regional pattern of cortical glucose metabolism in Alzheimer disease. *Arch neurol* 56 :467-473, 1999
- Teipel SJ, Bayer W, Alexander GE, Zebuhr J, Teichberg D, Kulic L, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SL, Hampel H: Progression of Corpus Callosum Atrophy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 59:243-248, 2002
- Teipel SJ, Bayer W, Alexander GE, Bokde ALW, Zebuhr Y, Teichberg D, Müller-Spahn F, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H: Regional pattern of hippocampus and corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease in relation to dementia severity: evidence for early neocortical degeneration. *Neurobiol Aging* 24:85-94, 2003
- Teipel SJ, Alexander GE, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H: Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry. *Brain* 127:811-824, 2004.
- Teipel SJ, Flatz WH, Heinsen H, Bokde ALW, Scho.nberg SO, Söckel S, Dietrich O, Reiser MF, Möller HJ, Hampel H: Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. *Brain* 13:1-19, 2005.
- Teipel SJ, Pruessner JC, Faltraco F, Born Ch, Rocha-Unold M, Evans A, Möller HJ, Hampel H: Comprehensive dissection of the medial temporal lobe in AD: measurement of hippocampus, amygdala, entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices using MRI. *J Neurol.* 253(6):794-800, 2006.
- Teipel SJ, Hampel H: Neuroanatomy of Down syndrome in vivo: a model of preclinical Alzheimer's disease. *Behav. Genet.* 36(3):405-415, 2006.
- Terman LM, Merrill MA: Stanford-Binet Intelligence Scale: Manual for the third Revision, from L-M. Boston: Houghton-Mifflin, 1973
- Terry RD, Katzman R: Senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 14:497-506, 1983
- Thompson PM, Narr KL, Blanton RE, Toga AW: Mapping structural alterations of the corpus callosum during brain development and degeneration, *The Parallel Brain: the Cognitive Neuroscience of the Corpus Callosum*. Ed. Zaidel E, Iacoboni M. Cambridge, MIT Press, 2003.

- Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, McLaughlin M, Gill M, Lawlor BA: Dementia in people with Down Syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 16:1168-1174, 2001
- van Leeuwen FW, Hol EM: Molecular misreading of genes in Down Syndrome as a model for the Alzheimer type of neurodegeneration. *J Neural Transm* 57:137-160, 1999
- Vermersch P, Roche J, Hamon M, et al. : White matter resonance imaging hyperintensity in Alzheimer's disease: correlations with corpus callosum atrophy. *J Neurol* 243:231-234, 1996
- Vickers JC, Delacourte A, Morrison JH: Progressive transformation of the cytoskeleton associated with normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Res* 594:273-278, 1992.
- Visser FF, Aldenkamp AP, van Huffelen AC, et al.: Prospective study of the prevalence of Alzheimer-like dementia in institutionalised individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 101:400-412, 1997.
- Wang P, Doherty S, Hesselink JR, Bellugi U: Callosal morphology concurs with neurobehavioral and neuropathological findings in two neurodevelopmental disorders. *Arch Neurol* 49: 407-411, 1992
- Watson C, Andermann F, Gloor P, Jones-Gotman M, Peters T, Evans A, Olivier A, Melanson D, Leroux G: Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 42:1743-1750, 1992
- Wechsler DA: Wechsler Intelligence scale for children-Revised. New York, Psychological Corp., 1974
- Weis S, Weber G, Wenger E, Kimbacher M: The controversy about a sexual dimorphism of the human corpus callosum. *Intern J Neurosci* 47:169-173, 1989
- Weis S, Jellinger K, Wenger E: Morphometry of the corpus callosum in normal aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm (suppl.)* 33:35-38, 1991.
- Weis S, Kimbacher M, Wenger E, Neuhold A: Morphometric analysis of the corpus callosum using MR: correlations with measurements with ageing in healthy individuals. *Am J Neuroradiol* 14:637-645, 1993
- Whalley LJ : The dementia of Down's syndrome and its relevance to etiological studies of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 396: 39-53, 1982
- White NS, Alkire MT, Haier RJ: A voxel-based morphometry study of nondemented adults with Down Syndrome. *Neuroimage* 20:393-403, 2003
- Williams JD, Summit RL, Martens PR, et al.: Familial Down syndrome due to t(10;21) translocation: Evidence that the Down phenotype is related to trisomy of a specific segment of chromosome 21. *Am J Hum Genet* 27:478-485, 1975



- Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY: Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol* 17:278-282; 1985a
- Wisniewski KE, Dalton AJ, McLachlan C, Wen GY, Wisniewski HM: Alzheimer's disease in Down's syndrome: clinicopathologic studies. *Neurology* 35:957-961; 1985b
- Wisniewski HM, Merz GS: Neuropathology of the ageing brain and dementia of the Alzheimer type. In Gaitz CM, Samorajski (eds.) *Ageing 2000: our health care destiny*. Springer, New York, pp 231-243, 1985c
- Witelson SF: The brain connection: the corpus callosum is larger in left-handers. *Science* 229:665-668, 1985
- Yamauchi H, Fukuyama H, Harada K, Nabatame H, Ogawa M, Ouchi Y, Kimura J, Konishi J: Callosal atrophy parallels decreased cortical oxygen metabolism and neuropsychological impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 50:1070-1074, 1993.
- Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Katsumi Y, Hayashi T, Oyanagi C, Konishi J, Shio H: Comparison of the pattern of atrophy of the corpus callosum in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 69:623-629, 2000.
- Yates CM, Ritchie IM, Simpson J, Maloney AFJ, Gordon A : Noradrenaline in Alzheimer type dementia and Down's syndrome. *Lancet* ii:39-40, 1981
- Yu-ling T, Bing-huan C, Jiong-da Y, et al.: Localisations of functional projections from corpus callosum to cerebral Kortex. *Chin Med J (English)* 104:851-857, 1991

## 7. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Seite:

Abbildung 1:	$\beta$ -APP Stoffwechselfvorgänge .....	13
Abbildung 2:	Ebenen im MRT und Orientierung des Magnetfeldes B0 .....	34
Abbildung 3:	Vermessung des Corpus callosum und der fünf Subregionen in der midsagittalen Ebene .....	40
Abbildung 4:	Vergleich der Teilflächen des Corpus callosum bei gesunden Kontrollen und Down-Syndrom- Betroffenen.....	49
Tabelle 1:	Klinische Charakteristika der Down-Syndrom-Betroffenen (gesamt) und Kontrollen.....	29
Tabelle 2:	Klinische Charakteristika der Down-Syndrom-Subgruppen .....	29
Tabelle 3:	Synopsis der Signalintensitäten in T1/T2-gewichteten Bildern der Hirnstrukturen .....	36
Tabelle 4:	Vergleich der Volumina des Hippocampus und der (Sub-) Fläche(n) des Corpus callosum bei Down-Syndrom- Betroffenen und gesunden Kontrollen.....	48
Tabelle 5:	Gegenüberstellung des Alterseffektes bei gesunden Kontrollen und Down-Syndrom-Betroffenen auf das Volumen des Hippocampus und die Gesamtfläche des Corpus callosum unter Kontrolle des Einflusses des Geschlechts.....	51
Tabelle 6:	Gegenüberstellung des Alterseffektes bei gesunden Kontrollen und Down-Syndrom-Betroffenen auf die Teilflächen des Corpus callosum (C1-C5) in anterior-	

posteriorer Reihenfolge unter Kontrolle des Einflusses des Geschlechts..... 52

Tabelle 7: Gegenüberstellung des Alterseffektes bei gesunden Kontrollen und Down-Syndrom-Betroffenen auf das Volumen des Hippocampus und die Gesamtfläche des Corpus callosum unter Kontrolle des Einflusses des gesamten intracraniellen Volumens..... 53

Tabelle 8: Gegenüberstellung des Alterseffektes bei gesunden Kontrollen und Down-Syndrom-Betroffenen auf die Teilflächen des Corpus callosum (C1-C5) in anterior-posteriorer Reihenfolge unter Kontrolle des Einflusses des gesamten intracraniellen Volumens..... 54

## 8. ABKÜRZUNGEN

DS	Down-Syndrom (Trisomie 21)
AD	Demenz vom Alzheimer Typ
SP	Senile Plaques
NFT	Neurofibrilläre Bündel
CC	Corpus callosum
MRT	Magnetresonanztomographie
DNA	Desoxiribonukleinsäure
RNA	Ribonukleinsäure
mRNA	messenger RNA
APP	amyloid precursor protein
A $\beta$	$\beta$ -Amyloptide
CT	Computertomographie
e.g.	exemplum gratia
PET	Positronenemissions Tomographie
SD	Standardabweichung
N	Anzahl
Chi <sup>2</sup>	Chi-Quadrat
df	Freiheitsgrade
p	Wahrscheinlichkeit
KI	Konfidenzintervall
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
DSM III	3. Auflage des diagnostischen und statistischen Manuals Psychischer Störungen
MHz	Megahertz
ms	Millisekunden
TR	Repetitionszeit
TE	Echozeit
T	Tesla
$\omega_0$	Larmorfrequenz
MHz	Megahertz
$\gamma$	Gyromagnetische Verhältnis für Protonen mit dem Wert 42,58 MHz/T
B <sub>0</sub>	Stärke des Magnetfeldes in Tesla
M <sub>z</sub>	Längsmagnetisierung in z-Richtung
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
m <sup>3</sup>	Kubikmeter
PPVT—R	Peabody Picture Vocabulary Test-Revised
S-B	Stanford-Binet Intelligence Sclae

HOM	Hidden Object Memory Test
EBD	Extended Block Design Test
H-N	Hiskey-Nebraska Block Patterns Subtest
DSMSE	Down Syndrom Mental Status Examination
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised
ROI	Region of interest
ROC	Receiver operating characteristic curve
VBM	Voxel-basierte Morphometrie

## 9. DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde an der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der LMU in der Abteilung für Gerontopsychiatrie angefertigt.

Herrn **Prof. H. Hampel** danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an seiner Klinik durchzuführen

Besonderen Dank schulde ich Herrn **Dr. Stefan Teipel** für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit.

Herrn **Prof. M. D. Schapiro** und Herrn **Dr. G. E. Alexander** gilt mein Dank für die Unterstützung und Mithilfe.

Vielen Dank an Frau **Dipl.Psych G. Tavan** für die methodische Unterstützung meiner Arbeit.

Und schließlich möchte ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Gerontopsychiatrie der Psychiatrischen Klinik München für die Zusammenarbeit danken.

## 10. VERÖFFENTLICHUNG

Teipel SJ, Schapiro MB, Alexander GE, Krasuski JS, Horwitz B, Hoehne C, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H: Relation of Corpus Callosum and Hippocampal Size to Age in Nondemented Adults With Down's Syndrome; Am J Psychiatry 2003; 160: 1870-1878)

## 11. LEBENSLAUF

### Persönliche Daten

Geburt: 11. August 1975 in Landshut, Deutschland  
Familienstand: ledig  
Eltern: Frank Höhne, Realschulrektor  
Kunigunde Höhne, Krankenschwester

### Schulbildung

1982-1986 Grundschole Piflas, Landshut  
1986-1995 Hans-Leinberger-Gymnasium , Landshut  
Juni 30, 1995 Abitur mit dem Durchschnitt von 1,5 abgelegt

### Militärdienst

1995-1996 Luftwaffe Roth, Nürnberg

### Studium

1997-2002 Studium der Humanmedizin an der Ludwigs- Maximilian  
Universität, München  
2002-2003 Praktisches Jahr:  
1. Tertial: Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie  
Heckscher Klinik, München  
2. Tertial: Innere Medizin in München und Toronto, Kanada  
3. Tertial: Stipendium des DAAD: Groote Schuur Hospital Abt.  
Chirurgische Notaufnahme, Kapstadt, Südafrika

### Nebentätigkeiten

1999-2002 Mitarbeit in der Studentengruppe des Marburger Bundes  
2002-2004 Mitarbeit in einem internationalen Projekt zur Township-Entwicklung  
in Kapstadt, Südafrika  
1999-2004 Ausbildung zum Krankenpflegehelfer und Tätigkeiten in der  
Psychiatrischen Klinik der LMU und der Kinder- und  
Jugendpsychiatrie und Psychotherapie im BKH Landshut  
seit 2002 Anfertigung der Doktorarbeit im „Alzheimer Memorial Center“ der  
Psychiatrische Klinik der LMU

### Berufserfahrung

Seit 1.12.2004 Assistenzarzt an der Heckscher-Klinik für Kinder- und  
Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

München, 23.08.2007

Christian Höhne