

Down Sendromu ve Serebral Perfüzyon Anomalileri: SPECT Çalışması

DOWN SYNDROME AND CEREBRAL PERFUSION ABNORMALITIES: A SPECT STUDY

Dr. Mustafa AYDIN,^a Dr. Nimet KABAKUŞ,^{a,b} Dr. Tansel Ansal BALCI,^c Dr. Ahmet AYAR^d

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ^bPediyatrik Nöroloji BD, ^cNükleer Tıp AD, ^dBiyofizik AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Down sendromu (DS), mental retardasyonun en sık genetik nedenidir. Bu sendroma mental retardasyon ile birlikte dil ve hafıza problemleri gibi karakteristik nöro-psikolojik bulgular eşlik eder. DS'unda görülen kognitif kusurların nöro-anatomik temelleri henüz tam anlaşılabilmiş değildir. Çalışmamızda bu kognitif kusurların olası nedenlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya sitogenetik olarak serbest trizomi tanısı konulmuş 9 DS'li hasta alındı. Hastalar klinik, elektroensefalografik (EEG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi (SPECT) tetkikleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 5.3 ± 3.4 yıl (1.5-12) bulundu. Ortalama IQ düzeyleri 40.7 ± 7.9 (30-56) olarak belirlenirken; IQ düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi ($r=-0.547$). IQ düzeyi 40 ve altında olan beş hastanın tümünde EEG / MRG ve SPECT anomaliklerinden bir veya fazlasının olduğu saptandı. Hastaların altısının (%66.7) EEG'leri normal; üçünün ise (%33.3) anormal bulundu. Tc-99m HMPAO beyin SPECT'inde hastaların yalnızca ikisinde (%22.2) ve toplam altı alanda perfüzyon anomalisi saptandı. Bu alanların önemli bir kısmında (%66.7) hipoperfüzyon görülmekte; yalnızca ikisinde (%33.3) hiperperfüzyon belirlendi. Fronto-parieto-temporal bölge en sık perfüzyon anomalisi görülen bölge (n=5) ve sağ hemisfer de (n=5), sola göre (n=1) daha fazla perfüzyon anomalisi gösteren hemisfer idi. SPECT'te anormal bulgu saptanan iki hastanın birinde normal, birinde ise anormal MRG bulguları saptandı; bu hastaların EEG'lerinde, perfüzyon anomalisi görülen bölgelere uyan alanlarda, delta ve teta paroksizimleri belirlendi.

Sonuç: DS'li olguların değişik düzeylerde yapısal, perfüzyon ve elektrofizyolojik beyin anomalilerine sahip oldukları saptandı. Bu anomalilerin merkezi sinir sisteminin değişik bölgelerinin nörofizyolojik disfonksiyonlarına yol açtığı ve bu durumun da kognitif kusurlar ve nöro-psikolojik bulgular ile ortaya çıktığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, kognitif bozukluk, serebral perfüzyon, SPECT, Tc-99m HMPAO

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:6-11

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 22.12.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mustafa AYDIN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ELAZIĞ
dr1mustafa@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Abstract

Objective: Down syndrome (DS), the most common genetic cause of mental retardation, results in characteristic physical and neuropsychological findings, including mental retardation and deficits in language and memory. The neuroanatomic basis for these cognitive deficits still remain poorly understood. The aim of this study was to identify the possible causes of cognitive deficits present in patients with DS.

Material and Methods: Nine patients with DS, cytogenetically diagnosed as free trisomy, were enrolled in the study. The patients were evaluated by single photon emission computed tomography (SPECT) in combination with clinical findings, electroencephalography (EEG), and magnetic resonance imaging (MRI).

Results: Mean age of the patients were found as 5.3 ± 3.4 years (1.5-12). Average IQ levels were 40.7 ± 7.9 (30-56) and there was no significant correlation between IQ levels and age ($r=-0.547$). There were one or more abnormality of EEG / MRI and brain perfusion SPECT in the all five patients whose IQ level was 40 and below. In six patients (66.7%) EEG findings were normal, but three (33.3%) had abnormal EEG findings. Brain perfusion abnormalities were detected in only two patients (22.2%) and a total of six areas. There were hypoperfusion in the the majority of these areas (66.7%), but in only two areas (33.3%) hyperperfusion abnormalities were detected. Fronto-parieto-temporal region was the most affected perfusion abnormality region (n= 5) and right hemisphere had more perfusion abnormality areas (n= 5), than left hemisphere (n= 1). In two patients whose SPECT were evaluated as abnormal, one had normal and while the other had abnormal MRI findings. The SPECT and EEG findings were concordant: perfusion abnormality areas in SPECT corresponded to areas of delta and teta rhythm paroxysms in EEG.

Conclusion: It was determined that the patients with DS had varying levels of structural, perfusion, and electrophysiological brain abnormalities. These abnormalities may lead to neurophysiological dysfunction of the different areas of central nervous system and eventually present with cognitive deficits and neuropsychological findings.

Key Words: Down syndrome, cognitive deficit, cerebral perfusion, SPECT, Tc-99m HMPAO

Mental retardasyon, normalin altında entellektüel fonksiyon ile birlikte bozulmuş uyumlu davranışların olduğu klinik bir durumu tanımlamaktadır; bu durum gelişimin olduğu yıllarda daha belirgin hale gelir.

Mental retardasyon ile Down sendromundaki (DS) trizomik durum arasındaki ilişki açık değildir ve olasılıkla kompleksdir.^{1,2}

Down sendromu, mental retardasyonun en sık genetik nedenidir ve mental gerilikli popülasyonun yaklaşık %15'inden sorumludur.^{3,4} Yenidoğan canlı bebekler arasında DS görülme sıklığı 1/600 ile 1/800 arasında değişmektedir.⁵ Bu sendroma mental retardasyon ile birlikte dil ve hafıza problemleri gibi karakteristik fiziksel ve nöropsikolojik bulgular eşlik eder. Down sendromunda görülen kognitif kusurların nöro-anatomik temelleri henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir.³

Erişkin ve pediatrik hastalarda serebral patolojilerin (serebrovasküler hastalıklar, demans, epileptik cerrahi, serebral travma/serebral ölüm, akut nörolojik kayıplar, otizim, kortikal displazi, vs) bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ile değerlendirilmesi sonucu değerli bilgiler elde edilebilir.⁶

Down sendromunda görülen nöro-psikolojik bulgular ile beynin farklı alanlarının yapısal ve fonksiyonel anomalileri arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir.^{3,7-10} Biz de bu amaçla DS'li olgularda görülen bu kognitif kusurların hastaların klinik, elektroensefalografik, nöro-anatomik ve serebral perfüzyon bulguları ile ilişkisini araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntemler

Olgular

Çalışmaya sitogenetik olarak serbest trizomi tanısı konulmuş ve yaşları 1.5-12 yıl arasında değişen dokuz erkek DS'li hasta alındı. Öykülerinde hipoksik-iskemik beyin hasarı, menenjit, ensefalit gibi serebral patolojileri olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma konusunda aileler bilgilendirildi ve onayları alındı; ayrıca fakültemiz etik kurulundan da izin alındı. Hastaların öykü, fizik ve nörolojik muayene, genel laboratuvar sonuçları yanında; zeka düzeyi (IQ), elektroensefalografi (EEG), beyin magnetik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve beyin perfüzyon SPECT imajları değerlendirildi.

IQ/EEG/MRG Değerlendirilmesi

Kognitif ve davranışsal değerlendirme için yeniden düzenlenmiş Leiter Uluslararası Performans

Skalası, Stanford Binet Zeka Skalası, Vineland Sosyal Gelişim Skalası ve DSM IV ölçütleri kullanıldı.¹¹⁻¹³

EEG kayıtları, 10-20 elektrot sistemi ile 10 kanallı Nikon-Kohden marka aletle; sessiz, özel bir odada ve olanaklı ise spontan, bu olanaklı değilse hastalar kloralhidrat ile uyutularak, 30 dakikalık çekimler halinde elde edildi.

MRG tetkiki 1.5-Tesla (High Speed Model, General Electric Signa) cihazda, 3-mm kesit kalınlığı kullanarak elde edildi.

Beyin Perfüzyon SPECT Çalışması

Sintigrafik çalışma için tüm hastalara radyofarmasötik enjeksiyonundan en az yarım saat önce anjioket takıldı; daha sonra hastalar beyin sintigrafisi için mümkün olan optimal koşullarda dinlendirildi. Hastalara ortalama 0.3 mCi/kg dozunda Tc-99m HMPAO intravenöz olarak verildi. Gerekli hastalarda radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra en erken yarım saatte kloralhidrat (50-75 mg/kg/doz) ve/veya midazolam (0.1-0.3 mg/kg/doz) ile sedatizasyon sağlandı. Çekimde Toshiba GCA 602A marka gama kamera, genel amaçlı, düşük-enerjili, paralel-delikli kollimatör kullanıldı. En erken 45 dakika sonra süpin pozisyonda gamma kamera altına yatırılan hastaların başları sabit hale getirilerek 64 x 64 matrisde, 360 derecelik rotasyonla, her biri 25 saniyelik toplam 60 imaj alındı. Elde edilen imajların rekonstrüksiyonu sonucu elde edilen transaksial, koronal ve sagittal düzlemlerdeki görüntüler hipo ve hiperperfüzyon açısından değerlendirildi.

İstatistikî Analiz

Hastalara ait veriler SPSS 11.0 paket programında değerlendirildi. Verilerin hata kontrolleri ve istatistiksel analizleri yapıldı. Elde edilen veriler ortalama±standart sapma (standart sapma= SD) olarak verildi. Grupdaki bazı parametrelerin birbirleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde Spearman's korelasyon analizi kullanıldı.

Bulgular

Hastaların yaş, IQ, EEG, MRG ve SPECT bulguları Tablo 1'de özetlendi. Olguların yaş orta-

Tablo 1. Down sendromlu olguların IQ, EEG, kraniyal MRG ve beyin SPECT bulguları.

Hasta No	Yaş (yıl)	IQ	EEG	MRG	SPECT
1	1.5	45	Normal	Normal	Normal
2*	2.5	56	Normal	Mega sisterna magna	Normal
3*	3	35	Hipsaritmi paterni	Normal	Normal
4*	4	35	Normal	Mega sisterna magna	Normal
5	4	40	Posterior temporal alanlarda delta ritmi	Ventrikül asimetrisi	Sağ frontal inferior kesimler ile sağ temporalde hipoperfüzyon, precuneus ve cingular alanda hiperperfüzyon
6	5	46	Normal	Normal	Normal
7*	8	35	Normal	Serebral atrofi	Normal
8	8	45	Normal	Normal	Normal
9	12	30	Bilateral temporo-parietal alanlardan kaynaklanan teta ritmi	Normal	Sağ parietal ve sol temporal korteksde hipoperfüzyon

*: mikrosefalisi olan hastalar

laması 5.3 ± 3.4 yıl (1.5-12) bulundu. Hastaların dördünde ek nörolojik bulgu olarak mikrosefali vardı (vaka no= 2, 3, 4 ve 7). Bunlardan üç hastada anormal MRG bulguları ve bir hastada ise epileptik nöbetlerin varlığı (infantil spazm) saptandı. Olguların ortalama IQ düzeyleri 40.7 ± 7.9 (30-56) olarak belirlenirken; IQ düzeyleri ile yaş arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($r= 0.547$). Ancak IQ düzeyi 40 ve altında olan beş hastanın tümünde EEG / MRG ve SPECT anormalilerinden bir veya birden fazlası bulunmakta idi. Serinin en düşük IQ düzeyine sahip olan hastası, serinin yaşça en büyük çocuğu idi; ayrıca bu hastanın SPECT'te anormali saptanan iki hastadan biri olduğu görüldü. Hastaların altısının ($n= 6$, %66.7) EEG'leri normal; üçünün ise ($n= 3$, %33.3) anormal bulundu. Bu EEG'lerden birinde hipsaritmi paterni, diğer ikisinde ise yavaş dalga paroksizimleri belirlendi.

Hastaların yalnızca ikisinde ($n= 2$, %22.2) ve toplam altı alanda perfüzyon anomalisi saptandı (Şekil 1). Bu alanların önemli bir kısmında ($n= 4$, %66.7) hipoperfüzyon görülürken (sağ frontal, $n= 1$; sağ parietal, $n=1$; sağ temporal, $n= 1$ ve sol temporal, $n= 1$); yalnızca ikisinde ($n= 2$, %33.3), (sağ precuneus, $n=1$ ve sağ singular alan, $n=1$) hiperperfüzyon belirlendi. Fronto-parieto-temporal bölge en sık tutulan perfüzyon anomalisi alanı ($n= 5$) ve sağ hemisferde ($n= 5$), sola göre ($n= 1$) daha fazla perfüzyon anomalisi bölgeleri içeren hemisfer idi. SPECT'te anormal bulgu saptanan iki hastanın birinde normal, birinde ise anormal MRG bulgusu saptandı; bu iki hastanın EEG'lerinde, SPECT'deki

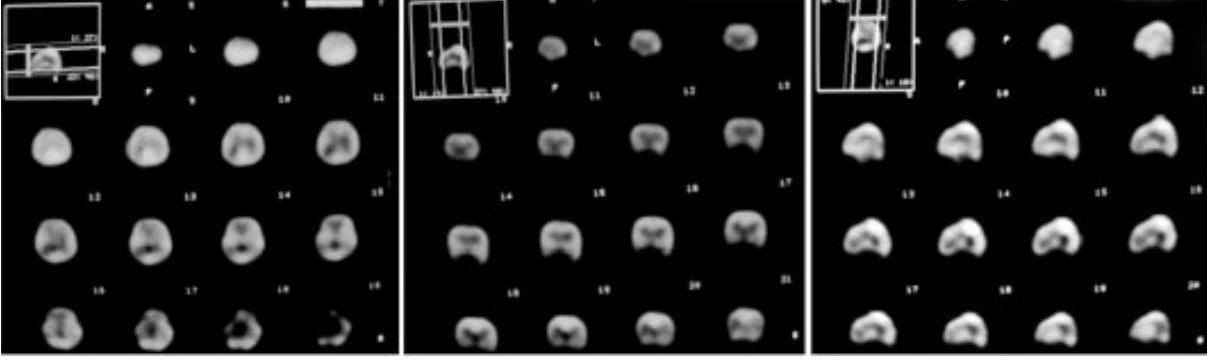
perfüzyon anomalisine karşılık gelen bölgelerde delta ve teta ritim paroksizimlerinin bulunduğu belirlendi.

Tartışma

Nöro-yapısal anomaliler, gelişim genlerinin etkilenmesine yol açan herhangi bir mutasyon sonucu oluşur. Merkezi sinir sisteminin değişik bölgelerinin gelişim ve/veya dolaşım anomalileri, ilgili bölgelerin nöro-fizyolojik disfonksiyonlarına yol açar. Bu nöro-fizyolojik disfonksiyonlar sonucu kognitif kusurlar ve nöro-psikolojik bulgular ortaya çıkar.^{2,8,9}

Down sendromlu bir çocuğun beyin yapısı, normalden farklı bir gelişim özelliğine sahiptir. Fetal DS beyinde kortikal gelişimin ikinci fazı ve laminasyonun ortaya çıkışı gecikmiş ve disorganizdedir. Fetal DS beyinde mikroglyal hücrelerin astroglial hücrelerden fazla sayıda olduğu gösterilmiştir.^{2,14}

Down sendromlu hastalar, patolojik olarak ve MRG ile saptanabilen, birçok tipte yapısal beyin anomalilerine sahiptir.¹⁵⁻¹⁷ Pearlson ve ark.nın erişkin DS'li olguların beyin değişikliklerini inceledikleri bir MRG çalışmasında, kontrol grubuna kıyasla daha büyük lateral ventriküller, daha yüksek oranlarda posterior fossa araknoid kistleri/mega sisterna magna ve birkaç olguda normal bulgular bildirilmiştir.¹⁵ Ancak bu hastalarda MRG ve SPECT bulguları arasında değişkenlik gösterebilen ilişkiler belirlenmiştir. Nitekim Puri ve ark.nın mozaik DS'li erişkin olgularda yaptıkları



Şekil 1. Hasta 5'e ait A) transaksiyal, B) koronal ve C) sagittal ^{99m}Tc-HMPAO SPECT görüntülerinde sağ frontal inferior kesimler ile sağ temporalde hipoperfüzyon, precuneus ve cingular alanda hiperperfüzyon anomalileri izlenmektedir.

bir çalışmada, beyin tomografisindeki normal bulgulara karşın beyin SPECT'de belirgin kortikal kan akım yetersizlikleri saptanmıştır.¹⁸ Bizim hastalarımızın nöro-görüntüleme çalışmasında da benzer sonuçlar elde edildi. Dört hastamızın (%44.4) MRG sonuçları anormal bulundu; ancak bu hastalardan yalnızca birinin (n= 1, %25) SPECT'inde anormal perfüzyon bulgusu vardı. Bu durum DS'li hastalarda makro görüntüleme yöntemlerinin benzer sonuçlar vermediği ve bu hastalardaki sorunları açıklamakta tümüyle yeterli olamayacağını göstermektedir.

Down sendromlu hastalarda genel popülasyona kıyasla daha sık epilepsi görülür.^{17,19,20-23} Bununla birlikte, mental retardasyon ile seyreden diğer hastalıklar ile kıyaslandığı zaman, DS'unda daha az sıklıkta epilepsi ile karşılaşıldığı bilinmektedir. Yaş ile birlikte epilepsi prevalansında artış görülür. Down sendromunda epilepsi görülme olasılığı ortalama %1-13'dür. On sekiz yaş civarında epilepsi görülme olasılığı %9 iken, 50 yaş üstünde %46 oranına kadar artmaktadır.^{17,19} Down sendromlu çocuklarda, infantil spazmlar daha yüksek sıklıkta olmak üzere, tüm major nöbet tipleri tanımlanmıştır.^{17,20,21} Bu artmış epilepsi insidansının nedeni olarak; DS'li hastalarda sık karşılaşılan neonatal hipoksi-iskemi, konjenital kalp hastalığı, enfeksiyonlar ile nöronal gelişim anomalilerinin olabileceği bildirilmektedir.²¹ Çalışmamızda hastalarımızın birinde (%11.1) infantil spazm nöbetleri ve ikisinde ise anormal EEG paroksizimleri vardı. Ancak infantil spazmı olan hastanın SPECT bulgu-

su normal iken; SPECT'te anormal perfüzyon bozukluğu saptanan diğer iki hastanın EEG'lerinde yavaş dalga paroksizimi vardı. Bu durum, DS'li hastalarda epileptik atakların her zaman serebral perfüzyon anomalilerinden kaynaklanmayacağını, ancak SPECT anomalilerinin EEG'ye yavaş dalga aktivitesi olarak yansiyabileceğini gösterebilir.

Gökçora ve ark.nın 3-24 yaşları arasındaki 17 DS'li olguda yaptıkları bir SPECT çalışmasında, sekiz olguda (%47.1) serebral perfüzyon anomalisi saptanmıştır; frontal, parieto-temporal ve parieto-okspital bölgelerin en sık tutulan bölgeler olduğu ve normal beyin perfüzyonu saptanan dokuz olgudan altısının 10 yaşından küçük olduğu belirlenmiştir.⁹ Down sendromlu çocuklarda görülen fronto-parietal baskın perfüzyon defektlerinin, yüksek kognitif fonksiyonel merkezlerin disfonksiyonunu yansıtan bir fenomen ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Aynı çalışmada, entellektüel bozulmanın ilerleyişinin frontal lobun disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve SPECT'deki frontal hipoperfüzyonun kısmen hızlı entellektüel bozulmayı gösterebileceği bildirilmiştir.⁹ Chang ve ark.nın volümetrik bir nöro-görüntüleme çalışmasında, frontal lob, serebellum ve meziyal temporal alanların tutulumunun DS'li çocuklardaki selektif dil ve konuşma yetersizlikleri ile uyumlu olduğu bildirilmiştir.²⁴ Pinter ve ark.nın DS'nün nöro-anatomisini değerlendirdikleri bir çalışmanın sonucunda, fetal veya erken postnatal gelişimsel farklılıkların nöro-anatomik anomalilere yol açabileceği

ve bu durumun da spesifik kognitif ve gelişimsel yetersizliklere katkıda bulunabileceği belirtilmiştir.²⁵ Deb ve ark.nın erişkin DS'li olgularda bölgesel beyin kan akımı ve demans gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, demans gelişmiş olan dört DS'li olguda, sıklıkla Alzheimer hastalığında görülen bulgulara benzer, bilateral temporo-parietal bölgenin kan akım değişiklikleri saptanmıştır.²⁶ Down sendromunda görülen nörofizyolojik disfonksiyonlardan ilgili beyin bölgelerinin kantitatif anomalileri ve perfüzyon bozukluklarının sorumlu olabileceği söylenebilir. Beynin yapısal anomalilerine benzer şekilde, perfüzyon anomalilerinin de gelişim bozukluğu sonucu oluştuğu düşünülebilir. Bizim hastalarımızda da beyin perfüzyon anomalilerinin varlığı (%22.2) belirlendi. Ancak bu oran literatürde belirtilen orandan düşük iken; tutulan beyin bölgeleri (sağ hemisfer > sol hemisfer; fronto-parieto-temporal bölge) benzerdi.^{9,27,28} Bu düşük perfüzyon oranının olası nedenleri; hastalarımızın yaş ortalamalarının düşük olması ve öykülerinde hipoksik-iskemik beyin hasarı, menenjit, ensefalit gibi serebral patolojilerinin bulunmaması olabilir. Bu bulgular DS'li hastalarda serebral perfüzyon anomalilerinin bulunabileceğini; ancak bu durumun DS'unda görülen mental retardasyon gibi kognitif disfonksiyonların başlıca nedeni olamayacağını düşündürülebilir. Nitekim DS'unda görülen mental retardasyon ile diğer kognitif disfonksiyonların nöronal ve nörotransmitter seviyesindeki bozukluklardan kaynaklanabileceği de bildirilmiştir.²⁹⁻³¹

Down sendromlu olgularda dil gelişimi geridir, yaş ile birlikte temel dil becerilerindeki azalma belirgin hale gelir. Nörodejeneratif süreçleri izleyerek gelişme geriliği ve öğrenme güçlüğü daha belirginleşir.^{2,7,8} Raz ve ark.nın DS'li olgularda selektif nöro-anatomik anomaliler ile bunların kognitif ilişkilerini araştırdıkları bir çalışmada, yaş ile birlikte genel zeka ve dil becerilerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir.⁸ Yaş ile birlikte artmış perfüzyon anomalilerinin görülmesi olguların beyin fonksiyonlarının yaş ile daha da bozulduğu sonucunu doğurabilir. Fonksiyonel çalışmalar; DS'li erişkinlerde yaş ile serebral perfüzyonun azaldığını ortaya koymuştur.^{18,27,28} Bizim hastala-

rımızda yaş ile serebral perfüzyon anomalisi arasında herhangi bir ilişki belirlenmedi. Ancak en düşük IQ'sü olan hastamızın serinin yaşça en büyük çocuğu olması ve perfüzyon anomalisinin eşlik etmesi, yaş ile birlikte nöro-dejenerasyonun, bu arada mental retardasyonun ağırlaşabileceğini düşündürülebilir.

Down sendromlu olguların değişik düzeylerde yapısal, perfüzyon ve elektrofizyolojik beyin anomalilerine sahip oldukları saptandı. Bu anomalilerin merkezi sinir sisteminin değişik bölgelerinin nöro-fizyolojik disfonksiyonlarına yol açtığı ve bu durumun da kognitif kusurlar ve nöro-psikolojik bulgular ile ortaya çıktığı söylenebilir. Ancak, tüm bu olası ilişkilerin ortaya çıkarılması için, daha geniş serili ve çok merkezli çalışmalar ile bunların sonuçlarının birlikte yorumlanmasına gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Harris JC. Mental and behavioral disorders. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds. Oski's Pediatrics Principles and Practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. p.790-4.
2. Engidawork E, Lubec G. Molecular changes in fetal Down syndrome brain. J Neurochem 2003;84:895-904.
3. 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 2001;56:972-4.
4. Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. Arch Neurol 1989;46:849-53.
5. Hall JG. Chromosomal clinical abnormalities. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: W.B Saunders; 2000. p.325-33.
6. Kapucu Ö, Akdemir Ö, Durak H, et al. Tc-99m Radyofarmasötikleri ile Beyin Perfüzyon SPECT Uygulama Kılavuzu. Turk J Nucl Med 2001;10:15-22.
7. Frangou S, Aylward E, Warren A, Sharma T, Barta P, Pearlson G. Small planum temporale volume in Down's syndrome: A volumetric MRI study. Am J Psychiatry 1997;154:1424-9.
8. Raz N, Torres IJ, Briggs SD, et al. Selective neuro-anatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. Neurology 1995;45:356-66.
9. Gokcora N, Atasever T, Karabacak NI, Vural G, Gucuyener K. Tc-99m HMPAO brain perfusion imaging in young Down's syndrome patients. Brain Dev 1999;21:107-12.
10. Kao CH, Wang PY, Wang SJ, et al. Regional cerebral blood flow of Alzheimer's disease-like pattern in young patients with Down's syndrome detected by 99Tcm-HMPAO brain SPECT. Nucl Med Commun 1993;14:47-51.

11. Roid GH, Miller LJ. Leiter International Performance Scale-Revised. Wood Dale: Stoelting Company; 1997.
12. DSM-IV. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV; 2000.
13. Thorndike RL, Hagen EP, Sattler JM. The Stanford-Binet Intelligence Scale. Chicago: The Riverside Publishing Company; 1986.
14. Golden JA, Hyman BT. Development of the superior temporal neocortex is anomalous in trisomy 21. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 1994;53:513-20.
15. Pearlson GD, Breiter SN, Aylward EH, et al. MRI brain changes in subjects with Down syndrome with and without dementia. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:326-34.
16. Emerson JF, Kesslak JP, Chen PC, Lott IT. Magnetic resonance imaging of the aging brain in Down syndrome. *Prog Clin Biol Res* 1995;393:123-38.
17. Goldberg-Stern H, Strawsburg RH, Patterson B, et al. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain Dev* 2001;23:375-8.
18. Puri BK, Zhang Z, Singh I. SPECT in adult mosaic Down's syndrome with early dementia. *Clin Nucl Med* 1994;19:989-91.
19. Moller JC, Hamer HM, Oertel WH, Rosenow F. Late-onset myoclonic epilepsy in Down's syndrome (LOMEDS). *Seizure* 2002;11:303-5.
20. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:724-8.
21. Stafstrom CE, Patxot OF, Gilmore HE, Wisniewski KE. Seizures in children with Down syndrome: etiology, characteristics and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1991 33:191-200.
22. Escofet C, Poo P, Valbuena O, Gassio R, Sanmarti FX, Campistol J. Infantile spasms in children with Down's syndrome. *Rev Neurol* 1995;23:315-7.
23. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:171-81.
24. Chang YC, Huang CC, Huang SC. Volumetric neuroimaging in children with neurodevelopmental disorders--mapping the brain and behavior. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1998;39:285-92.
25. Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL. Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1659-65.
26. Deb S, de Silva PN, Gemmell HG, Besson JA, Smith FW, Ebmeier KP. Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: the relationship between regional cerebral blood flow equivalents and dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:340-5.
27. Nakayasu H, Araga S, Takahashi K, Otsuki K, Murata M. Two cases of adult Down's syndrome presenting parietal low uptake in 123I-IMP-SPECT. *Rinsho Shinkeigaku* 1991;31:557-60.
28. Maruyama K, Ikeda S, Yanagisawa N. Correlative study of the brain CT and clinical features of patients with Down's syndrome in three clinical stages of Alzheimer type dementia. *Rinsho Shinkeigaku* 1995;35:775-80.
29. Hill JM, Ades AM, McCune SK, et al. Vasoactive intestinal peptide in the brain of a mouse model for Down syndrome. *Exp Neurol* 2003;183:56-65.
30. Begni B, Brighina L, Fumagalli L, et al. Altered glutamate uptake in peripheral tissues from Down syndrome patients. *Neurosci Lett* 2003;343:73-6.
31. Lubec B, Yoo BC, Dierssen M, Balic N, Lubec G. Down syndrome patients start early prenatal life with normal cholinergic, monoaminergic and serotonergic innervation. *J Neural Transm Suppl* 2001;61:303-10.