

Causas de la disfunción cognitiva en el síndrome de Down

Jesús Flórez

Fundación Síndrome de Down de Cantabria
Fundación Iberoamericana Down21

Sumario

1. Introducción
 2. Principales anomalías de carácter cognitivo en el síndrome de Down
 3. Correlaciones neuroanatómicas en el trastorno cognitivo en el síndrome de Down
 - 3.1. *Cerebro y regiones cerebrales*
 - 3.2. *Células neuronales*
 - 3.3. *Estructuras subneuronales*
 4. Problemas sinápticos y trastorno cognitivo en el síndrome de Down
 5. Alteraciones neuroquímicas
 6. Conclusión
- Bibliografía

1. Introducción

Todo el material biológico —no sólo los genes— contenido en los cromosomas presentes en el núcleo de las células constituye el motor del desarrollo de los organismos; su conjunto conforma el instrumento que permite que un organismo se constituya y se organice como miembro de una determinada especie. Los genes y el material que los acompaña actúan de forma estrictamente organizada, como un todo armónico. Cuando su estructura o su número se desorganizan por exceso o por defecto, aparece un desequilibrio en su acción que se traduce en trastornos objetivos manifestados en los órganos cuyo desarrollo y función tutelan. La triplicación del cromosoma 21 humano, que caracteriza al síndrome de Down, significa que los más de 500 genes y demás material biológico ubicados en dicho cromosoma poseen tres copias en lugar de dos. Actúan en exceso, se sobreexpresan y rompen el equilibrio del conjunto. En consecuencia, surge la perturbación en su organización que se manifestará en la aparición de problemas en el desarrollo de una serie de órganos y en el modo en que éstos se organizan y funcionan.

El órgano más constantemente alterado en el síndrome de Down es el cerebro. La inmensa variedad de células presentes en el sistema nervioso central, la extraordinaria complejidad de sus funciones y su correlativa multiplicidad de conexiones, obliga a que sean muchos los genes que han de influir en su desarrollo y funcionamiento. Efectivamente, todos los cromosomas humanos poseen genes que, en mayor o menor grado, intervienen en algún momento de la vida de una neurona, en el establecimiento de sus conexiones y en el funcionamiento de sus redes. Por tanto, también el cromosoma 21 posee genes que regulan, por sí mismos o por su influencia sobre las acciones de otros genes, el funcionamiento del sistema nervioso. La disregulación provocada por el exceso de dosis génica de estos genes, consecuencia de la trisomía 21, origina de manera constante alteraciones en el desarrollo y función del cerebro que forman la base de los problemas que se manifiestan como discapacidad intelectual (v. Dierssen et al., 2009).

Precisamente por esa extraordinaria complejidad y multiplicidad de la función neuronal es por lo que la repercusión final de la trisomía del cromosoma 21 es

inmensamente variada: es decir, la intensidad y las manifestaciones de la discapacidad intelectual son intrínsecamente individuales y en gran manera imprevisibles. Esto no quita para que aparezcan rasgos comunes a la mayoría de los individuos con SD, tanto en el modo y manera en que su cerebro forma y queda constituido a lo largo de los primeros años de la vida, como en el fenotipo conductual que se origina: es decir, las cualidades y los problemas cognitivos y conductuales.

El daño, en primer lugar, va a afectar a su desarrollo desde las primeras fases de la vida intrauterina; y en segundo lugar, va a persistir y condicionar su evolución a lo largo de la vida, incluida su vejez. Las consecuencias van a abarcar a diversas funciones del cerebro: sensoriales, motóricas, cognitivas y conductuales. Pero lo harán con una enorme variabilidad en: a) el modo en que se expresen en cada individuo, y b) la intensidad de su expresión.

Es decir, en una determinada persona con síndrome de Down puede haber predominio de la alteración cognitiva (discapacidad intelectual) sobre la sensorial; y dos personas con síndrome de Down pueden mostrar alteraciones cognitivas de intensidad muy diferente.

Junto a las alteraciones observadas durante las fases en las que el cerebro inicia su desarrollo, aparecerán a lo largo la edad adulta otras de carácter degenerativo que se manifiestan en forma de cambios neuropatológicos que recuerdan las lesiones de la enfermedad de Alzheimer, si bien sólo una parte de las personas con síndrome de Down desarrollará la demencia característica de esta enfermedad.

En el último decenio hemos sido testigos de avances fundamentales en el conocimiento de las alteraciones cerebrales en el síndrome de Down, tanto en lo que concierne al desarrollo del cerebro en sus primeras etapas que tanto han de condicionar el aprendizaje y la cognición, como en lo que concierne a su evolución durante la adultez (Dierssen, 2012; Creau, 2012). Algunos de estos avances provienen del estudio realizado en los propios cerebros humanos, pero otros muchos se deben a la aparición de modelos animales del síndrome de Down (esencialmente, el ratón), que han permitido analizar en profundidad las características más elementales, imposibles de evaluar en el material humano. A ello se añade la multiplicación de estudios psicométricos y conductuales realizados en personas con síndrome de Down de todas las edades, que han tratado de definir con mayor exactitud la naturaleza de la disfunción cognitiva y conductual.

Esta exposición actualiza las principales investigaciones neurobiológicas realizadas durante los últimos años en el síndrome de Down. Ellas nos darán las principales claves de la discapacidad intelectual tal como la observamos en este particular síndrome.

2. Principales anomalías de carácter cognitivo en el síndrome de Down

La discapacidad intelectual en el síndrome de Down es de grado ligero a moderado (Flórez, 1999). En el funcionamiento cognitivo se deben distinguir diversas áreas o dominios, algunos de los cuales se encuentran afectados por el síndrome, si bien puede hacerlo en grado diferente dentro de un mismo individuo. En los niños y adultos con síndrome de Down, algunos dominios (p. ej., el vocabulario comprensivo y ciertas habilidades adaptativas) se suelen desarrollar a mayor velocidad que otros (p. ej., la memoria y, en último lugar, la función ejecutiva). Sin embargo, la velocidad de aprendizaje en su conjunto es más lenta que en el resto de la población y, como consecuencia, el CI declina con la edad (Nadel, 2003); pero debe quedar muy claro que la edad mental propiamente dicha y la capacidad de aprender siguen progresando a lo largo de la vida.

En la actualidad se acepta plenamente que la inteligencia no es un elemento unívoco sino que alberga diversas formas de inteligencia que se expresan en cada individuo de modo diferente. Por eso no es posible describir de forma simple lo que es la inteligencia en el síndrome de Down. Con todo, podemos afirmar que la discapacidad cognitiva del síndrome de Down es tanto más manifiesta cuanto más exigentes sean las tareas a ejecutar; y que las dificultades que muestran las personas para generalizar los aprendizajes o para elaborar y procesar el pensamiento abstracto, dejan su impronta negativa sobre la capacidad cognitiva. Simplificando, cabe afirmar que el aprendizaje, determinadas formas de memoria y el lenguaje se encuentran afectados de manera particular en el síndrome de Down (Carlesimo et al., 1997; Clark y Wilson, 2003; Laws, 2002; Nadel, 1999; Tager-Flusberg, 1999).

Respecto al aprendizaje, los déficit implican tanto a algunas formas de la memoria a corto plazo como a la de largo plazo (Brown et al., 2003; Carlesimo et al., 1997; Clark y Wilson, 2003; Rast y Meltzoff, 1995; Vicari et al., 2000, 2005). Funcionan claramente peor que los demás niños en tareas de memoria explícita pero muestran una capacidad normal de aprendizaje en tareas que requieren un procesamiento de memoria implícita, lo que indica que hay una disociación funcional entre ambas formas de memoria, y eso concuerda con la diferencia que existe en los mecanismos de procesamiento de ambos tipos de memoria. De forma constante se ha demostrado que en el síndrome de Down existe pobre codificación de la información, alteraciones en su capacidad de recuperación o evocación (Carlesimo et al., 1997), y déficit de atención (Brown et al., 1993; Clark y Wilson, 2003; Krinsky-McHale et al., 2008), lo que explica el trastorno selectivo de la memoria explícita en bebés y en niños. E igualmente, se comprueba que las tareas que requieren un alto grado de procesamiento de la información exacerban los déficit de la memoria operativa verbal y desenmascaran las habilidades visoespaciales defectuosas en niños y adultos con síndrome de Down (Lanfranchi et al., 2004; Rowe et al., 2006; Visu-Petra et al., 2007).

Las funciones que aparecen más defectuosas en las personas con síndrome de Down son las que dependen del hipocampo y las relacionadas con la corteza prefrontal. Entre ellas se encuentra la memoria operacional (*working memory*) a corto plazo. Es característico del síndrome de Down que la memoria operativa verbal a corto plazo sea más deficiente que la memoria operativa visual. La capacidad de memoria visoespacial a corto plazo está relativamente conservada para tareas de control bajo, o cuando los componentes visual y espacial son probados de manera separada; pero en tareas de reconocimiento, cuando aumenta la carga de memoria o cuando se combinan las demandas visual y espacial, entonces se ve la alteración en la ejecución de las tareas en los niños con síndrome de Down, cuando se comparan con los demás niños.

Los niños preescolares funcionan peor en la tarea de recuerdo diferido del aprendizaje de un lugar, lo que indica que existe también un trastorno de la memoria espacial a largo plazo (Pennington et al., 2003). También se ha comprobado en adolescentes y en adultos con síndrome de Down un trastorno de la memoria explícita verbal y no verbal a largo plazo (Carlesimo et al., 1997; Caltagirone et al., 1990; Ellis et al., 1989). Otros estudios destacan también importantes déficit en tareas prefrontales. Por ejemplo, en habilidades para cambiar de tarea, en la capacidad de razonamiento no verbal, en la atención y memoria verbal a corto plazo, lo que indica la existencia de déficit específico en el sistema de control "ejecutivo".

Todo ello concuerda con las observaciones de que el trastorno cognitivo en el síndrome de Down, como ya se ha mencionado, está tanto más afectado cuanto mayor sea el grado de control que se exige al individuo.

El lenguaje es una de las habilidades más constante y profundamente afectadas en el síndrome de Down. Aunque la conducta pre-lenguaje como es el balbuceo/blableo parece normal en bebés con síndrome de Down, muy pronto aparecen dificultades y retrasos en el desarrollo del lenguaje relacionados con los aspectos fonológicos y sintácticos del habla. Suelen estar más afectadas la articulación, la fonología, la imitación vocal, la longitud media de los enunciados, y la sintaxis expresiva (Hulme y MacKenzie, 1992; Rondal, 1993; Fowler et al., 1994; Kumin, 2014). A ello se suma, como ya se ha mencionado, que la memoria explícita verbal a corto plazo y la memoria operativa verbal se encuentran también alteradas.

3. Correlaciones neuroanatómicas en el trastorno cognitivo en el síndrome de Down

A la vista de lo que antecede, exponemos a continuación los datos de carácter neuromorfológico en cerebros de personas con síndrome de Down, que nos sirvan para establecer correlaciones y explicar el trastorno cognitivo propio de este síndrome. Nos basamos en la revisión, convenientemente actualizada, de Contestabile et al. (2010).

3.1. Cerebro y regiones cerebrales

Son numerosos los estudios publicados que demuestran que el volumen del cerebro del síndrome de Down está reducido (Flórez, 1992, 1999). En efecto, los cerebros de los adultos son siempre más pequeños (reducción >20%) que los del resto de la población, incluso cuando se corrige la medida en función de su menor tamaño corporal (Kemper, 1991). Estas diferencias aparecen ya durante la gestación y aumentan en la vida postnatal. De hecho, los datos ecográficos y el análisis de los órganos en autopsia muestran que la reducción del tamaño cerebral aparece ya en los fetos con síndrome de Down de 4-5 meses y se acentúa durante los tres últimos meses de la gestación (Engidawork y Lubec, 2003; Golden y Hyman, 1994; Schmidt-Sidor et al., 1990; Wisniewski y Kida, 1994; Guilhard-Costa et al., 2006; Winter et al., 2000). También los estudios con imágenes de resonancia magnética (MRI) muestran una reducción del ~17% del volumen cerebral postnatalmente en las personas con síndrome de Down de 10-20 años (Jernigan et al., 1993; Pinter et al., 2001b), así como en estudios de morfometría MRI mediante cuantificación voxel MRI-VBM, tanto en adultos como en adolescentes con síndrome de Down (White et al., 2003; Carducci et al., 2013).

Esta reducción del tamaño global del cerebro no se debe a una reducción generalizada sino a la dismorfia de regiones cerebrales concretas, que se aprecian en las diversas edades (Wisniewski, 1990; Wisniewski y Kida, 1994; Wisniewski et al., 1984; Wisniewski y Schmidt-Sidor, 1989; Blackwood y Corsellis, 1976; Colon, 1972; Crome et al., 1966; Wisniewski, 1990;).

Tanto los estudios *post mortem* como los estudios de MRI *in vivo* realizados en *adultos* muestran un patrón común caracterizado por la reducción del volumen del cerebro en su conjunto, el cerebelo, el tronco cerebral, los lóbulos frontales, parietales y temporales, el giro cingulado y otras estructuras del hipocampo, frente al aumento del giro parahipocámpico, y el volumen normal de estructuras subcorticales incluidos los ganglios basales (Zellweger, 1977; Schapiro et al., 1989; Pearlson et al., 1998; Weis, 1991; Kemper, 1991; Kesslak et al., 1994; Raz et al., 1995; Aylward et al., 1997a, b, 1999; Krasuski et al., 2002; White et al., 2003; Teipel et al., 2004). Por otra parte, en personas jóvenes con síndrome de Down los estudios de MRI *in vivo* mostraron un descenso notable en el volumen del cerebro en su conjunto, y de estructuras cerebelosas e hipocámpica, con aumento en estructuras subcorticales (Pinter et al., 2001a, b; Jernigan et al., 1993; Kates et al, 2002).

Tiene especial interés el estudio de Carducci et al. (2013) en un grupo homogéneo de 21 niños y adolescentes con síndrome de Down, de edades entre 7 y 16 años, a los que se practicó MRI-VBM, y se emparejó con un grupo control de similares edades. El grupo con síndrome de Down mostró: (1) reducción del volumen total del cerebro, (2) reducción del volumen de la sustancia gris en el cerebelo, lóbulos frontales y región frontal de los lóbulos límbicos (giro cingulado), de los giros hipocampales e hipocampos; (3) preservación en los lóbulos parietales, lóbulo temporal izquierdo y región sublobar derecha; (4) disminución del volumen de sustancia blanca en el cerebelo izquierdo, lóbulos frontales, lóbulos parietales, regiones sublobares y tronco cerebral izquierdo; (5) preservación de la sustancia blanca en el lóbulo temporal izquierdo y regiones temporales del lóbulo límbico izquierdo, incluido el lóbulo parahipocámpico; y (6) menor volumen del líquido cefalorraquídeo que rodea los lóbulos frontales.

Pese a algunas diferencias que se observan entre los diversos estudios realizados en cerebros humanos, aparecen elementos de confluencia que conviene destacar. Es constante la existencia de hipoplasia de determinadas regiones del *cerebelo*, ya observada en las primeras etapas, que puede ser responsable de la hipotonía, el retraso en la coordinación motora, las alteraciones de la marcha y algunas de las dificultades del habla (problemas de articulación e inteligibilidad). Es también constante la reducción de determinadas áreas en *lóbulos frontales* en particular en determinadas zonas de la *corteza prefrontal*, que pueden explicar los fallos en la memoria operativa, en la capacidad cognitiva que implica la disfunción ejecutiva, en la falta de atención y en la menor capacidad para cambiar de tarea con mayor tendencia a mantener una conducta repetitiva. Predomina también la reducción del *hipocampo* en su globalidad y de algunas estructuras hipocámpicas en particular, como el giro dentado. Pueden explicar las alteraciones en la memoria a largo plazo de tipo semántico y, dada su abundante interrelación con otras estructuras corticales, sus alteraciones contribuyen a explicar la menor capacidad cognitiva y la menor capacidad de atención. Son, precisamente, estas alteraciones que se ven de manera más constante las que se aprecian desde etapas más tempranas y permanecen o se agravan con la edad.

En cambio, son más irregulares y variables en la región parietal y temporal, donde la reducción de volumen no es constante. Eso puede explicar, por ejemplo, la enorme variabilidad que se aprecia en el desarrollo del lenguaje entre unos individuos y otros.

Es notable y constante también la reducción de volumen de la sustancia blanca, si bien será variable según el área cerebral y la etapa de la vida en que se mida (Powell et al., 2014). esta reducción es relativamente constante en el tronco cerebral, especialmente el izquierdo, a nivel de la protuberancia (Zellweger, 1977; Schapiro et al., 1989; Lai y Williams, 1989; Wisniewski, 1990; Pearlson et al., 1990; Kemper, 1991; Weis, 1991; Kesslak et al., 1994; Haler et al., 1995; Raz et al., 1995; Aylward et al., 1997a, b; Nadel, 1999; Lawlor et al., 2001, Ikeda y Arai, 2002; Carducci et al., 2013). Ello puede explicar las alteraciones observadas en los potenciales acústicos evocados que con cierta frecuencia se aprecian en el síndrome de Down.

Aunque hay algunas discrepancias entre los diversos estudios, en la tabla 1 se resumen las principales alteraciones observadas en las diversas etapas de la vida.

Tabla 1. Alteraciones cerebrales en el síndrome de Down

Región cerebral	Recién nacidos	Adolescentes (7-16 años)	Adultos (20-50 años)	Ancianos (> 50 años)
Cerebro completo	Reducido o casi normal	Reducido	Reducido	Reducido
Corteza prefrontal	Reducida	Reducida	Reducida	Reducida
Corteza parietal	Normal o reducida	Normal o reducida	Reducida	Reducida
Corteza temporal	Variable según la circunvolución y el individuo	Variable según la circunvolución y el individuo. Reducción en cíngulo	Variable según la circunvolución y el individuo. Reducción en cíngulo	Reducción en cíngulo posterior y corteza entorrina
Hipocampo	Reducido	Reducido	Reducido	Reducido
Región parahipocámpica	-	Reducido el giro hipocámpico	Aumento del giro hipocámpico	Reducida
Amígdala	Reducida	-	Reducida	Reducida
Cerebelo	Reducido	Reducido	Reducido	Reducido
Tronco cerebral	Reducido	Reducido	Variable	Reducción en locus coeruleus
Prosencéfalo basal	Casi normal	Normal	Normal	Degeneración centros basales

Modificada de Dierssen, 2012

Lógicamente, estas modificaciones en el volumen de las diversas áreas cerebrales se deben a cambios surgidos en sus componentes celulares. Estos cambios consisten, básicamente, en:

1. Reducción en el *número* de determinadas líneas celulares, concretamente las neuronas, como consecuencia de una disminución del proceso de formación;
2. Reducción del *tamaño* global de las neuronas, concretamente del número y longitud de sus expansiones dendríticas;
3. Simultánea iniciación de los *procesos de muerte neuronal* –apoptosis– en ciertos territorios.

3.2. Células neuronales

Las anomalías morfológicas se originan como consecuencia de las modificaciones que ocurren en el nacimiento, proliferación y destino de las células cerebrales durante el desarrollo embrionario y fetal, es decir, la neurogénesis y la gliogénesis, a lo que se suma la posterior atrofia durante la vida adulta. Ciertamente, se ha comprobado un trastorno de la proliferación neuronal con hipocelularidad en la matriz germinal de los ventrículos cerebrales y diversas estructuras del hipocampo y cerebelo en fetos con síndrome de Down (Schmidt-Sidor, 1990; Contestabile et al., 2007; Guidi et al., 2008, 2011; Larsen et al., 2008), así como en la corteza (Wisniewski, 1990). Este trastorno

se ve empeorado por la alteración en la especificación del destino celular, con reducción de la neurogénesis propiamente dicha, que se acompaña de un aumento en la producción de las células astrogiales. Pero debe insistirse en que estas alteraciones propias del síndrome de Down no son generalizadas en todo el cerebro: aparecen en ciertas áreas o regiones, en ciertas líneas celulares, en ciertas etapas del desarrollo; lo que indica que dependen del desequilibrio específico de un contenido genético que tiene, a su vez, su sitio específico y su momento específico para expresarse.

El hecho de que aparezcan tan tempranamente estas anomalías neuroanatómicas en el cerebro del síndrome de Down claramente apunta a que debe existir una alteración ya durante el neurodesarrollo intrauterino, y que eso se convierte en un determinante principal de su discapacidad intelectual. Se había propuesto hace tiempo que la presencia aberrante de copias de un cromosoma podría alterar la duración del ciclo de la *mitosis celular* durante el desarrollo (Mittwoch, 1971). En consecuencia, se formuló la hipótesis de que, en el síndrome de Down, la copia extra del cromosoma 21 afectaría el ciclo celular mitótico de las células precursoras de las neuronas durante la neurogénesis. Como se ha indicado, la proliferación neurogénica de células se encuentra alterada ya en el periodo fetal del síndrome de Down, en las 17-21 semanas de gestación, como se demuestra por la reducción significativa en el número de células en división en el giro dentado del hipocampo (-65%) y en la matriz germinal ventricular (-32%) (Contestabile et al., 2007). Cuando se analizaron las proteínas expresadas a lo largo de varias etapas del ciclo celular, se apreció que la fase G₂ del ciclo se encuentra prolongada en el síndrome de Down, lo que posiblemente explique la reducción en la velocidad de proliferación que aparece durante el desarrollo. Posteriores estudios demostraron, además, que también se encuentra disminuido el número de neuronas diferenciadas en el cerebro en desarrollo con síndrome de Down, mientras que no se afectan prácticamente los astrocitos dependientes de la línea de la glia (Guidi et al., 2008). Estos datos se han confirmado en estudios *in vitro* en los que se aprecia también la existencia de una neurogénesis imperfecta en el síndrome de Down. Efectivamente, los precursores neuronales aislados de cerebros de fetos con síndrome de Down y cultivados como neuroesferas originan menores números de neuronas cuando se diferencian (Bahn et al., 2002; Esposito et al., 2008).

La siguiente cuestión es conocer: a) qué mecanismos están alterados como para comprometer la proliferación y división de las células precursoras de neuronas, la división de éstas y su posterior diferenciación y desplazamiento al sitio donde han de actuar; y b) qué factores génicos sobreexpresados en el síndrome de Down son responsables de tales alteraciones. Como se puede comprender, resulta muy difícil llevar a cabo estos estudios en cerebros humanos con síndrome de Down, por lo que la mayor parte de la información de que disponemos proviene de estudios realizados en cerebros de modelos animales, con todas sus ventajas e inconvenientes.

Se han hallado claros defectos en la neurogénesis de la corteza de los ratones Ts65Dn, Ts2Cje y Ts1Cje, en donde la reducción de la proliferación de los precursores neuronales es responsable de la hipocelularidad neonatal en el cortex e hipocampo y del retraso en la formación de la sinapsis, tanto en la etapa fetal y postnatal temprana (Chakrabarti et al., 2007; Ishihara et al., 2009b; Hewitt et al., 2010) como en la etapa adulta (Insausti et al., 1998; Lorenzi y Reeves, 2006; Contestabile et al., 2007; Bianchi et al., 2009; Ishihara et al., 2009b; Hewitt et al., 2010; Rueda et al., 2005; Clark et al., 2006; Ishihara et al., 2009b).

También en el cerebelo la neurogénesis se encuentra afectada por la trisomía, como podría deducirse de la disminución del tamaño del cerebelo en las personas con

síndrome de Down y sus correspondientes modelos animales (Aylward et al., 1997a; Baxter et al., 2000; Crome et al., 1966; O'Doherty et al., 2005; Olson et al., 2004b). Las células granulares conforman la población neuronal más numerosa del cerebelo y en los roedores derivan de la neurogénesis postnatal. El cerebelo del ratón Ts65Dn tiene un tamaño normal en el nacimiento, pero posteriormente se empequeñece cuando se compara con el de sus hermanos normales de la misma camada. Esto ha sido atribuido a una disminución en la respuesta de los precursores de las neuronas granulares al principal factor mitogénico del cerebelo, el 'sonic hedgehog' (Shh), y consiguientemente a una reducción en el índice de mitosis de las células progenitoras durante las fases tempranas de la neurogénesis (Roper et al., 2006).

El análisis se centra actualmente en conocer los mecanismos por los que la neurogénesis está perturbada en el síndrome de Down/modelos animales. Uno de los más estudiados es la llamada vía de señalización "sonic hedgehog (Shh)", especialmente en el cerebelo en donde la reducción de su tamaño, secundaria a la de la neurogénesis, es una constante bien comprobada. Normalmente, el Shh producido por las células de Purkinje del cerebelo activa la proliferación de las progenitoras de neuronas granulares durante el desarrollo del cerebelo; pero esta vía se encuentra alterada y deprimida en los modelos de síndrome de Down. Igualmente está deprimida la respuesta mitótica al Shh en las células progenitoras de la cresta neural de estos animales. La activación de la vía Shh promueve la actividad de los factores de transcripción Gli y las proteínas Gli que intervienen positivamente en la neurogénesis, especialmente la Gli2 que facilita la transcripción de Mash1, factor fundamental para estimular la proliferación neuronal. Pero esta actividad de Shh se encuentra habitualmente moderada por la acción inhibitoria del factor Ptch1, que se comporta como receptor del Shh. Pues bien, en las células precursoras de neuronas, tanto en el síndrome de Down como en animales trisómicos, se ha comprobado un aumento en la expresión de Ptch1 y, dado su papel inhibitorio, no sorprende que se acompañe de una reducción de Gli2 y una disminución de la expresión de Mash1, lo que determinaría la influencia negativa sobre los procesos de neurogénesis (Créau, 2012; Trazzi et al., 2013). Según estos autores, el responsable primero de esta cadena de influencia negativa sobre la activación de la vía de señalización Ssh sería un péptido derivado de la proteína APP (AICD: dominio intracelular del APP), proteína que se encuentra claramente sobreexpresada y abundante en el síndrome de Down ya que su gen se encuentra en el cromosoma 21. A más AICD en el núcleo, mayor formación de Ptch1, mayor inhibición de la vía Shh y menor promoción de la neurogénesis.

Otros genes del cromosoma 21, al estar triplemente representados, pueden también contribuir a alterar la formación neuronal. Por ejemplo, el *DYRK1A*, el *SIM2* y otros.

En resumen, existe un déficit en la neurogénesis de las células precursoras en el cerebro, y una alteración en la especificación de su destino y de su diferenciación. Estos hechos son determinantes clave para establecer el fenotipo síndrome de Down en los seres humanos y en los modelos murinos relacionados. Tales deficiencias son responsables de que exista una disminución de las células neuronales en territorios cerebrales concretos y que, consiguientemente, existan reducciones de la producción y establecimiento de las sinapsis neuronales, de las interconexiones y de la plasticidad sináptica tan crítica para responder adecuadamente a los estímulos.

3.3. Estructuras subneuronales

Además de la acción sobre el número de neuronas, los mecanismos degenerativos y los mecanismos del neurodesarrollo van a modificar estructuras clave de la neurona, como son las dendritas. Las *dendritas* representan las principales estructuras

receptoras de las neuronas y las *espinas dendríticas* acogen la mayoría de las sinapsis neuronales. El desarrollo anómalo de las estructuras dendríticas se ha convertido en una marca distintiva de muchas formas de discapacidad intelectual, incluido el síndrome de Down (Benavides-Piccione et al., 2004). En efecto, la longitud y las ramificaciones de las dendritas, así como la densidad de espinas dendríticas, se encuentran reducidas en el hipocampo y en la corteza cerebral del síndrome de Down. Fue Marín-Padilla (1976) el primero en describir anomalías morfológicas en las espinas dendríticas en la corteza motora de un niño de 19 meses con síndrome de Down, en el que las neuronas piramidales poseían espinas inusualmente largas entremezcladas con espinas muy cortas y segmentos dendríticos sin espinas. Posteriormente el hallazgo fue confirmado y ampliado por diversos investigadores (Becker et al., 1986; Ferrer y Gullotta, 1990; Schulz y Scholz, 1992; Suetsugu y Mehraein, 1980; Takashima et al., 1981). Estas anomalías dendríticas se van adquiriendo progresivamente durante el desarrollo, y se hacen más evidentes a lo largo de los meses de vida postnatal. De hecho, en los primeros meses la ramificación dendrítica puede aparecer normal e incluso aumentada en fetos y recién nacidos, pero ello contrasta con imágenes de los cambios degenerativos que se observan en niños mayores con síndrome de Down.

En los sujetos normales, la arborización dendrítica cortical y el número de espinas se eleva desde el nacimiento hasta los 15 años de edad y, a partir de los 20, comienza a disminuir lentamente; en cambio, la arborización dendrítica y las espinas aumentan sólo pobremente en los niños con síndrome de Down y rápidamente degeneran en los adultos (Takashima et al., 1989, 1994). De forma constante, los niveles de drebrina, una proteína implicada en la regulación de la morfología de las espinas y en la plasticidad sináptica, se encuentran disminuidos en la corteza frontal y temporal de los pacientes con síndrome de Down (Shim y Lubec, 2001). Similares anomalías dendríticas y espinosas se han observado en el modelo de ratón Ts65Dn.

A la vista del papel que juegan las espinas dendríticas como estructuras esenciales para establecer las sinapsis interneuronales y conformar la plasticidad de los circuitos sinápticos (Kasai et al., 2003; Sorra y Harris, 2000), resulta lógico postular que las alteraciones en estos microcompartimentos neuronales han de impactar decisivamente sobre la actividad neuroquímica y funcional de las redes y sistemas neuronales.

4. Problemas sinápticos y trastorno cognitivo en el síndrome de Down

Como ya se ha indicado previamente, en la base de varias de las dificultades cognitivas que están presentes en las personas con síndrome de Down subyacen los defectos en las funciones relacionadas con el hipocampo (Pennington et al., 2003); algo que se observa de manera constante en los modelos murinos de síndrome de Down. El sistema hipocámpico es fundamental para el aprendizaje y la memoria, y es el sitio en el que se establecen las diferentes formas de plasticidad sináptica a largo plazo que son cruciales para la formación de la memoria, su consolidación, su almacenamiento, su recuperación y su reconsolidación. En este contexto, las alteraciones morfológicas que se han encontrado en las espinas dendríticas del hipocampo de modelos animales indican que puedan ser responsables de posibles modificaciones en las propiedades fisiológicas de las sinapsis, es decir, en la calidad de la transmisión sináptica. Debido a las dificultades intrínsecas para realizar determinados experimentos en el cerebro de una persona con síndrome de Down, los estudios se han realizado en modelos animales, una vez comprobada la similitud de alteraciones en una y otra especie. Un modo de analizar la calidad de la plasticidad sináptica en el hipocampo es el registro y medición de la potenciación a largo plazo.

Normalmente la transmisión sináptica se analiza mediante el registro del potencial eléctrico generado en el proceso de la transmisión (potencial de acción), que se mide a nivel de la neurona receptora del estímulo. Este potencial registra una subida (despolarización) que muestra una pendiente de ascenso. Cuando el estímulo excitador alcanza una determinada intensidad, la pendiente de la respuesta (potencial postsináptico excitador) crece notablemente y este crecimiento permanece durante un tiempo prolongado. Significa que, como consecuencia del estímulo, la transmisión sináptica queda firmemente establecida y permite que el nivel de las respuestas se mantenga alto. Queda creada y mantenida una buena vía de transmisión. A este fenómeno es a lo que denominamos potenciación a largo plazo (LTP). Actualmente aceptamos que la presencia de LTP indica presencia de plasticidad, y como la LTP es mensurable, su medida es un indicador del grado de plasticidad. Como neurotransmisor máximo responsable de este fenómeno se considera al glutamato que, mediante la activación de sus receptores AMPA y NMDA, facilita la entrada de Ca^{2+} en la neurona receptora del estímulo y la generación de vías de señalización que promoverán la permanencia y persistencia del circuito estimulador.

Pero el equilibrio informativo que se genera y transmite a través de las redes neuronales, base sustancial de la neuroplasticidad necesaria para promover y mantener la cognición y la memoria, exige el contrapeso de mecanismos inhibidores. Efectivamente, junto a la LTP existe un fenómeno que es como su espejo en imagen inversa, la depresión a largo plazo o LTD, cuyo neurotransmisor máximo responsable es el ácido γ -aminobutírico (GABA). Ambos procesos actúan simultánea y recíprocamente mediante la activación de sus respectivos receptores situados en puntos distintos de las membranas del aparato dendrítico y de sus espinas.

Pues bien, en el hipocampo de diversos modelos murinos del síndrome de Down se han apreciado defectos en la plasticidad sináptica. Se ha observado, por ejemplo, disminución de la LTP y aumento de la LTD en la región CA1 del hipocampo medidas en rebanadas obtenidas de ratones Ts65Dn. Estas alteraciones surgen como consecuencia de modificaciones en los mecanismos de inducción y mantenimiento de la LTP, y ocurre tanto en ratones Ts65Dn jóvenes (2 meses) como viejos (9 meses) (Siarey et al., 1997; 1999). También aparece un marcado fallo en la inducción de LTP en el giro dentado de ratones Ts65Dn y Ts1Cje (Belichenko et al., 2007; Fernández et al., 2007; Kleschevnikov et al., 2004; Martínez-Cué et al., 2013), que se ha atribuido a una menor activación de los receptores glutamato NMDA o a una mayor acción inhibitoria de los sistemas GABA. Puede ser consecuencia de las modificaciones que aparecen en la densidad y estructura de las espinas dendríticas, antes señaladas, que condicionan una inversión del equilibrio entre las influencias excitadoras e inhibitorias (Dierssen, 2012), a favor de las influencias inhibitorias GABA.

La hipótesis del predominio de la acción inhibitoria GABA en el hipocampo trisómico por fallo de la LTP en el giro dentado y en la región CA1 del hipocampo se vio apoyada por el hecho de que la aplicación de un antagonista del receptor GABA_A , la picrotoxina, restauraba la LTP; es decir, el exceso de acción inhibitoria GABA_A restringe la activación sináptica mediada por los receptores NMDA y eso es lo que provoca el fallo de la LTP (Belichenko et al., 2007; Costa y Grybko, 2005; Kleschevnikov et al., 2004). Posteriores estudios han reforzado esta idea al conseguir la mejoría de la LTP y de sus correlatos funcionales como son la memoria y el aprendizaje en los ratones Ts65Dn, mediante la aplicación de fármacos que modulan negativamente a receptores específicos del GABA_A como es el $\alpha 5$ (Martínez-Cué, 2013). En consecuencia, se ha propuesto que la alteración de la plasticidad sináptica del hipocampo en los ratones modelo de síndrome de Down proviene del desequilibrio entre la neurotransmisión excitadora e inhibitoria.

Las mismas alteraciones se han comprobado en las influencias excitadoras e inhibitoras que llegan a la región CA3 del hipocampo, así como en su conectividad intrínseca (Hanson et al., 2007). Se ha visto un desequilibrio entre las influencias extrínsecas y la red interna de autoasociación, lo que dificulta la capacidad de la red de CA3 para discriminar entre diversas representaciones y realizar una correcta separación de patrones. Esta anomalía en la asociación de conexiones repercute en el debilitamiento de la separación de patrones y en la disminución de la capacidad de memoria (Bennett et al., 1994). Lo notable es que este concepto es coherente con lo que sucede en las personas con síndrome de Down, que muestran una deficiencia en el aprendizaje de patrones viso-objetos (Vicari et al., 2005) y una alteración en la memoria verbal debida a las limitaciones de la capacidad de memoria (Nichols et al., 2004; Purser y Jarrold, 2005).

En resumen, la plasticidad sináptica y la conectividad interneuronal son los correlatos neurobiológicos de los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria (Benfenati, 2007). La anomalía de la anatomía sináptica, originada por la reducción de neuronas y de sus ramificaciones dendríticas y espinas, condiciona las modificaciones de los circuitos que representan las bases neurofisiológicas del trastorno cognitivo en el síndrome de Down. Esta opinión se ve apoyada por la demostración de que hay una fuerte correlación entre los déficit de la LTP que se demuestran *in vitro* e *in vivo* y la alteración del funcionamiento en las tareas cognitivas que dependen del hipocampo. La reducción de la plasticidad sináptica ocurre *in vivo* y se relaciona con el descenso en el nivel de ejecución en los tests de conducta. La disminución de la influencia inhibitoria restaura tanto la LTP como los resultados de los tests de aprendizaje y memoria (Belichenko et al., 2007; Martínez-Cué et al., 2013; Morice et al., 2008; O'Doherty et al., 2005;).

5. Alteraciones neuroquímicas

Tanto en las personas con síndrome de Down como en los modelos animales de este síndrome se han demostrado alteraciones en varios neurotransmisores, así como cambios en la expresión y función de sus receptores. Tales alteraciones pueden ser responsables de la aparición de los otros fenotipos como son los defectos de la neurogénesis, de la transmisión sináptica y de la cognición. Los estudios en cerebros humanos son necesariamente limitados. Los modelos animales están permitiendo profundizar en el análisis de la neurotransmisión química, ofreciendo una perspectiva cada vez más completa cuya descripción se expone ampliamente en el capítulo 6.

Se ha demostrado que los niveles de dopamina, taurina e histamina se encuentran alterados en los cerebros de fetos y de adultos con síndrome de Down (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997; Whittle et al., 2007; Schneider et al., 1997; Wisniewski et al., 1991; Yates et al., 1986).

El ácido γ -aminobutírico (GABA) se encuentra reducido en los fetos con síndrome de Down (Whittle et al., 2007), pero, tal como se predijo al observar un aumento de la actividad inhibitoria en el cerebro trisómico, se apreció un incremento en el número de neuronas inhibitorias de los ratones Ts65Dn debido a la sobreexpresión de los genes *Olig1* y *Olig2* (Chakrabarti et al. 2010; Perez-Cremades et al., 2010). Además, se ha sugerido que el aumento de la liberación presináptica de GABA puede ser responsable de la aparición de potenciales postsinápticos inhibitorios que se ha apreciado en estos ratones (Kleschevnikov et al., 2012).

Se han descrito diversas alteraciones en la expresión de diversas subunidades del receptor GABA. En las neuroesferas obtenidas de fetos con síndrome de Down, se ha apreciado una regulación al alza de la subunidad $\alpha 2$ y a la baja de las subunidades $\alpha 5$ y $\beta 3$ del receptor GABA_A (Bhattacharyya et al., 2009).

Se sabe que la actividad GABA_A regula la proliferación, migración, diferenciación e integración de las neuronas que se van generando (Tozuka et al., 2005; Ge et al., 2006; Earnheart et al., 2007). Por tanto, el aumento de la inhibición mediada por GABA_A (demostrada al menos en el modelo de ratón Ts65Dn, ver capítulo 6), podría estar implicado en las alteraciones de la proliferación y supervivencia que se aprecian en estos animales; alteraciones que son reparadas cuando se modula negativamente mediante fármacos la actividad de este receptor (Martínez-Cué et al., 2013).

El incremento de inhibición en la condición trisómica se debe también a alteraciones de la transmisión excitadora. Aunque se aprecian niveles similares de glutamato en los fetos con y sin síndrome de Down, se han encontrado niveles bajos de aspartato y glutamato en diversas áreas del cerebro adulto con síndrome de Down (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997; Schneider et al., 1997). Tales déficits podrían ser responsables de la reducción de la transmisión sináptica analizada por la potenciación a largo plazo (LTP).

Se ha descrito déficit de serotonina (5-HT) en la corteza frontal de fetos (Whittle et al., 2007) y en cerebros adultos con síndrome de Down (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997; Yates et al., 1986). La 5-HT influye sobre la neurogénesis, la diferenciación neuronal, el desarrollo dendrítico, mielinización axónica y sinaptogénesis (Whitaker-Azmitia, 2001), por lo que la reducción de este neurotransmisor en los cerebros fetales y adultos del síndrome de Down puede contribuir a la alteración de los fenotipos neuromorfológicos y cognitivos.

También se ha implicado al receptor 5-HT_{1A} en la regulación de la neurogénesis (Malberg et al., 2000; Santarelli et al., 2003; Encinas et al., 2006). Se ha descrito una reducción de los niveles del receptor 5-HT_{1A} en el cerebro síndrome de Down al nacimiento (Bar-Peled, 1991), en neuroesferas del hipocampo y en el hipocampo de ratones Ts65Dn recién nacidos (Bianchi et al., 2010). Por tanto, la disminución de la expresión de tales receptores puede también contribuir a los problemas de neurogénesis que vemos en estos ratones.

Se ha encontrado déficit del sistema colinérgico en fetos con síndrome de Down (Whittle et al., 2007), y reducción de la actividad colinoacetiltransferasa (enzima sintetizadora de acetilcolina) en cerebros de adultos (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997). Conforme avanza la edad, hay una marcada pérdida de terminaciones colinérgicas en el hipocampo (Schliebs y Arendt, 2011), como consecuencia de la pérdida de neuronas colinérgicas en los núcleos del telencéfalo basal.

Los niveles de noradrenalina (NA) son normales en los cerebros de fetos con síndrome de Down (Whittle et al., 2007) pero están reducidos en los de adultos (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997), probablemente a causa de la degeneración neuronal en el locus coeruleus (Mann et al., 1985; Coyle et al., 1986). Los cerebros síndrome de Down envejecidos muestran una muy importante reducción en la producción, tanto basal como estimulada por agentes noradrenérgicos, de AMPc (Lumbreras et al., 2006).

La NA participa también en la neurogénesis: su aumento o disminución repercute positiva o negativamente en la neurogénesis, respectivamente (Duman et al., 2006). Por tanto, la alteración de la transmisión NA en la condición trisómica puede influir también sobre el trastorno de la neurogénesis hipocámpica del adulto. Además, se ha demostrado la relación entre las aferencias noradrenérgicas desde el locus coeruleus a las neuronas del hipocampo y el aprendizaje contextual (Murchinson et al., 2004).

Ha quedado bien confirmado el papel de las neurotrofinas (NT) en la supervivencia, diferenciación y plasticidad sináptica de las neuronas (Chao et al., 1998, 2006;

Sofroniew et al., 2001; Campenot et al., 2004). Por consiguiente, cualquier alteración en su expresión perturbará muchos aspectos del neurodesarrollo.

Se ha observado en el hipocampo de fetos con síndrome de Down una reducción en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Guedi et al., 2009), así como en la expresión de BDNF y del receptor tirosina cinasa (TrkB) en la corteza cerebral de fetos con síndrome de Down (Toiber et al., 2010).

6. Conclusión

Podemos concluir que, de acuerdo con los datos obtenidos en la especie humana y los abundantes resultados analizados en los modelos animales, el fenotipo propio del síndrome de Down en lo que respecta al desarrollo y estructura de su cerebro deriva de la deficiente neurogénesis de las células precursoras en el cerebro, así como de las alteraciones en la especificación de su destino y de su diferenciación celular. Debido a la temprana aparición en la vida, se piensa de manera generalizada que estas alteraciones pueden ser originadas a partir de las anomalías en los procesos propios del neurodesarrollo fundamental prenatal, como es la neurogénesis. De ahí proviene la reducción en el número de neuronas y, consiguientemente, las alteraciones de la sinaptogénesis, la formación de redes neurales y la plasticidad sináptica.

El conjunto de todo ello ha de provocar un trastorno en el procesamiento de la información, especialmente de aquella que ha de ser utilizada en las regiones cerebrales que se encuentran más afectadas como son el hipocampo, la corteza prefrontal, el cerebelo y el lóbulo temporal.

Bibliografía

- Aylward EH, Habbak R, Warren AC, et al (1997a). Cerebellar volume in adults with Down syndrome. *Arch Neurol* 54: 209-212.
- Aylward EH, LI Q, Habbak QR, Warren A, et al (1997b). Basal ganglia volume in adults with Down syndrome. *Psychiatry Res* 74:73-82.
- Aylward EH, Li Q, Honeycutt NA, Warren AC, Pulsifer MB et al. MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's syndrome with and without dementia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 564–568.
- Bahn S, Mimmack M, Ryan M., Caldwell MA, Jauniaux E, Starkey M, Svendsen CN. Neuronal target genes of the neuron-restrictive silencer factor in neurospheres derived from fetuses with Down's syndrome: a gene expression study. *Lancet* 2002; 359: 310–315.
- Bar-Peled O, Gross-Isseroff R, Ben-Hur H, Hoskins I, Groner Y, Biegon A. Fetal human brain exhibits a prenatal peak in the density of serotonin 5-HT_{1A} receptors. *Neurosci Lett* 1991; 127: 173-176.
- Bhattacharyya A, McMillan E, Chen SI, Wallace K, Svendsen CN. A critical period in cortical interneuron neurogenesis in Down syndrome revealed by human neural progenitor cells. *Dev Neurosci* 2009; 31: 497-510.
- Baxter LL, Moran TH, Richtsmeier JT, Troncoso J, Reeves RH. Discovery and genetic localization of Down syndrome cerebellar phenotypes using the Ts65Dn mouse. *Hum Mol Genet*; 9: 195–202.
- Becker LE, Armstrong DL, Chan F. 1986 Dendritic atrophy in children with Down's syndrome. *Ann Neurol* 2000; 20: 520–526.
- Belichenko PV, Kleschevnikov AM, Salehi A, Epstein CJ, Mobley WC. Synaptic and cognitive abnormalities in mouse models of Down syndrome: exploring genotype-phenotype relationships. *J Comp Neurol* 2007; 504: 329–345.

- Benavides-Piccione R, Ballesteros-Yáñez I, de Lagrán MM, Elston G et al. On dendrites in Down syndrome and DS murine models: a spiny way to learn. *Prog Neurobiol* 2004; 74: 111–126.
- Benavides-Piccione R, Dierssen M, Ballesteros-Yáñez I, Martínez de Lagrán M et al. Alterations in the phenotype of neocortical pyramidal cells in the *Dyrk1A*^{+/-} mouse. *Neurobiol Dis* 2005; 20: 115–122.
- Benfenati F. Synaptic plasticity and the neurobiology of learning and memory. *Acta Biomed* 2007; 78: 58–66.
- Bennett MR, Gibson WG, Robinson J. Dynamics of the CA3 pyramidal neuron autoassociative memory network in the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1994; 343: 167–187.
- Bianchi P, Ciani E, Guidi S, Trazzi S, Felice D, Grossi G, Fernandez M, Giuliani A, Calza L, Bartesaghi R. Early pharmacotherapy restores neurogenesis and cognitive performance in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. *J Neurosci* 2010b; 30: 8769–8779.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1997; 17: 353–362.
- Blackwood W, Corsellis JAN. *Greenfeld's Neuropathology*. Yearbook Medical, Chicago 1976
- Caltagirone C, Nocentini U, Vicari S. Cognitive functions in adult Down's syndrome. *Int J Neurosci* 1990; 54: 221–230.
- Campenot RB, McInnis BI. Retrograde transport of neurotrophins: fact and function. *J Neurobiol* 2004; 58: 217–229.
- Carducci F, Onorati P, Condoluci C, Di Gennaro G, Quarato PP, Pierallini A, Sarà M, Miano S, Cornia R, Albertini G. Whole-brain voxel-based morphometry study of children and adolescents with Down syndrome. *Funct Neurol* 2013; 28: 19–28.
- Carlesimo GA, Marotta L, Vicari S. Long-term memory in mental retardation: evidence for a specific impairment in subjects with Down's syndrome. *Neuropsychologia* 1997; 35: 71–79.
- Chakrabarti L, Galdzicki Z, Haydar TF. Defects in embryonic neurogenesis and initial synapse formation in the forebrain of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *J Neurosci* 2007; 27: 11483–11495.
- Chakrabarti L, Best TK, Cramer NP, Carney RS, Isaac JT, Galdzicki Z, Haydar TF. Olig1 and Olig2 triplication causes developmental brain defects in Down syndrome. *Nat Neurosci* 2010; 13: 927–934.
- Chao M, Casaccia-Bonofil P, Carter B, Chittka A, Kong H, Yoon SO. Neurotrophin receptors: mediators of life and death. *Bran Res Rev* 1998; 26: 295–301.
- Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci* 2006, 110: 167–173.
- Clark D, Wilson GN. Behavioral assessment of children with Down syndrome using the Reiss psychopathology scale. *Am J Med Genet* 2003; 118: 210–216
- Colon E. The structure of cerebral cortex in Down syndrome. *Neuropediatric* 1972; 3: 362–376.
- Contestabile A, Fila T, Bartesaghi R, Ciani E. Cell cycle elongation impairs proliferation of cerebellar granule cell precursors in the Ts65Dn mouse, an animal model for Down syndrome. *Brain Pathol* 2009; 19: 224–237.
- Contestabile A, Fila T, Ceccarelli C, Bonasone P, Bonapace L, Santini D et al. Cell cycle alteration and decreased cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus and in the neocortical germinal matrix of fetuses with Down syndrome and in Ts65Dn mice. *Hippocampus* 2007; 17: 665–678.

- Costa AC, Grybko MJ. Deficits in hippocampal CA1 LTP induced by TBS but not HFS in the Ts65Dn mouse: a model of Down syndrome. *Neurosci Lett* 2005; 382: 317–322.
- Coyle JT, Oster-Granite ML, Gearhart JD. The neurobiologic consequences of Down syndrome. *Brain Res Bull* 1986; 16: 773–787.
- Créau N. Molecular and cellular alterations in Down syndrome: toward the identification of targets for therapeutics. *Neural Plasticity* 2012; doi:10.1155/2012/171639.
- Crome L, Cowie V, Slater E. A statistical note on cerebellar and brain stem weight in Mongolism. *J Ment Defic Res* 1966; 10: 69–72.
- de Haan JB, Cristiano F, Iannello R, Bladier C, Kelner MJ, Kola I. Elevation in the ratio of Cu/Zn-superoxide dismutase to glutathione peroxidase activity induces features of cellular senescence and this effect is mediated by hydrogen peroxide. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 283–292.
- Dierssen M, Herault Y, Estivill X. Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to Down syndrome. *Physiol Rev* 2009; 89: 887–920.
- Dierssen M. Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nature Rev Neurosci* 2012; 13: 844–858.
- Earnheart JC, Schweizer C, Crestani F. et al. GABA-ergic control of adult hippocampal neurogenesis in relation to behavior indicative of trait anxiety and depression states. *J Neurosci* 2007; 27, 3845–3854.
- Edgin JO, Mason GM, Allman MJ, Capone GT, DeLeon I, Maslen C et al. Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. *J Neurodevel Disord* 2010; 2: 149–164.
- Ellis NR, Woodley-Zanthos P, Dulaney CL. Memory for spatial location in children, adults, and mentally retarded persons. *Am J Ment Retard* 1989; 93: 521–526.
- Encinas JM, Vaahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 8233–8238
- Engidawork E, Lubec G. Molecular changes in fetal Down syndrome brain. *J Neurochem* 2003; 84: 895–904.
- Esposito G, Imitola J, Lu J, De Filippis D, Scuderi C, Ganesh VS et al. Genomic and functional profiling of human Down syndrome neural progenitors implicates S100B and aquaporin 4 in cell injury. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 440–457.
- Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, Nguyen J, Blank M, Malenka RC, Garner CC. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat Neurosci* 2007; 10: 411–413.
- Ferrer I, Gullotta F. Down's syndrome and Alzheimer's disease: dendritic spine counts in hippocampus. *Acta Neuropathol* 1990; 79: 680–685.
- Fletcher R, Loschen E, Stavrakaki C, First M (eds.). *DM-ID Manual de diagnóstico- Discapacidad intelectual. Guía clínica para el diagnóstico de enfermedades mentales en personas con discapacidad intelectual.* Down España, Madrid 2010.
- Flórez J. Neurologic abnormalities. En: *Biomedical Concerns in Persons with Down Syndrome.* Pueschel SM, Pueschel JK, ed. Paul Brookes Pub., Baltimore 1992, pág. 159-173.
- Flórez J. Patología cerebral y sus repercusiones cognitivas en el síndrome de Down. *Siglo Cero* 1999; 30 (3): 29-45.
- Flórez J, Ruiz E. El síndrome de Down. En: *Síndromes y apoyos. Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones.* FEAPS, ed.. Madrid 2006, pág. 47-76.
- Fowler AE, Gelman R, Gleitman LR. The course of language learning in children with Down syndrome: Longitudinal and language level comparisons with young normally developing children. En: *Tager-Flusberg, H. (Ed.), Constraints of Language Acquisition.* Erlbaum, Hillsdale, NJ, 1994, pp. 91–140.

- Ge S, Goh ELK, Sailor KA, Kitabatake Y, Ming G, Song H. GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 2006; 439: 589-593.
- Godridge H, Reynolds GP, Czudek C, Calcutt NA, Benton M. Alzheimer-like neurotransmitter deficits in adult Down's syndrome brain tissue. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 775-778.
- Golden JA, Hyman BT. Development of the superior temporal neocortex is anomalous in trisomy 21. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53: 513-520.
- Goldowitz D, Hamre K. The cells and molecules that make a cerebellum. *Trends Neurosci* 1998; 21: 375-382.
- Guedj F, Sebric C, Rivals I, Ledru A, Paly E, Bizot JC, Smith D, Rubin E, Guillet B, Arbones M, Delabar JM. Green tea polyphenols rescue brain defects induced by overexpression of DYRK1A. *PLoS One*, 2009. 4: e4606.
- Guidi S, Bonasoni P, Caccarelli C, Santini D, Gualtieri F, Ciani E, Bartesaghi R. Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol* 2008; 18: 180-197.
- Guidi S, Ciani E, Bonasoni P, Santini D, Bartesaghi R. Widespread proliferation impairment and hypocellularity in the cerebellum of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol* 2011; 21: 361-373
- Guihard-Costa AM, Khung S, Delbecque K, Menez F, Delezoide AL. Biometry of face and brain in fetuses with trisomy 21. *Pediatr Res* 2006; 59: 33-38.
- Haler RJ, Chueh D, Touchette P et al. Brain size and cerebral glucose metabolic rate in non-specific mental retardation and Down syndrome. *Intelligence* 1995; 20: 191-210.
- Hanson JE, Blank M, Valenzuela RA, Garner CC, Madison DV. The functional nature of synaptic circuitry is altered in area CA3 of the hippocampus in a mouse model of Down's syndrome. *J Physiol* 2007; 579: 53-67.
- Hewitt CA, Ling KH, Merson TD, Simpson KM, Ritchie ME, King SL, Pritchard MA, Smyth GK, Thomas T, Scott HS, Voss AK. Gene network disruptions and neurogenesis defects in the adult Ts1Cje mouse model of Down syndrome. *PLoS One*. 2010 Jul 16;5(7):e11561. doi: 10.1371/journal.pone.0011561.
- Hulme C, MacKenzie S. *Working Memory and Severe Learning Difficulties*. Erlbaum, Hove, UK, 1992.
- Ikeda M, Arai Y. Longitudinal changes in brain CT scans and development of dementia in Down's syndrome. *Eur Neurol* 2002; 47: 205-208
- Ishihara K, Amano K, Takaki E, Ebrahim AS, Shimohata A et al.. Increased lipid peroxidation in Down's syndrome mouse models. *J Neurochem* 2009; 110: 1965-1976.
- Ishihara K, Amano K, Takaki E, Shimohata A, Sago H, Epstein CJ et al. Enlarged brain ventricles and impaired neurogenesis in the Ts1Cje and Ts2Cje mouse models of Down syndrome. *Cereb Cortex* 2010; 20: 1131-1143 .
- Jernigan TL, Bellugi U, Sowell E, Doherty S, Hesselink JR. Cerebral morphologic distinctions between Williams and Down syndromes. *Arch Neurol* 1993; 50: 186-191.
- Kasai H, Matsuzaki M, Noguchi J, Yasumatsu N, Nakahara H. Structure stability function relationship of dendritic spines. *Trends Neurosci* 2003; 26: 360-368.
- Kates WR, Folley BS, Lanham DC, Capone GT, Kaufmann WE. Cerebral growth in Fragile X syndrome: review and comparison with Down syndrome. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 159-167.
- Kemper TL.. Down syndrome. En: *Cerebral Cortex*. Peters A, Jones EJ. (Eds.). Plenum Press, 1991; pp. 511-526.

- Kesslak JP, Nagata SF, Lott I, Nalciouglu O. Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes in the brains of individuals with Down's syndrome. *Neurology* 1994; 44: 1039–1045.
- Kleschevnikov AM, Belichenko PV, Villar AJ, Epstein CJ, Malenka RC, Mobley WC. Hippocampal long-term potentiation suppressed by increased inhibition in the Ts65Dn mouse, a genetic model of Down syndrome. *J Neurosci* 2004; 24: 8153–8160.
- Kleschevnikov AM, Belichenko PV, Gall J, George L, Nosheny R, Maloney MT, Salehi A, Mobley WC. Increased efficiency of the GABAA and GABAB receptor-mediated neurotransmission in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 683–691.
- 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* 2002; 159: 74–81.
- Krinsky-McHale SJ, Devenny DA, Kittler P, Silverman W. Selective attention deficits associated with mild cognitive impairment and early stage Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2008; 113: 369–386.
- Krinsky-McHale SJ, Devenny DA, Silverman WP. Changes in explicit memory associated with early dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2002; 46: 198–208.
- Kumin L. Síndrome de Down: habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres. Fundación Iberoamericana Down21. Santander 2014.
- Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol* 1989; 46: 849–853.
- Lanfranchi S, Cornoldi C, Vianello R. Verbal and visuospatial working memory deficits in children with Down syndrome. *A. J Ment Retard* 2004; 109: 456–466.
- Lanfranchi S, Jerman O, Dal Pont E, Alberti A, Vianello R. Executive function in adolescents with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 308–319.
- Larsen KB, Laursen H, Graemb N, Samuelsen GB, Bogdanovic N, Pakkenberg B. Reduced cell number in the neocortical part of the human fetal brain in Down syndrome. *Ann Anatomy* 2008; 190: 421–427.
- Lawlor BA, McCarron M, Wilson G, et al. Temporal lobe-oriented CT scanning and dementia in Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiat* 2001; 16: 427–429.
- Laws G. Working memory in children and adolescents with Down syndrome: evidence from a colour memory experiment. *J Child Psychol Psychiat* 2002; 43: 353–364.
- Lumbreras M, Baamonde C, Martínez-Cué C, Lubec G, Cairns N, Sallés J, Dierssen M, Flórez J. Brain G protein-dependent signaling pathways in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Amino Acids* 2006; 31:449–456.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20:9104–9110.
- Mann DM, Yates PO, Marcyniuk B, Ravindra CR. Pathological evidence for neurotransmitter deficits in Down's syndrome of middle age. *J Ment Defic Res* 1985; 29: 125–135.
- Marin-Padilla M. Pyramidal cell abnormalities in the motor cortex of a child with Down's syndrome: a Golgi study. *J Comp Neurol* 1976; 16: 63–81.
- Martínez-Cué C, Martínez P, Rueda N, Vidal R, García S, Vidal V, Corrales A, et al. Reducing GABA-A $\alpha 5$ receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of Down syndrome. *J Neurosci* 2013; 33: 3953–3966.
- Menghini D, Costanzo F, Vicari S. Relationship between brain and cognitive processes in Down syndrome. *Behav Genet.* 2011; 41 :381–93.

- Mittwoch U. Mongolism and sex: a common problem of cell proliferation? *J Med Genet* 1971; 9: 92–95.
- Moldrich RX, Dauphinot L, Laffaire J, Vitalis T, Héroult Y, Beart PM et al. Proliferation deficits and gene expression dysregulation in Down's syndrome (Ts1Cje) neural progenitor cells cultured from neurospheres. *J Neurosci Res* 2009; 87: 3143–3152.
- Morice E, Andreae LC, Cooke SF, Vanes L, Fisher EM, Tybulewicz VL, Bliss TV. Preservation of long-term memory and synaptic plasticity despite short-term impairments in the Tc1 mouse model of Down syndrome. *Learn Mem* 2008; 15: 492–500.
- Nadel L. Down syndrome in cognitive neuroscience perspective. En: Tager-Flusberg H (Ed), *Neurodevelopmental Disorders*. MIT Press, Cambridge, MA 1999.
- Nadel L. Down's syndrome: a genetic disorder in biobehavioral perspective. *Genes Brain Behav.* 2003; 2: 156–166.
- Nichols S, Jones W, Roman MJ, Wulfeck B, Delis DC, Reilly J, Bellugi U. Mechanisms of verbal memory impairment in four neurodevelopmental disorders. *Brain Lang* 2004; 88: 180–189.
- O'Doherty A, Ruf S, Mulligan C, Hildreth V, Errington ML et al. An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes. *Science* 2005; 309: 2033–2037.
- Olson LE, Roper RJ, Baxter LL, Carlson EJ, Epstein CJ, Reeves RH. Down syndrome mouse models Ts65Dn, Ts1Cje, and Ms1Cje/Ts65Dn exhibit variable severity of cerebellar phenotypes. *Dev Dyn* 2004; 230: 581–589.
- Pearlson GD, Breiter SN, Aylward EH, Warren AC, Grygorcewicz M, Frangou S, Barta PE, Pulsifer MB. MRI brain changes in subjects with Down syndrome with and without dementia. *Dev Med Child Neurol.* 1998 40: 326–34.
- Pennington BF, Moon J, Edgin J, Stedron J, Nadel L. The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction. *Child Dev* 2003; 74: 75–93.
- Perez-Cremades D, Hernandez S, Blasco-Ibañez JM, Crespo C, Nacher J, Varea E. Alteration in inhibitory circuits in the somatosensory cortex of Ts65Dn mice, a model for Down's syndrome. *J Neural Trans* 2010; 117: 445–455.
- Pinter JD, Brown WE, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL. Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: a high resolution MRI study. *Neurology* 2001a; 56: 972–974.
- Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL. Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study. *Am J Psychiatry* 2001b. 158, 1659–1665.
- Powell D, Caban-Holt A, Jicha G, Robertson W, Davis R, et al. Frontal white matter integrity in adults with Down syndrome with and without dementia. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 1562–1569.
- Purser HR, Jarrold C. Impaired verbal short-term memory in Down syndrome reflects a capacity limitation rather than atypically rapid forgetting. *J Exp Child Psychol* 2005; 91: 1–23.
- Rast M, Meltzoff AN. Memory and representation in young children with Down syndrome. Exploring deferred imitation and object permanence. *Dev Psychopathol* 1995; 7: 393–407.
- Raz N, Torres IJ, Briggs SD, Spencer WD, Thornton AE et al. Selective neuroanatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. *Neurology* 1995; 45: 356–366.
- Risser D, Lubec G, Cairns N, Herrera-Marschitz M. Excitatory amino acids and monoamines in parahippocampal gyrus and frontal cortical pole of adults with Down syndrome. *Life Sci* 1997; 60: 1231–1237.

- Rondal JA. 1993 Exceptional cases of language development in mental retardation: The relative autonomy of language as a cognitive system. En: Constraints of Language Acquisition. Tager- Flusberg, H. (Ed.), Erlbaum, Hillsdale, NJ, 1993 pp. 155-174.
- Roper RJ, Baxter LL, Saran NG, Klinedinst DK, Beachy PA, Reeves RH. Defective cerebellar response to mitogenic Hedgehog signaling in Down syndrome mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103, 1452-1456.
- Roper RJ, VanHorn JF, Cain CC, Reeves RH. A neural crest deficit in Down syndrome mice is associated with deficient mitotic response to Sonic hedgehog. *Mech Dev* 2008; 126: 212-219.
- Rowe J, Lavender A, Turk V. Cognitive executive function in Down's syndrome. *Br J Clin Psychol* 2006; 45: 5-17.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805-809.
- 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* 1989; 39: 1349-1353
- Schmidt-Sidor B, Wisniewski KE, Shepard TH, Sersen EA. Brain growth in Down syndrome subjects 15 to 22 weeks of gestational age and birth to 60 months. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 181-190.
- Schneider C, Risser D, Kirkner L, Kitzmüller E, Cairns N, Prast H, Singewald N, Lubec G. Similar deficits of central histaminergic system in patients with Down syndrome and Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 1997; 222: 183-186.
- Schulz E, Scholz B. Neurohistological findings in the parietal cortex of children with chromosome aberrations. *J Hirnforsch* 1992; 33: 37-62.
- Shim SK, Lubec G. Drebrin, a dendritic spine protein, is manifold decreased in brains of patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neurosci Lett* 2002; 324: 209-212.
- Siarey RJ, Carlson EJ, Epstein CJ, Balbo A, Rapoport SI, Galdzicki Z. Increased synaptic depression in the Ts65Dn mouse, a model for mental retardation in Down syndrome. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1917-1920.
- Siarey RJ, Stoll J, Rapoport SI, Galdzicki Z. Altered long-term potentiation in the young and old Ts65Dn mouse, a model for Down syndrome. *Neuropharmacology* 1997; 36: 1549-1554.
- Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:1217-1281.
- Sorra KE, Harris KM. Overview on the structure, composition, function, development and plasticity of hippocampal dendritic spines. *Hippocampus* 2000; 10: 501-511.
- Suetsugu M, Mehraein P. Spine distribution along the apical dendrites of the pyramidal neurons in Down's syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* 1980; 50: 207-210.
- Sylvester PE. The hippocampus in Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1983; 27: 227-236.
- Tager-Flusberg H. Language development in atypical children. En: The Development of Language. Barret M. (Ed). UCL Press, London, 1999. pp. 311-348.
- Takashima S, Becker LE, Armstrong DL, Chan F. Abnormal neuronal development in the visual cortex of the human fetus and infant with Down's syndrome. A quantitative and qualitative Golgi study. *Brain Res* 1981; 225: 1-21.
- Takashima S, Ieshima A, Nakamura H, Becker LE. Dendrites, dementia and the Down syndrome. *Brain Dev* 1989; 11: 131-133.

- Takashima S, Iida K, Mito T, Arima M. Dendritic and histochemical development and ageing in patients with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1994; 38: 265-273.
- 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* 2004; 127: 811-824.
- Toiber D, Azkona G, Ben-Ari S, Toran N, Soreq H, Dierssen M. Engineering DYRK1A overexpression yields Down syndrome-characteristic cortical splicing aberrations. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 348-359.
- Tozuka Y, Fukuda S, Namba T, Seki T, Hisatsune T. GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells. *Neuron* 2005; 47: 803-815.
- Trazzi S, Fuchs C, Valli E, Perini G, Bartesaghi R, Ciani E. The amyloid precursor protein (APP) triplicated gene impairs neuronal precursor differentiation and neurite development through two different domains in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. *J Biol Chem*. 2013; 288: 20817-20829.
- Vicari S, Bellucci S, Carlesimo GA. Implicit and explicit memory: a functional dissociation in persons with Down syndrome. *Neuropsychologia* 2000; 38: 240-251.
- Vicari S, Bellucci S, Carlesimo GA. Visual and spatial long-term memory: differential pattern of impairments in Williams and Down syndromes. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 305-311.
- Visu-Petra L, Benga O, Tincas I, Miclea M. Visual-spatial processing in children and adolescents with Down's syndrome: a computerized assessment of memory skills. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51: 942-952.
- Weis S. Morphometry and magnetic resonance imaging of the human brain in normal controls and Down's syndrome. *Anat Rec*. 1991; 231: 593-598.
- Whitaker-Azmitia PM. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull* 2001; 56: 479-485.
- White NS, Alkire MT, Haier RJ. A voxel-based morphometric study of nondemented adults with Down syndrome. *Neuroimage* 2003; 20: 393-403.
- Whittle N, Sartori SB, Dierssen M, Lubec G, Singewald N. Fetal Down syndrome brains exhibit aberrant levels of neurotransmitters critical for normal brain development. *Pediatrics* 2007; 120: 1465-1471.
- Winter TC, Ostrovsky AA, Komarniski CA, Uhrich SB. Cerebellar and frontal lobe hypoplasia in fetuses with trisomy 21: usefulness as combined US markers. *Radiology* 2000; 214: 533-538.
- Wisniewski KE. Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis. *Am. J. Med. Genet.* 1990 Suppl 7: 274-281.
- Wisniewski KE, Kida E. Abnormal neurogenesis and synaptogenesis in Down syndrome. *Dev Brain Dysfunct* 1994; 7: 289-301.
- Wisniewski KE, Laure-Kamionowska M, Wisniewski HM. Evidence of arrest of neurogenesis and synaptogenesis in brains of patients with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 1187-1188.
- Wisniewski KE, Schmidt-Sidor B. Postnatal delay of myelin formation in brains from Down syndrome infants and children. *Clin. Neuropathol* 1989; 8: 55-62.
- Wisniewski KE, Bobinski M. Hypothalamic abnormalities in Down syndrome. *Clin Biol Res* 1991; 373: 153-167.
- Yates CM, Simpson J, Gordon A. Regional brain 5-hydroxytryptamine levels are reduced in senile Down's syndrome as in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*; 1986; 11: 189-192.

- Zellweger H. The prenatal diagnosis of anomalies and other pathological conditions .
Schweiz Rundsch Med Prax 1977; 66: 836-41.
- Zellweger H. Down syndrome. En: Handbook of Clinical Neurology. Vinken PJ,
Bruyn GW (Eds). New York, Elsevier Press. 1977.
- Zhang L, Goldman JE. Generation of cerebellar interneurons from dividing progenitors
in white matter. Neuron 1996; 16: 47-54.
- Zigman WB, Schupf N, Sersen E, Silverman W. 1996 Prevalence of dementia in adults
with and without Down syndrome. Am J Ment Retard 100, 403-412.

Actualizado para *DownCiclopedia* en 2016