

Sprachliche Fähigkeiten bei italienischsprachigen Kindern mit Aberationen des 14. Chromosoms

Linguistic skills in Italian children with chromosome 14 aberrations

LAURA D'ODORICO*, SIMONA GIOVANNINI[°], MARINELLA MAJORANO**, PAOLA MARTINELLI***, LAURA ZAMPINI*

Summary *The aim of the present study is to give a description of the communicative and linguistic skills of children with chromosome 14 aberrations; a special attention will be given to children with ring 14 syndrome. Few studies have been focussed on this syndrome, underlining a wide phenotypic variability, however no information on the possible linguistic outcomes of these children has been given yet. Participants of the present study were 12 Italian children (6 males and 6 females) ranging in age from 5 to 15 years, recruited from the "Ring 14 International Association". Participant's linguistic spontaneous production has been elicited during a free-play session in interaction with a trained observer. Data analyses on phonological, lexical and syntactic development show a wide individual variability. Results are discussed in relation with the genetic and neurological differences among the participants.*

Key words *Ring 14 syndrome – Chromosome aberrations – Language development – Individual variability*

Einleitung

Klinische Aspekte des Ringchromosom-14-Syndroms

Das Ringchromosom-14-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, die erstmals 1971 von Gilgenkrantz et al. beschrieben wurde und zu der erst vor kurzem eine genauere klinische und genetische Definition vorgenommen wurde (Zollino et al., 2009). Die Betroffenen weisen eine charakteristische Rekombination eines der beiden Chromosomen des 14. Chromosomenpaares zu einer Ringform auf. Im Allgemeinen tritt hierbei eine quantitativ unterschiedlich ausgeprägte Deletion von genetischem Material des 14. Chromosoms besonders in der terminalen 14q-Region auf (siehe Karnebeek et al., 2002; Zollino et al., 2009). Schon aus den ersten Fällen war ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dieser Rekombination und einer bestimmten Syndrombildung erkennbar.

* Universität Mailand-Bicocca

** Universität Parma

*** Organisation Ring 14

[°] Abteilung Kinderneuropsychiatrie des Krankenhauses Rimini

Jedoch hat eine jüngere Studie von Zollino et al. (2009) an 20 Patienten mit dem Ringchromosom-14-Syndrom und 9 Patienten mit Deletionen des 14. Chromosoms ebenfalls eine große phänotypische Variabilität insbesondere in der Entwicklung der kognitiven und neuropsychologischen Fähigkeiten sowie bei den zwischenmenschlichen Beziehungen aufgezeigt.

Eine solche Variabilität geht auch aus der breitgefächerten Literatur zu den häufigeren genetischen Syndromen hervor wie beispielsweise dem Downsyndrom (Jarrold, Baddeley und Hewes, 2000; Seung und Chapman, 2000), dem Williams-Beuren-Syndrom (Klein und Mervis, 2000) und dem Fragilen-X-Syndrom (Abbeduto e Hagerman, 1997). Sie steht im Zusammenhang mit der Interaktion biologischer Faktoren und Kontextfaktoren. Die Variabilität in der Expressivität des Gendefektes scheint beim Verständnis der verschiedenen Schweregrade der Krankheitsbilder, welche oft in homogenen ätiologischen Bedingungen beobachtet werden, von besonderer Bedeutung zu sein. Die bisher verfügbaren Daten von Patienten mit dem Ringchromosom-14-Syndrom zeigen, dass die am häufigsten auftretenden klinischen Erscheinungsformen die Retardierung in der psychomotorischen und linguistischen Entwicklung (Bowser Riley et al., 1981; Matalon et al., 1990), epileptische Anfälle, Augenanomalien mit häufiger Netzhautbeteiligung sowie Mikrozephalie (van Karnebeek et al., 2002) darstellen.

Die Epilepsie ist ein häufig vorkommendes klinisches Zeichen mit frühzeitigem Beginn schon in den ersten Lebensmonaten. Sie tritt in Form generalisierter oder partieller Anfälle mit komplexer Semiologie auf. Ihr Ursprung wird im Frontal- und Temporallappen vermutet. Die Epilepsie ist bei den betroffenen Kindern teilweise schwer medikamentös behandelbar und kann einen unregelmäßigen Verlauf mit längeren Perioden häufiger Anfälle oft in Form von mehreren aufeinanderfolgenden Anfällen, die sich mit anfallsfreien Perioden abwechseln, aufweisen. Oft tritt ein Status epilepticus auf (Morimoto et al., 2003; Ono et al.; 1999; Shirasaka et al., 1992; Zelante et al., 1991; Zollino et al., 2009).

In der einschlägigen Literatur (Zollino et al., 2009) sind die am häufigsten auftretenden phänotypischen Erscheinungen dargelegt. Hierzu gehören ein flacher Hinterkopf, eine hohe gewölbte Stirn mit aufsteigender Stirnnaht, leichte Organsenkung, Mongolenfalte, verlängertes Gesicht, vergrößerte Nase und Nasenwurzel, rundliche Extremitäten und nach vorn geneigte Nasenlöcher, niedrig ansetzende Ohren mit großen Ohr läppchen und eine hervorstehende innere Ohrfalte, Mikroretrognathie, ein kurzer Hals und eher seltener ein Lymphödem am Rücken, an den Händen und an den Füßen. Die im Brustkorb und im Bauchraum befindlichen Organe sind meist normal entwickelt. Es kommen häufig auch Dyschromien in Form von Hyperpigmentation der Haut vor (Café-au-lait-Fleck). Ein Immundefekt erhöht das Risiko von Infektionen des Atmungsapparates und wahrscheinlich auch von Störungen des Magen-Darm-Traktes. Diese Erscheinungen werden von anderen Symptomen in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung begleitet (beispielsweise Hypotonie und Skelettanomalien).

Die Kinder zeigen darüber hinaus bei variablem Verlauf Hyperaktivität, Verhaltensauffälligkeiten und autistische Züge. Sie neigen zu Isolation, motorischen Stereotypen und eingeschränkten Interessen (Zollino et al., 2009).

Ein Großteil der phänotypischen Erscheinungen tritt ebenfalls bei Kindern mit linearen Deletionen im terminalen Bereich des 14. Chromosoms auf. Hiervon ausgenommen sind die Epilepsie und die Netzhautanomalien, welche offenbar die Unterscheidungskennzeichen der Deletionen vom Ringchromosom-14-Syndrom darstellen.

Hinsichtlich der Sprachentwicklung gibt es trotz einer Einschränkung dieser Fähigkeiten, welche in Zusammenhang mit einer variablen mentalen Retardierung auftritt, bisher keine Studien, die sich spezifisch mit der Analyse der kommunikativen und sprachlichen Fähigkeiten der Kinder beschäftigen, die von den zwei vorherrschenden Anomalien des 14. Chromosoms (lineare Deletion und Ringbildung) betroffen sind.

Das Ziel der vorliegenden Studie besteht darin, eine erste Beschreibung über die sprachlichen Eigenschaften von Kindern zu geben, die an Aberrationen des 14. Chromosoms leiden. Dieser Aspekt wurde bisher in der Fachliteratur weder in Italien noch auf internationaler Ebene tiefgreifender untersucht. In Anbetracht der klinischen Evidenz zur weitreichenden Variabilität der phänotypischen Erscheinungen, welche eine die Bildung und Auswertung einer homogenen Gruppe von Kindern erschwert, wird in der vorliegenden Arbeit eine Fall-zu-Fall-Analyse verwendet, mit der die Fähigkeiten in den verschiedenen Sprachbereichen nach Alter der Kinder und Art der Aberration des 14. Chromosoms beschrieben werden. Es ist anzunehmen, dass je nach genetischer Ausprägung verschiedene sprachliche und kommunikative Eigenschaften auftreten (Zollino et al., 2009).

Methodik

Teilnehmer

An der Studie haben zwölf italienische Kinder und Jugendliche zwischen fünf und 15 Jahren (jeweils sechs männliche und sechs weibliche Personen) mit Aberrationen des 14. Chromosoms (acht mit Deletionen und vier mit dem Ringchromosom-14-Syndrom) teilgenommen. Alle Kinder sind Mitglieder der gemeinnützigen Organisation "Ring 14" für seltene genetische Krankheiten. Die Ergebnisse der klinisch-genetischen Evaluierung einschließlich der apparativen Untersuchungsverfahren (EEG, Magnetresonanztomographie des Gehirns [MRI], spezifischer molekulargenetischer Test) sowie die Ergebnisse der Auswertung des Standes der geistigen Entwicklung (CPM – Raven, 1947) und möglicher autistischer Wesenszüge (ADOS - Lord, Rutter, DiLavore und Risi, 1999) sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Verfahren

Die in dieser Studie verwendeten spontanen Sprachäußerungen wurden mit Hilfe der ersten 32 Abbildungen des PFLI-Tests zur phonologischen Einschätzung (Bortolini 1995) bzw. mit Hilfe von 4 Spielvarianten nach dem ALB-Protokoll (Olswang et al., 1987) stimuliert. Jedes Kind wurde darum gebeten, zu beschreiben, was es in den Figuren des PFLI-Tests sah bzw. welches Spiel ihm nach dem ALB-Protokoll vorgeschlagen wurde ("Bauernhof", "Puppenspiel", "Küchenspiel" und "Transportmittel"). Jedes Kind wurde zu Hause beobachtet. Die Sitzungen wurden auf Video aufgezeichnet. Die durchschnittliche Dauer einer Sitzung betrug 13 Minuten. Jede Sitzung wurde mittels der IPA-Lautschrift festgehalten.

Tabelle 1: Beschreibung der teilnehmenden Patienten

Name	Alter	Geschlecht	Aberrationsform	Progressiver Matrizentest (CPM) Intelligenzalter (Jahre; Monate)	Diagnostische Beobachtungsskala für autistische Störungen (ADOS)	Neurologischer Befund (Epilepsie/MRT)
DMR	05;00	W	Deletion	Nicht messbar ^a	Autismus	Keine Epilepsie/MRT: Befund liegt nicht vor
DMT	05;00	W	Deletion	Nicht messbar ^a	Autismus	Keine Epilepsie/ diffuse Verschmälerung des Hirnbalkens
LL	05;04	M	Deletion	Nicht messbar ^a	Keine klinischen Zeichen für Autismus ^b	Gut behandelbare epileptische Spasmen im ersten Lebensjahr/ leichte Verschmälerung des Hirnbalkens
BF	06;06	W	Deletion	Nicht messbar ^a	Keine klinischen Zeichen für Autismus ^b	Keine Epilepsie/ leichte Hypoplasie des Corpus callosum; unvollständige Operkularisation dx
AS	07;00	M	Deletion	07;00	Keine klinischen Zeichen für Autismus ^b	Keine Epilepsie/ MRT normal
CG	10;03	W	Deletion	Nicht messbar ^a	Klinische Zeichen für Autismus ^c	Keine Epilepsie/ Balkenagenesie; Kolpozephalie der Seitenventrikel
SF	15;00	M	Deletion	< 03;00	Kein Autismusspektrum	Keine Epilepsie/ MRT normal
FE	15;10	W	Deletion	07;06	Keine klinischen Zeichen für Autismus ^b	Leicht medikamentös behandelbare Epilepsie/ MRT normal
RM	08;01	M	Ringchromosom 14	Nicht messbar ^a	Klinische Zeichen für Autismus ^c	Behandlungsresistente fokale Epilepsie/ MRT normal
GG	10;07	M	Ringchromosom 14	04;03	Autismus	Behandlungsresistente fokale Epilepsie/ leichte Hypoplasie des Kleinhirnwurms
FS	12;01	W	Ringchromosom 14	06;00	Keine klinischen Zeichen für Autismus ^b	Komplexe fokale Epilepsie bis zum Alter von 5 Jahren; anfallsfrei bis zum Alter von 10 Jahren; momentan anfallsfrei/ leichte Hypoplasie der weißen Substanz
RJ	15;03	M	Ringchromosom 14	03;06	Autismusspektrum	Fokale Epilepsie mit sporadischen Anfällen seit der Pubertät/ zerebrale Hypoplasie der weißen Substanz; dysmorphes Corpus callosum

^a Hat die Aufgabe nicht verstanden.^b Kein klinisches Zeichen für den Verdacht auf eine Störung innerhalb des autistischen Spektrums.^c Typische klinische Zeichen für Störungen innerhalb des autistischen Spektrums. ADOS konnte nicht angewendet werden.

Kodifizierung

Folgende Gebiete wurden berücksichtigt:

Phonetik/Phonologie

- Phonetisches Inventar: Anzahl der produzierten Laute mit mindestens drei Okkurrenzen an zwei verschiedenen Positionen
- Richtigkeitsgrad: Anzahl der phonologisch richtigen Wörter

Lexik

- Anzahl der Tokens: Gesamtzahl der produzierten Wörter
- Anzahl der Typen: Anzahl der Wörter mit unterschiedlichem Stamm

Morphologie/Syntax

- Gesamtzahl der Äußerungen pro Minute
- Durchschnittliche Länge der Äußerung: Anzahl der Tokens/ Gesamtzahl der Äußerungen

Ergebnisse

Patienten mit Deletionen des 14. Chromosoms

Bei diesen Fällen zeigt sich keine Epilepsie mit Ausnahme der Fälle LL und FE, bei denen die Epilepsie medikamentös gut behandelbar ist und die Anfallsfrequenz gering ausfällt.

Die Sprachfähigkeiten sind bei drei kleineren Kindern (BF und den Zwillingen DMT und DMR) sowie bei CG (10 Jahre) auf präverbale Äußerungen beschränkt. CG weist jedoch auch eine vollständige Agenesie des Corpus callosum auf.

Bei AS und LL ist Verbalsprache dagegen vorhanden. Besonders AS zeigte im Verlauf der Beobachtung eine gewisse Leichtigkeit beim Sprechen (9 Äußerungen/min) mit 76 verschiedenen Wörtern. Die phonologischen Fähigkeiten sind bei einem Richtigkeitsgrad von 87% in der Aussprache der gesprochenen Wörter verhältnismäßig gut ausgeprägt. Die Syntax betreffend liegt die durchschnittliche Länge einer Äußerung bei 2,7 Wörtern und die gesprochenen Sätze zeigen ansatzweise eine Konstruktion der verbalen Argumentationsstruktur unter teilweiser Verwendung von Funktoren (Bsp.: "*i signoe beve*¹"; "*bambina coglie i fiori*²"), obwohl durchaus noch einfacher konstruierte Äußerungen bestehend aus einem Wort vorkommen (Bsp.: "*pesca*³"; "*dorme*⁴").

Auch LL erzeugt eine hohe Anzahl an verbalen Äußerungen (10,2/min), in denen 63 verschiedene Wörter vorkommen. Die phonologische Entwicklung ist weniger ausgeprägt als bei AS, da nur 1 % der Wörter richtig ausgesprochen werden. Zudem fehlen bei LL viele Konsonantentypen (Frikative, Affrikate und Velarlaute). Die durchschnittliche Länge der Äußerung beträgt 1,43 Wörter. Es überwiegen monothematische Strukturen, die sich entweder aus Substantiven (Bsp.: "*bimbo*⁵"; "*etta*" für *forchetta* [A.d.Ü. Gabel]) oder maximal aus den zwei Elementen Verb+Substantiv (Bsp.: "*ewe apa*" für "*beve l'acqua*⁶") zusammensetzen.

Die beiden älteren Kinder FE und SF (beide 15 Jahre alt) weisen gegensätzliche sprachlichen Fähigkeiten auf. FE hat bereits einen guten Entwicklungsstand ihrer sprachlichen Fähigkeiten erreicht und hat im Laufe der Beobachtung 148 verschiedene Wörter in vollständig richtiger Aussprache erzeugt. Das phonologische Inventar ist ebenfalls

¹ A.d.Ü.: *Der Mann trinkt.*; richtige ital. Form: *Il signore beve.*

² A.d.Ü.: *Das Mädchen pflückt die Blumen.*; richtige ital. Form: *La bambina coglie i fiori.*

³ A.d.Ü.: *Er/sie angelt.*

⁴ A.d.Ü.: *Er/sie schläft.*

⁵ A.d.Ü.: *Kleiner Junge.*

⁶ A.d.Ü.: *(Er/sie) trinkt Wasser.*

vollständig. Die durchschnittliche Länge einer Äußerung beträgt 3,64 Wörter. Ihre bisher erworbenen syntaktischen Fähigkeiten sind in der Erzeugung von Sätzen nach dem Muster Subjekt+Verb+Objekt erkennbar (Bsp.: "*la bambina sta chiedendo una mela*⁷"; "*il signore sta pescando un pesce*⁸"). Dagegen hat SF im Verlauf der Beobachtung nur neun verschiedene Wörter erzeugt (Bsp.: "*tata*", "*ado*" für "*siedo*" [A.d.Ü.: "*siedo*" = "Ich sitze"]). Das phonologische Inventar von SF setzt sich ausschließlich aus Okklusiven und vorderen Nasalen zusammen. Kombinationen aus mehreren Wörtern kamen nicht vor.

Patienten mit Ringchromosom-14-Syndrom

Alle Patienten mit dem Ringchromosom-14-Syndrom leiden oder litten wie in Tabelle 1 ersichtlich an mehr oder weniger prolongierten epileptischen Episoden.

Bei FS begann die Epilepsie sehr intensiv mit fokalen Clusteranfällen. Etwa im Alter von 2 Jahren war sie acht Monaten lang anfallsfrei. In dieser Zeit hat sie nach Angaben der Eltern auch die ersten Worte gesprochen. Ungefähr ab dem Schulalter konnten die Anfälle bestmöglich behandelt werden. Dieses Mädchen weist den besten Stand der sprachlichen Entwicklung unter den Patienten dieser Gruppe auf. Im Verlauf der Beobachtungssitzung hat sie 140 verschiedene Wörter erzeugt, die alle richtig ausgesprochen wurden. Zudem wies sie ein vollständiges phonologisches Inventar auf. Die durchschnittliche Länge der Äußerung liegt bei 2,71 Wörtern. Die Sätze bestehen aus dem Satzmuster Subjekt+Verb+Objekt (Bsp.: "*la bambina tiene in mano una scopa*⁹"), jedoch auch aus komplexeren Strukturen (Bsp.: "*una bambina che compra la mela*¹⁰").

Im Fall von RM mit medikamentenresistenter Epilepsie zeigt sich eine verlangsamte sprachliche Entwicklung. RM erzeugte nur 23 verschiedene Wörter im Verlauf der Beobachtungssitzung und die Äußerungen bestehen ausschließlich aus einem Wort. Des weiteren zeigt die phonologische Entwicklung viele Vereinfachungsprozesse bei einem Richtigkeitsgrad in der Aussprache von 51%. GG als weiterer Fall mit medikamentenresistenter fokaler Epilepsie zeigt eine bessere sprachliche Entwicklung. GG verwendete 46 verschiedene Wörter, weist ein vollständiges phonologisches Inventar auf und sprach 100% aller Wörter richtig aus. Die durchschnittliche Länge der Äußerung beträgt 2 Wörter, wobei sich ansatzweise eine Kombinationsfähigkeit zeigt. Der letzte Patient aus dieser Gruppe, RJ, spricht in einer meist nicht in Umschrift festzuhaltenden Art und Weise, die auch keine phonologische Bewertung ermöglicht. Hierbei ist zu beachten, dass in diesem Fall Alterationen in der Masse der weißen Substanz vorliegen, die mit morphologischen Problematiken zusammenhängen.

Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie beschreibt und analysiert die Charakteristik der sprachlichen Entwicklung von Kindern mit Aberrationen des 14. Chromosoms. Im Gegensatz zu anderen genetischen Erkrankungen mit weitreichenden Beiträgen zur Sprachentwicklung liegen zu diesen Krankheiten in der Literatur keine diesbezüglichen Analysen vor.

Das Hauptziel der Studie bestand darin, zu untersuchen, ob eine eventuelle homogene sprachliche Entwicklung bei Kindern mit diesem genetischen Krankheitsbild vorhanden ist, welche eine mögliche Spezifität dieser Gruppe zu diesem Entwicklungsaspekt zeigen

⁷ A.d.Ü.: Das Mädchen bittet um einen Apfel.

⁸ A.d.Ü.: Der Mann fängt einen Fisch.

⁹ A.d.Ü.: Das Mädchen hat einen Besen in der Hand.

¹⁰ A.d.Ü.: Ein Mädchen, das einen Apfel kauft.

könnte. Aus vorliegender Studie geht zusammen mit anderen in der Literatur beschriebenen klinischen Aspekten hervor, dass keine Homogenität bei den sprachlichen Fähigkeiten vorliegt. Bei den Teilnehmern variiert das Fähigkeitsspektrum von völliger Abwesenheit spontaner Sprachproduktion bis hin zu guten Fähigkeiten auf allen sprachlichen Gebieten.

Der zweite zu untersuchende Aspekt betrifft mögliche Unterschiede zwischen den Kindern aufgrund des Typs der Aberration (Deletion und Ringchromosom-14-Syndrom). Die Untersuchung ergab einen Unterschied in der sprachlichen Entwicklung bei den zwei verschiedenen Arten der Aberration. Die Kinder mit einer Deletion weisen offenbar eine allgemein bessere sprachliche Entwicklung als die Kinder mit dem Ringchromosom-14-Syndrom auf. Innerhalb der Gruppe der Kinder mit Deletion gab es nur eine Ausnahme im Fall von CG, die trotz ihres Alters zum Zeitpunkt der Beobachtung (10 Jahre und 3 Monate) noch keine Wörter erzeugen kann. Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass dieses Kind im Gegensatz zu den anderen Kindern dieser Gruppe von einer vollständigen Balkenagenesie betroffen ist.

Bei den Kindern mit Ringchromosom-14-Syndrom scheint das Ausmaß der sprachlichen Beeinträchtigung ähnlich wie die kognitive Retardierung teilweise mit der Schwere der epileptischen Erscheinungen in Wechselbeziehung zu stehen. Hierbei ergibt sich eine Bandbreite von vollständiger Abwesenheit sprachlicher Fähigkeiten bis hin zu guten phonologischen, lexikalischen und syntaktischen Fähigkeiten. FS ist der einzige Fall mit besser behandelbarer Epilepsie, in dem die Anfallsfrequenz niedrig ist und kein Status epilepticus vorliegt. In diesem Fall fällt auch die kognitive Behinderung leichter aus und die sprachliche Entwicklung befindet sich nahezu im Normbereich. Zudem ist hervorzuheben, dass FS unter den Kindern mit dem Ringchromosom-14-Syndrom den einzigen Fall ohne autistische Wesenszüge darstellt.

Es ist schwierig die Funktion anderer neuroanatomischer und funktioneller Aspekte aufgrund der Heterogenität der untersuchten Personen zu bestimmen. Die Balkenagenesie sowie andere quantitative Veränderungen der weißen Substanz stehen im Zusammenhang mit einer besonders geringen Entwicklung der sprachlichen Fähigkeiten.

Zusammenfassung Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Beschreibung der kommunikativen und sprachlichen Fähigkeiten bei Kindern mit Aberrationen des 14. Chromosoms unter besonderer Berücksichtigung des Ringchromosom-14-Syndroms.

Die wenigen zum Ringchromosom-14-Syndrom vorliegenden Arbeiten haben zwar eine große phänotypische Variabilität gezeigt, jedoch sind aus diesen Arbeiten keine spezifischen Informationen zur sprachlichen Entwicklung hervorgegangen. An vorliegender Studie haben 13 Kinder (6 männliche und 7 weibliche Patienten) aus Italien im Alter von 5 bis 15 Jahren teilgenommen. Alle Kinder gehören der Internationalen Organisation Ring 14 an. Die Patienten haben an einer spielerischen Interaktion in einer Beobachtungssitzung unter Anleitung eines Versuchsleiters mit dem Ziel der Erhebung spontaner Sprachäußerungen teilgenommen. Die Auswertungen des phonologischen, lexikalischen und syntaktischen Entwicklungsstandes zeigen eine große Variabilität unter den Teilnehmern auf. Die Ergebnisse werden unter dem genetischen und neurologischen Aspekt hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Teilnehmern diskutiert.

Schlüsselwörter Ringchromosom-14-Syndrom – Chromosomenaberrationen – sprachliche Entwicklung – individuelle Variabilität

Literaturverzeichnis

- ABBEDUTO L., HAGERMAN R.J. (1997), Language and communication in fragile X syndrome, *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 3: 313-322.
- BOWSER RILEY S., BUCKTON K. E., RATCLIFFE S. G., SYME J. (1981), Inheritance of a ring 14 chromosome, *J. Med. Genet.*, 18: 209-213.
- GILGENKRANTZ S., MORALI A., VIDAILHET M., SAURA R., SERVILLO F., FONTAN D., MORAINÉ C. (1984), The r(14) syndrome. 3 new observations. *Ann. Genet.*, 27: 73-78.
- JARROLD C., BADDELEY A.D., HEWES A.K. (2000), Verbal short-term memory deficit in Down's syndrome: A consequence of problems in rehearsal, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40: 233-244.
- KLEIN B.P., MERVIS C.B. (1999), Contrasting patterns of cognitive abilities of 9 and 10-years old with Williams syndrome or Down syndrome, *Developmental Neuropsychology*, 16 (2): 177-196.
- LORD C., RUTTER M., DILAVORE P.C., RISI S. (1999), *Autism Diagnostic Observation Schedule – WPS (ADOS-WPS)*, Los Angeles, CA, Western Psychological Services.
- MATALON R., SUPPLE P., WYANDT H., ROSENTHAL I.M. (1990), Transmission of ring 14 chromosome from mother to two sons, *Am. J. Med. Genet.*, 36: 381-385.
- MORIMOTO M., USUKU T., TANAKA M., OTABE O., NISHIMURA A., OCHI M., TAKEUCHI Y., YOSHIOKA H., SUGIMOTO T. (2003), Ring chromosome 14 with localization related epilepsy: Three cases, *Epilepsia*, 44: 1245-1249.
- ONO J., NISHIIKE K., IMAI K., OTANI K., OKADA S. (1999), Ring chromosome 14 complicated with complex partial seizures and hypoplastic corpus callosum, *Pediatr. Neurol.*, 20: 70-72.
- RAVEN J. C. (1947), *Progressive Matrices*, London, H.K. Lewis.
- SEUNG H.K., CHAPMAN R. (2000), Digit span in individuals with Down syndrome and in typically developing children: Temporal aspects, *Journal Of Speech, Language and Hearing Research*, 43: 609-20.
- SHIRASAKA Y., ITO M., OKUNO T., FUJII T., NOZAKI K., MIKAWA H. (1992), Ring 14 chromosome with complex partial seizures: A case report, *Brain Dev.*, 14: 257-260.
- VAN KARNEBEEK C.D.M., QUIK S., SLUIJETER S., HULSBEEK M.M.F., HOOVERS J.M.N., HENNEKAM R.C.M. (2002), Further delineation of the chromosome 14q terminal deletion syndrome, *Am. J. Med. Genet.*, 110: 65-72.
- ZELANTE L., TORRICELLI F., CALVANO S., MINGARELLI R., DALLA PICCOLA B. (1991), Ring chromosome 14 syndrome, report of two cases, including extended evaluation of previously reported patients and review, *Ann. Genet.*, 34: 93-97.
- ZOLLINO M., SEMINARA L., ORTESCHI D., GOBBI G., GIOVANNINI S., DELLA GIUSTINA E., FRATTINI D., SCARANO A., NERI G. (2009), The Ring 14 Syndrome: Clinical and Molecular Definition, *American Journal of Medical Genetics*, 6: 1116-1124.