



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione**

**Corso di laurea in Psicologia dello Sviluppo e dell'Educazione**

**Tesi di laurea magistrale**

**“Studio della relazione fra la storia medica, l'uso dei farmaci e le funzioni esecutive nei bambini con sindrome di Down”.**

**“Study of the relationship between medical history, medication use and executive functions in children with Down syndrome.”**

***Relatrice***

**Prof.ssa Silvia Lanfranchi**

***Laureanda:* Maria Francesca Mazza**

***Matricola:* 2081066**

Anno Accademico 2023/2024



## Indice

<b>INTRODUZIONE</b> .....	
<b>CAPITOLO 1 - INTRODUZIONE ALLA SINDROME DI DOWN</b> .....	
1.1 Cenni storici .....	
1.2 Caratteristiche genetiche e fisiche .....	
1.3 Le traiettorie di sviluppo .....	
1.3.1 <i>Sviluppo cognitivo</i> .....	
1.3.2 <i>Sviluppo motorio</i> .....	
1.3.3 <i>Sviluppo sociale</i> .....	
1.4 Comorbidità mediche .....	
<b>CAPITOLO 2 – LE FUNZIONI ESECUTIVE</b> .....	
2.1 Cosa sono le FE .....	
2.2 Le traiettorie di sviluppo delle FE .....	
2.3 Relazione tra la storia medica e le FE .....	
2.4 Le FE nella sindrome di Down .....	
2.4.1 <i>Memoria di lavoro</i> .....	
2.4.2 <i>Pianificazione</i> .....	
2.4.3 <i>Inibizione</i> .....	
2.4.4 <i>Flessibilità</i> .....	
<b>CAPITOLO 3 – METODO</b> .....	
3.1 Progetto <i>EXPO</i> .....	
3.2 Partecipanti.....	

3.3 Obiettivi e strumenti per la valutazione.....

3.3.1 *Questionario sulla storia medica dei partecipanti* .....

3.3.2 *Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version (BRIEF-P)*  
.....

3.4 Analisi dei dati e procedura .....

**CAPITOLO 4 – RISULTATI** .....

4.1 Problemi cardiaci.....

4.2 Problemi di udito .....

4.3 Problemi di vista .....

4.4 Occhiali .....

4.5 Problematiche legate al sonno .....

4.6 Problemi alla tiroide .....

4.7 Crisi epilettiche .....

4.8 Leucemia .....

**CAPITOLO 5 – DISCUSSIONE**

5.1 Limiti dello studio .....

5.2 Conclusioni e suggerimenti per la ricerca futura.....

**BIBLIOGRAFIA** .....

## **INTRODUZIONE**

Il presente lavoro di tesi si pone l'obiettivo di fare delle riflessioni in relazione all'argomento delle funzioni esecutive nella sindrome di Down attraverso l'analisi dei dati raccolti con il progetto EXPO, finalizzato alla creazione di un percorso di potenziamento delle funzioni esecutive per bambini di età prescolare con sindrome di Down.

In particolare, questo lavoro si propone di analizzare la relazione fra la storia medica, trattamenti farmacologici effettuati e gli effetti del percorso fatto per potenziare le funzioni esecutive, per capire se la presenza di eventuali problematiche mediche possa avere un impatto sull'efficacia di questo percorso di trattamento.

Gli strumenti utilizzati ai fini della ricerca sono stati un questionario sulla storia medica dei partecipanti e il Behaviour Rating Inventory of Executive Function Preschool (BRIEF – P), entrambi compilati dai genitori dei bambini che hanno preso parte al progetto.

Ad EXPO hanno preso parte sia un gruppo di bambini italiani che un gruppo di bambini americani, ma per questo lavoro sono stati presi in esame solo i dati raccolti con i bambini italiani.

Il presente progetto di tesi è articolato in cinque diversi capitoli.

Il primo capitolo propone una descrizione generale della Sindrome di Down, che include le caratteristiche fisiche e genetiche della sindrome e una panoramica delle traiettorie di sviluppo.

Nel secondo capitolo vengono introdotte le funzioni esecutive, nello specifico: memoria di lavoro, pianificazione, inibizione e flessibilità, con particolare attenzione a come queste si presentano, in genere, nella sindrome di Down.

Il terzo capitolo si concentra nella descrizione del progetto Expo e degli strumenti che sono stati utilizzati per l'analisi dei dati.

Nel quarto capitolo vengono mostrati i risultati e si commenta l'ipotesi di ricerca.

Il lavoro si conclude con il quinto capitolo che include limiti e prospettive future dello studio.

## **1. INTRODUZIONE ALLA SINDROME DI DOWN**

La Sindrome di Down (*SD*) è un'anomalia cromosomica causata dalla presenza di una terza copia del cromosoma 21, o di una sua parte.

Ad oggi sono ancora sconosciute le cause che determinano l'insorgenza di questa sindrome, ma numerosi studi hanno evidenziato come l'incidenza aumenti con l'aumentare dell'età materna (Yoon et al, 1996).

Per quanto riguarda lo sviluppo fisico, nella sindrome di Down si hanno dei tratti somatici peculiari come: il viso rotondo, gli occhi a mandorla, una bassa statura, naso e orecchie piccole e un basso tono muscolare.

Inoltre, sebbene le caratteristiche fenotipiche di questa sindrome varino da persona a persona, i soggetti che ne sono affetti hanno una probabilità più elevata di sperimentare numerose patologie, quali quelle di carattere neurologico, cognitivo, cardiaco e ortopedico.

Altre complicanze mediche sono rappresentate da una maggior prevalenza di malattia di Alzheimer, leucemia, cardiopatie congenite, demenza, disturbi epilettici, disturbi gastrointestinali, problemi di vista e di udito, disturbi endocrini e anomalie muscolo-scheletriche (Wiseman, 2015; Capone, 2006; Jones, 2021).

### **1.1 Cenni storici**

La Sindrome di Down prende il nome dal medico inglese John Langdon Down, che, nel 1866, ne descrisse per primo le caratteristiche fisiche e mentali. Langdon indicò la sindrome con il termine "*mongolismo*" e conìò il termine "*mongoloide*" per descrivere le persone affette dalla sindrome, poiché aveva notato una somiglianza somatica con i bambini di etnia mongola (Langdon Down, 1866).

Nello specifico, nel suo scritto “*Observations on an Ethnic Classifications of Idiots*” lui scrive: “*i capelli non sono neri come nel vero mongolo, ma di colore brunastro, lisci e scarsi. Il viso è piatto e largo, privo di prominenza. Le guance sono tondeggianti ed estese lateralmente. Gli occhi sono disposti obliquamente, e i canti interni più del normale sono distanti l’uno dall’altro. La fessura palpebrale è molto sottile. Le labbra sono grandi e spesse con fessure trasversali. La lingua è lunga, spessa ed è molto ruvida. Il naso è piccolo. La pelle ha una leggera tinta giallastra, ed è carente di elasticità, dando l’impressione di essere troppo grande per il corpo. [...] Di solito sono in grado di parlare ma; il discorso è denso e indistinto ma può essere migliorato molto da uno schema di ginnastica della lingua. Con l’addestramento sistematico si può ottenere un notevole potere di manipolazione*” (Langdon Down, 1866). Successivamente, nel 1959, un genetista francese, Jerome Lejeune, scoprì che nelle cellule delle persone con sindrome di Down c’è un cromosoma in più, per cui l’origine della sindrome è genetica. Per quanto riguarda la terminologia utilizzata, nel 1965 l’*Organizzazione Mondiale della Sanità* (OMS) decide di eliminare il termine “*mongolismo*” sostituendolo con “*sindrome di Down*” oppure “*trisomia 21*”, e, dieci anni più tardi, i *National Institutes of Health* degli USA decisero di standardizzare questa nuova denominazione.

## **1.2 Caratteristiche genetiche e fisiche**

La sindrome di Down è causata da una trisomia del cromosoma 21, ovvero la presenza di una copia in più di questo cromosoma nelle cellule dell’individuo. Questo è un fenomeno che si verifica durante la fase della divisione cellulare. Infatti, generalmente, ogni cellula del corpo possiede 23 coppie di cromosomi, per un totale di 46.

Dal punto di vista genetico, si possono avere 3 forme diverse di questa sindrome: Trisomia 21 libera, Trisomia 21 a mosaico e Trisomia 21 da traslocazione (Antonarakis, 2004).

Nello specifico:

1. *Trisomia 21 libera*: questa è la forma più frequente (presente in circa il 95% dei casi), ed è dovuta alla non disgiunzione dei due cromosomi 21 nella fase della meiosi con conseguente origine di uno zigote contenente 3 cromosomi n. 21 e un numero complessivo di 47 cromosomi;
  2. *Trisomia 21 a mosaico (o mosaicismo)*: questa anomalia riguarda circa il 2-3% dei casi e si caratterizza per la presenza sia di cellule normali, perché contengono 46 cromosomi, che di cellule con un cromosoma in più nella coppia n. 21. Per questo motivo nella sindrome detta “a mosaico” (o mosaicismo) i sintomi sono più leggeri e sfumati rispetto agli altri;
  3. *Trisomia 21 da traslocazione*: riguarda circa il 2-3% dei casi ed è dovuta allo scambio di un frammento di cromosoma tra i due cromosomi della coppia n. 21. In questo caso è possibile che uno dei due genitori sia portatore della stessa traslocazione presente nel figlio, ma in modo bilanciato (ha solo 2 cromosomi 21, uno libero e uno traslocato) (Vianello, 2006).
- Infine, possono verificarsi rare forme di trisomia (meno dell'1% dei casi), nelle quali ci sono variazioni come la duplicazione: l'individuo presenta 46 cromosomi ma un cromosoma della coppia 21 è più lungo con materiale genetico ripetuto due volte.

In questa sindrome, sono riscontrabili anche delle caratteristiche fisiche ben precise.

In generale, le persone affette dalla sindrome di Down presentano

- Occhi inclinati verso l'alto;
- Pieghe epicantali all'interno degli occhi;
- Radice del naso appiattita;
- Macchie bianche sull'iride;
- Singola piega palmare trasversale;
- Capelli sottili;
- Lieve obesità del tronco (Powell-Hamilton, 2021).

Sono presenti anche altre peculiarità come:

- Testa un po' più piccola e piatta nella parte posteriore;
- Bocca e le orecchie più piccole (spesso con lobi assenti);
- Lingua grossa e sporgente;
- Collo ampio.

Tipicamente le articolazioni sono flessibili a causa della notevole lassità dei legamenti e la statura media è inferiore alla norma. È presente ipotonia (Vianello, 2006).

### **1.3 Le traiettorie di sviluppo**

Le traiettorie di sviluppo nella sindrome di Down possono variare notevolmente da persona a persona e, in generale, quando si parla di traiettorie di sviluppo si prende in considerazione sia lo sviluppo cognitivo che quello motorio, ma anche quello sociale. Per quanto riguarda lo sviluppo fisico, i bambini con sindrome di Down possono svilupparsi più lentamente rispetto ai coetanei, mostrando maggiori difficoltà nel raggiungimento di alcuni traguardi motori.

Volgendo lo sguardo allo sviluppo cognitivo, invece, le persone con sindrome di Down spesso presentano disabilità intellettiva, che può andare ad influire negativamente sulle capacità di apprendimento e di comprensione.

Infine, le persone affette da questa sindrome possono presentare abilità sociali e relazionali diverse rispetto a quelle dei loro coetanei che non la hanno.

Proprio per questi motivi risulta fondamentale valutare lo sviluppo della persona nel suo insieme, così da poter avere un quadro completo e definito di ciascuna situazione e fornire un supporto adeguato a ciascuna persona (Vianello, 2006).

### *1.3.1 Sviluppo cognitivo*

La funzione cognitiva compromessa è una delle caratteristiche centrali della Sindrome di Down (Patterson, Rapsley & Glue, 2013).

Infatti, questa sindrome comporta un ritardo cognitivo di diversa intensità in quasi tutti gli individui che ne sono affetti.

Solitamente la disabilità intellettiva può essere di grado lieve o moderato, con un quoziente intellettivo (QI) medio di 50 e un'età mentale inferiore ai 7 anni.

È importante però ricordarsi che è presente una grande variabilità individuale e anche sottolineare che nella sindrome di Down il QI non è costante per tutta la vita ma tende a diminuire con l'aumentare dell'età cronologica (Vianello, 2006).

Infatti, alcune ricerche hanno evidenziato come il QI passi da circa 63-67 punti nei primi tre anni di vita a 32-38 punti tra i dodici e i diciotto anni (Vianello, 2006).

Questo però non è indice di deterioramento cognitivo ma di un decremento del ritmo di sviluppo rispetto a quanto accade nello sviluppo tipico (Vianello, 2006).

Effettivamente, se da una parte si assiste a una diminuzione dei punteggi standard

nel corso del tempo, dall'altra emerge un aumento dell'età mentale (EM), che sta ad indicare che c'è stata un'effettiva acquisizione di abilità (Vianello, 2006).

### *1.3.2 Sviluppo motorio*

Lo sviluppo motorio è un altro degli aspetti da tenere in considerazione e monitorare negli individui con sindrome di Down. Il ritardo in tale area è infatti uno degli aspetti più comuni della sindrome, dovuto anche alle peculiarità fisiche delle persone che ne sono affette. Caratteristiche tipiche della sindrome sono l'ipotonia muscolare e la lassità delle articolazioni, che coinvolgono circa il 95% delle persone affette (Vianello, 2006) e che sono osservabili fin dai primi mesi di vita. Infatti, già da quest'età si può notare come, quando si cerca di far passare il bambino da disteso a seduto, la testa rimanga indietro rispetto al resto del corpo (Vianello, 2006).

Numerosi studi hanno inoltre dimostrato come i bambini con sindrome di Down riescano a raggiungere la seduta indipendente tra gli 8 e gli 11 mesi e che sviluppino la camminata in autonomia tra i 15 e i 74 mesi, presentando quindi un notevole ritardo rispetto ai coetanei nell'acquisizione di alcune delle tappe fondamentali dello sviluppo motorio.

Risultano compromesse non solo le abilità grosso-motorie accennate in precedenza, ma anche quelle fino-motorie (Block, 1991), come la coordinazione oculo-manuale.

Però, nonostante alcune aree dello sviluppo possano risultare particolarmente compromesse nelle persone affette da sindrome di Down, risulta comunque fondamentale stabilire un trattamento abilitativo precoce, in modo da poter favorire in ogni caso l'acquisizione di queste tappe, seppur con tempistiche

diverse rispetto a quelle tipiche. Possono risultare utili non solo trattamenti specifici come la fisioterapia o la psicomotricità, ma anche una maggiore attività fisica in generale (Vianello, 2006).

### *1.3.3 Sviluppo sociale*

Nel profilo di sviluppo degli individui con sindrome di Down le competenze sociali risultano un punto di relativa forza, in quanto risultano essere in pari, se non superiori, alle competenze cognitive (Vianello & Mammarella, 2015).

In generale, queste competenze vengono misurate tramite un Quoziente di Sviluppo (QS), che nei bambini con sindrome tende a diminuire con l'aumentare dell'età, anche se le abilità continuano a crescere, seppur con un ritmo differente rispetto ai coetanei (Vianello, 2006).

Durante i primi tre anni di vita è presente un quadro generale di ritardo, più specificatamente: il sorriso come reazione al volto umano e alla voce umana compare più tardi ed è meno accentuato e le interazioni faccia a faccia, l'attaccamento, le richieste di aiuto e di gioco condiviso sono carenti. Inoltre, vi è scarsa iniziativa nell'avviare l'interazione sociale (Vianello, 2006).

Nonostante tutto, però, a quest'età il bambino si rivela abbastanza socievole e predilige il volto umano agli oggetti inanimati.

Dai tre ai sei anni il linguaggio è povero, e questo si ripercuote sullo sviluppo sociale, ma emergono buone capacità di imitazione.

Dai sei agli undici anni si assiste a un rallentamento dello sviluppo con manifestazioni di comportamenti e abilità tipiche di due o tre anni prima (Vianello, 2006).

Uno studio di Freeman e Kasari del 1999 ha dimostrato che la maggioranza dei bambini con sindrome di Down ha almeno un amico e si è visto che, di solito, questi bambini risultano più socievoli rispetto ai coetanei con sindrome di Williams (Freeman & Kasari, 1999).

Dall'adolescenza in poi il contesto, in particolar modo il gruppo classe, assume un ruolo ancora più cruciale nello sviluppo sociale.

In generale, un ambiente inclusivo e accogliente, che riesca a valorizzare le potenzialità di ciascun individuo, è fondamentale per favorire lo sviluppo sociale delle persone con sindrome di Down; infatti, con il giusto sostegno e buone opportunità di socializzazione, la maggior parte di queste persone può raggiungere un buon grado di socializzazione e può godere di relazioni significative e soddisfacenti con gli altri.

#### **1.4 Comorbidità mediche**

Le persone con sindrome di Down possono avere una serie di problematiche mediche correlate. Alcune delle più comuni includono: malattie cardiache congenite, problemi gastrointestinali, problemi respiratori, ipotiroidismo, obesità, problemi uditivi e visivi.

Per quanto riguarda i problemi cardiaci, circa il 50% dei bambini con sindrome di Down nasce con difetti cardiaci, i più comuni dei quali sono il difetto del setto interventricolare e il difetto del setto atrioventricolare.

Legate alla vista si riscontrano problematiche di miopia, strabismo e cataratta.

Anche il peso è da tenere sotto controllo nelle persone affette da questa sindrome, poiché possono presentarsi complicazioni legate all'obesità, caratteristica spesso presente (circa un individuo su due è obeso o in sovrappeso).

Questo aspetto può derivare da una serie di fattori come: una cattiva alimentazione, scarsa attività fisica ma anche un basso metabolismo basale. Per questo motivo è di fondamentale importanza promuovere uno stile di vita salutare e corrette abitudini alimentari (Vianello, 2006).

Ulteriore caratteristica tipica è l'invecchiamento precoce e il rischio, maggiore rispetto al resto della popolazione, di sviluppare problematiche di demenza (Van Buggenhout et al., 1999).

Gli individui con sindrome possono avere una maggiore incidenza di problemi gastrointestinali come il reflusso gastroesofageo e stitichezza; difficoltà respiratorie poiché possono essere più suscettibili a infezioni come polmonite e bronchite; e hanno un rischio maggiore di sviluppare l'ipotiroidismo.

Un altro aspetto importante riguarda anche la fertilità delle persone con sindrome di Down. Infatti, rispetto al resto della popolazione, si sono riscontrate maggiori problematiche. Tali difficoltà riguardano maggiormente gli individui di sesso maschile, causa una minore quantità di spermatozoi (Vianello, 2006).

In ogni caso, nonostante le donne con sindrome di Down risultino più fertili rispetto agli uomini, risultano pochi i casi documentati di maternità (Vianello, 2006).

In generale, proprio a fronte di queste difficoltà e problematiche mediche, nella gran parte dei casi maggiori rispetto al resto della popolazione, risulta importante che le persone con sindrome di Down ricevano un'adeguata valutazione medica e che, in seguito, siano seguiti con un corretto processo di follow-up, in modo da poter gestire al meglio tali condizioni e poter garantire una buona qualità di vita.

Anche le aspettative di vita stessa, grazie ai numerosi progressi compiuti in ambito medico, sono notevolmente aumentate, passando da 10 a 60 anni (Vianello, 2006).



## 2. LE FUNZIONI ESECUTIVE

### 2.1 Cosa sono le FE

Il termine funzioni esecutive, o FE, viene utilizzato per la prima volta da Owen nel 1997 per definire “*i processi mentali finalizzati ad elaborare schemi cognitivi-comportamentali adattivi in risposta a condizioni ambientali nuove e impegnative*” (Owen, 1997).

È un termine ombrello che racchiude una serie di abilità di alto livello che operano in modo coordinato per gestire le informazioni e le azioni necessarie per il raggiungimento di un obiettivo.

Questi processi si suddividono in tre componenti principali: l'inibizione, la memoria di lavoro e la flessibilità cognitiva; e dalla loro integrazione se ne aggiunge un'altra, che è la pianificazione. Nello specifico:

- Inibizione: è la capacità di sopprimere o ritardare una risposta comportamentale o verbale nel momento in cui ci si rende conto che è inadatta al contesto nel quale ci si trova (Barkley, 1997). È una capacità molto importante perché non solo migliora il livello di adattamento nelle diverse situazioni ambientali, ma anche perché rende possibile concentrarsi sulle informazioni rilevanti, ignorando quelle maggiormente distraenti;
- Memoria di lavoro: è il sistema cognitivo che permette di mantenere e manipolare le informazioni nella mente per un tempo abbastanza lungo da rendere possibile lo svolgimento di compiti cognitivi complessi (D'Esposito, 2015).
- Flessibilità cognitiva: Diamond nel 2013 la definisce come l'abilità di adattare il pensiero e, di conseguenza, il comportamento, in base ai cambiamenti del contesto, permettendo quindi il passaggio da un compito a un altro e di modificare

le strategie nel momento in cui l'obiettivo che si sta perseguendo subisce delle modifiche (Diamond, 2013).

- Pianificazione: è un'abilità che entra in atto quando bisogna gestire compiti o situazioni complesse e a lungo termine poiché permette di stabilire obiettivi futuri e non immediati e, di conseguenza, di organizzare tutte le risorse necessarie per il loro raggiungimento.

Lo sviluppo delle FE avviene durante l'infanzia e coincide con la maturazione della corteccia prefrontale, una regione del cervello situata nella parte anteriore dei lobi frontali, per poi proseguire durante l'adolescenza (Fuster, 1993).

In età evolutiva, deficit associati a tali funzioni possono essere: scarso controllo degli impulsi, scarsa abilità di ragionamento astratto e di flessibilità mentale, maggiori difficoltà sia nel generare strategie adeguate al raggiungimento di uno scopo che anche nel monitorare il comportamento.

Tra le condizioni e i disturbi che possono influenzare le FE ci sono:

- Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) (Barkley, 1997);
- Disturbo dello spettro autistico (ASD) (Ozonoff et al., 1991);
- Disturbi neurodegenerativi (Dirnberger & Jahanshashi, 2013).
- Trauma cranico (Levine et al., 1998).

## **2.2 Le traiettorie di sviluppo delle FE**

Le funzioni esecutive si sviluppano attraverso diverse fasi della vita, con cambiamenti significativi che vanno dall'infanzia fino alla prima età adulta.

Molti autori hanno dibattuto circa le traiettorie di sviluppo delle funzioni esecutive, cercando di individuare delle fasce d'età in cui, nonostante le grandi differenze

interindividuali che caratterizzano ciascun essere umano, si potessero trovare delle similitudini nello sviluppo e seguire dei percorsi comuni alla maggior parte delle persone. Per Piaget, i bambini fino ai due anni posseggono funzioni esecutive rudimentali ma che iniziano a svilupparsi proprio grazie all'interazione con l'ambiente circostante (Piaget, 1952). Dai 2 ai 7 anni migliora la loro memoria di lavoro, ma ancora non sono in grado di inibire correttamente alcune risposte dettate dagli impulsi (Piaget, 1964). Dai 7 agli 11 anni emergono in modo più evidente la pianificazione e la flessibilità cognitiva (Piaget, 1971).

Adele Diamond, una delle principali ricercatrici nell'ambito delle funzioni esecutive, afferma che tali funzioni iniziano a svilupparsi nei primi anni di vita, con progressi significativi tra i 3 e i 5 anni per quanto riguarda la memoria di lavoro, l'inibizione e la flessibilità cognitiva (Diamond, 1990;). Successivamente, dai 5 ai 7 anni l'inibizione e la memoria di lavoro continuano a migliorare e questo, in concomitanza con l'inizio della scuola, rende possibile che i bambini si concentrino maggiormente su compiti specifici e che seguano più facilmente le istruzioni che gli vengono fornite (Diamond, 2013).

Invece, per quanto riguarda l'adolescenza, diversi autori sono concordi nell'affermare che sia un periodo critico per lo sviluppo delle funzioni esecutive, che subiscono un ulteriore miglioramento, specialmente nelle capacità di pianificazione e di organizzazione (Piaget, 1958; Diamond, 2006).

Barkley sottolinea che le funzioni esecutive continuano a svilupparsi fino alla prima età adulta (più precisamente fino ai 25 anni, età in cui la corteccia prefrontale arriva alla maturazione) e che funzioni come l'autocontrollo e la capacità di prendere decisioni informate raggiungono la piena maturità proprio in questo periodo (Barkley, 1997).

Per quanto riguarda, invece, i fattori che possono influenzare le funzioni esecutive, possono essere raggruppati in quattro grandi gruppi:

1. Genetica: studi condotti su gemelli hanno mostrato come alcune abilità esecutive siano in parte ereditabili (Friedman et al., 2008);
2. Ambiente: un ambiente ricco e stimolante può favorire lo sviluppo di diverse funzioni esecutive;
3. Interventi educativi: programmi educativi mirati e tecniche di insegnamento strutturate possono promuovere lo sviluppo delle funzioni esecutive in bambini e in adolescenti (Diamond & Lee, 2011);
4. Interazioni sociali: diversi studi hanno dimostrato che le interazioni sociali svolgono un ruolo fondamentale per quanto riguarda lo sviluppo e il miglioramento delle funzioni esecutive, in particolar modo per abilità come la flessibilità cognitiva.

In generale, le traiettorie di sviluppo delle funzioni esecutive seguono un percorso complesso e dinamico, che può essere influenzato da una moltitudine di fattori.

### **2.3 Relazione tra la storia medica e le FE**

La storia medica di una persona può avere un impatto, anche significativo, sulle sue funzioni esecutive. Vari studi hanno mostrato come condizioni neurologiche, neuropsichiatriche, lesioni cerebrali, condizioni mediche generali e trattamenti medici possano influenzare diversi aspetti delle FE, dalla memoria di lavoro, alla pianificazione e all'organizzazione (Barkley, 1997; Ozonoff et al., 1991; Levine et al., 1998; Cumming et al., 2013; Dirnberger & Jahanshashi, 2013; Rock et al., 2014).

Per quanto riguarda i disturbi neuropsichiatrici, Barkley ha evidenziato come bambini con ADHD mostrassero deficit importanti nell'inibizione, nella memoria di lavoro, nella

pianificazione e nell'organizzazione (Barkley, 1997); mentre, Ozonoff ha riscontrato come spesso persone con disturbi dello spettro autistico mostrino delle difficoltà in abilità come la flessibilità cognitiva e la pianificazione (Ozonoff et al., 1991).

Nell'ambito delle lesioni cerebrali si è visto che pazienti che hanno subito un trauma cranico possono mostrare delle compromissioni, anche significative, nell'ambito della memoria di lavoro e della pianificazione (Levine et al., 1998), e che anche le persone sopravvissute a un ictus cerebrale possono sperimentare delle difficoltà nelle FE, in special modo se tale ictus aveva colpito le zone frontali del cervello (Cumming et al., 2013).

Perry e colleghi hanno osservato che pazienti con la malattia di Alzheimer mostrano un declino di tali funzioni, a partire da problemi di memoria di lavoro e di pianificazione (Perry et al., 2000); e Dirnberger e Jahanshashi hanno rilevato che il Parkinson può influenzare negativamente la flessibilità cognitiva e la capacità di inibire risposte che non sono appropriate al contesto (Dirnberger & Jahanshashi, 2013).

Invece, tra le condizioni psichiatriche più studiate in relazione con le funzioni esecutive c'è la depressione, con i pazienti che ne soffrono che mostrano spesso delle difficoltà nella memoria di lavoro e nella capacità di prendere decisioni (Rock et al., 2014).

Particolare attenzione adesso verrà riservata alle condizioni mediche generali, con una panoramica degli studi che sono stati fatti negli ultimi anni e che mettono in relazione tali condizioni con le funzioni esecutive.

Nello specifico:

1. Malattie cardiache: in generale, la salute cardiovascolare è strettamente collegata alle funzioni esecutive; per esempio, pazienti con scompenso cardiaco mostrano spesso deficit cognitivi, inclusi problemi di pianificazione e di organizzazione.

2. Diabete: è una condizione medica che bisogna tenere sotto controllo e può avere delle ripercussioni anche nell'ambito delle funzioni esecutive: per esempio, è stato dimostrato che il diabete di tipo 2 può essere associato a deficit nelle funzioni esecutive e spesso i pazienti diabetici mostrano delle compromissioni nell'area della memoria di lavoro e nella capacità di pianificazione (Yau et al., 2012);
3. Ipertensione: è stato osservato che tale condizione può accelerare il processo di invecchiamento cognitivo, aumentando quindi il rischio di compromissione anche delle funzioni esecutive (Raz et al., 2003).  
  
Inoltre, è stata trovata un'associazione tra l'ipertensione cronica e un deterioramento delle funzioni esecutive, più nello specifico nell'aumento di problemi nella memoria di lavoro e nella capacità di inibizione (Elias et al., 2003);
4. Disturbi del sonno: in generale si è osservato che una privazione cronica del sonno può condurre a una prestazione meno buona delle FE, con una particolare influenza nei confronti della capacità di pianificazione e di prendere decisioni (Lim & Dinges, 2010). Invece, nello specifico, si è dimostrato che disturbi specifici del sonno, come per esempio l'apnea ostruttiva possono compromettere la memoria di lavoro, la flessibilità cognitiva e la capacità di inibizione (Beebe et al., 2008);
5. Obesità: pazienti obesi mostrano spesso compromissioni nella memoria di lavoro e nella capacità di pianificazione (Gunstad et al., 2007);
6. Malattie renali: pazienti con malattie renali croniche mostrano spesso problemi di memoria di lavoro e di flessibilità cognitiva (Kurella Tamura et al., 2008); in generale, l'insufficienza renale può portare a un accumulo di tossine nel sangue e

ciò può influenzare negativamente le funzioni cerebrali e, di conseguenza, le abilità esecutive;

7. Farmaci: è stato dimostrato che farmaci come i corticosteroidi possono avere un'influenza negativa sulle FE, nello specifico l'uso prolungato di tali farmaci può condurre a problemi di memoria di lavoro e di inibizione ed è stato anche riscontrato che alcuni dei farmaci che vengono utilizzati per il trattamento delle malattie croniche possono avere, tra i diversi effetti collaterali, anche delle ripercussioni nelle abilità esecutive. Per questo motivo risulta fondamentale, quando si parla di condizioni mediche generali, trattare anche della terapia farmacologica e di come ottenere gestione attenta di quest'ultima, per andare a minimizzare gli effetti sopracitati (Young & Brunton, 2020).

#### **2.4 Le FE nella sindrome di Down**

Le persone con sindrome di Down possono presentare profili di sviluppo irregolari e deficit nelle varie funzioni esecutive, che risultano essere un'area di debolezza in questi individui, anche quando comparati con altri della stessa età mentale, indipendentemente dalla fase di sviluppo (Onnivello et al., 2022; Tungate et al., 2021).

Per questo motivo risulta di fondamentale importanza individuare le aree di maggiore criticità nello sviluppo delle FE in bambini e adulti con sindrome di Down, così da poter implementare programmi di supporto e interventi di potenziamento.

In generale, le aree maggiormente critiche risultano essere la memoria di lavoro, la pianificazione, la flessibilità cognitiva e l'inibizione (Shields et al., 2022; Dimachkie Nunnally et al., 2023; Carney et al., 2013). Più specificatamente:

- Memoria di lavoro: presentano delle difficoltà nel mantenimento di informazioni temporanee e questa risulta essere un'area di debolezza significativa (Shields et al., 2022);
- Pianificazione: spesso le persone con sindrome di Down presentano delle difficoltà nell'impostazione di obiettivi a lungo termine e nel coordinamento di tutte le attività necessarie per raggiungerli. Ciò ha delle implicazioni anche nella capacità di gestire compiti accademici (Dimachkie Nunnally et al., 2023);
- Flessibilità cognitiva: non sembra particolarmente compromessa nelle persone con sindrome di Down durante l'infanzia, mentre risulta come un'area maggiormente deficitaria durante l'adolescenza e l'età adulta (Onnivello et al., 2021);
- Inibizione: sebbene alcune persone con sindrome di Down abbiano buone capacità di inibizione, tale autocontrollo risulta variabile in questa popolazione, con alcuni che mostrano debolezze anche significative in tale area, con conseguenti difficoltà nell'andare a sopprimere comportamenti inappropriati (Carney et al., 2013).

#### 2.4.1 Memoria di lavoro

La memoria di lavoro o “*working memory*” è un sistema cognitivo che permette di mantenere e di conseguenza di manipolare una serie di informazioni necessarie per lo svolgimento di compiti complessi, per brevi periodi di tempo. Per Baddeley si compone di tre parti: il taccuino visuo-spaziale che si occupa di manipolare le informazioni visive e spaziali; il loop articolatorio che gestisce le informazioni verbali a breve termine; e il sistema esecutivo centrale: è un sistema attenzionale supervisore che controlla il flusso informativo e coordina le attività delle altre due componenti facendo in modo che entrambe funzionino.

Come è stato detto in precedenza, le persone con sindrome di Down spesso presentano dei deficit nella memoria di lavoro e le loro prestazioni in questa area non sono equivalenti a quelle dei loro pari (Jarrod & Baddeley, 2001).

Guardando alle tre diverse componenti di quest'ultima si possono individuare i punti di debolezza e di relativa forza per ciascuna di esse. Per quanto riguarda la memoria di lavoro verbale, spesso le persone con SD possono manifestare delle difficoltà nel mantenimento delle informazioni verbali a breve termine, come ricordare una sequenza di numeri. Infatti, in uno studio di Jarrod e Baddeley del 2001, è stato mostrato come bambini con SD abbiano prestazioni significativamente peggiori nei compiti di memoria di lavoro verbale rispetto ai pari senza sindrome. Tali deficit erano particolarmente evidenti proprio nei compiti che richiedevano la ripetizione di sequenze di parole o di numeri (Jarrod & Baddeley, 2001). La memoria visuo-spaziale è stata indagata da uno studio di Lanfranchi e colleghi (2004), dove si evinceva che, sebbene questo tipo di memoria fosse relativamente migliore rispetto a quella verbale, i bambini con la sindrome di Down mostravano comunque anche in quest'area dei deficit rispetto ai pari a sviluppo tipico. Nello specifico, questo studio aveva l'obiettivo di esaminare le caratteristiche della memoria di lavoro dei bambini con sindrome di Down e di confrontare le loro prestazioni con quelle dei bambini a sviluppo tipico. Come già accennato in precedenza, nei compiti di memoria visuo-spaziale, per esempio ricordare posizioni o forme, questi bambini mostravano prestazioni inferiori rispetto al gruppo di pari senza la sindrome, ma superiori rispetto a quelle che ottenevano nei compiti di memoria verbale (Lanfranchi et al., 2004). Questo profilo ci suggerisce che la sindrome di Down comporta specifici pattern di deficit cognitivi e che comprenderli appieno può essere

d'aiuto nella creazione di strategie educative e terapeutiche ancora più efficaci, nonché a migliorare in maniera significativa la qualità della vita e le abilità di apprendimento specifiche di questi bambini. Sempre Lanfranchi nel 2010 compie una ricerca per evidenziare che le difficoltà che possono essere presenti a livello di sistema esecutivo centrale possono avere delle ripercussioni e contribuire a creare dei deficit più generali nelle funzioni esecutive di adolescenti con sindrome di Down (Lanfranchi et al., 2010). Infatti, un deficit al processore centrale può condurre a difficoltà nella gestione di compiti più complessi e nell'abilità di inibire risposte impulsive o non adatte al contesto. In generale, questo studio esplora le funzioni esecutive negli adolescenti con sindrome di Down, concentrandosi su varie componenti di quest'ultime e, per quanto riguarda la memoria di lavoro, conferma i risultati ottenuti negli studi precedenti; i deficit mostrati da questi adolescenti sono significativi sia nei compiti di memoria di lavoro verbale che visuo-spaziale, ma le difficoltà sono maggiori nel primo caso e tendono ad influenzare in maniera negativa anche altri tipi di abilità, cognitive o di apprendimento (Lanfranchi et al., 2010).

#### *2.4.2 Pianificazione*

La pianificazione è un'abilità cruciale per lo svolgimento di attività e compiti complessi. Essa si riferisce alla capacità di pensare e pianificare delle azioni per il raggiungimento di un obiettivo a lungo termine, prevedendo le conseguenze di tali azioni e cercando di adattare, di volta in volta, il proprio comportamento in base ai cambiamenti dell'ambiente circostante. Uno dei test più utilizzati per valutare questa funzione esecutiva è la torre di Londra (Shallice, 1982), un test composto da una tavoletta con tre aste messe in verticale, di altezza crescente, sulle quali sono

posizionare tre palline in un determinato ordine; le aste possono contenere, rispettivamente, una, due o tre palline. Il compito del paziente è proprio quello di spostare una pallina per volta, fino ad arrivare a una specifica configurazione, decisa in precedenza da chi somministra il test.

Un altro test, usato principalmente per la flessibilità cognitiva, ma che appare utile anche per valutare la pianificazione, è il Wisconsin Card Sorting Test o “WCST” (Berg, 1948). È un test neuropsicologico che consiste in un mazzo di carte sopra le quali sono presenti diverse figure, che possono variare per numero, forma e colore. I partecipanti devono riuscire ad abbinare ogni carta presente nel mazzo con una delle quattro carte “bersaglio”, secondo delle regole che non sono dette esplicitamente ma che devono essere dedotte attraverso vari feedback e che possono cambiare nel corso del test stesso, inducendo la persona a adattarsi a tali cambiamenti.

Nella sindrome di Down la pianificazione appare deficitaria e ciò ha delle importanti ripercussioni su tutta una serie di ambiti differenti, dalla vita quotidiana all’ambiente scolastico e lavorativo.

Negli anni sono stati fatti numerosi studi per cercare di comprendere meglio i deficit e le difficoltà di queste persone nei confronti di questa particolare funzione esecutiva, con l’obiettivo di andare poi a strutturare e sviluppare strategie di intervento nuove ed efficaci. In ogni caso risulta sempre fondamentale che l’intervento educativo sia precoce, in modo da aiutare a sviluppare questa abilità di base ma anche prevenire l’insorgenza di possibili problemi comportamentali futuri (Fidler, 2005).

Per comprendere meglio sia l'origine delle difficoltà nella pianificazione delle azioni orientate ad un obiettivo, sia l'importanza della precocità degli interventi, è stato compiuto uno studio con i neonati con sindrome di Down (Schworer et al, 2020). Tale studio ha confrontato le performance di 44 neonati con sindrome di Down (*età media = 7,5 mesi*) con quelle di 31 neonati a sviluppo tipico (*età media = 7,5 mesi*) durante un compito di pianificazione precoce. Oltre a ciò, sono state valutate, utilizzando le scale motorie delle *Bayley Scales of Infant Development – III* e l'*Infant Sensory Profile -2*, anche le prestazioni motorie e le abilità sensoriali. I risultati hanno mostrato delle differenze fra i due gruppi nei compiti di pianificazione precoce, con i neonati con sindrome di Down che mostravano prestazioni meno efficienti rispetto al gruppo di controllo; inoltre, si è anche osservato che l'efficienza in tali compiti era associata anche alle abilità motorie e sensoriali. Fin dai primi mesi di vita, si è osservata una pianificazione meno efficiente nel primo gruppo, e ciò potrebbe avere delle ripercussioni nel futuro, con comportamenti meno orientati a un obiettivo.

#### 2.4.3 *Inibizione*

Quando si parla di inibizione si fa riferimento a quella funzione esecutiva che permette di sopprimere risposte impulsive o inappropriate in favore di comportamenti più strategici e adatti al contesto nel quale ci si trova (Barkley, 1997). Attraverso tale capacità la persona è in grado di concentrarsi sulle informazioni che sono realmente importanti, inibendo quelle superflue, e ciò influisce su una moltitudine di contesti. Per esempio, a scuola, permette di concentrarsi sui compiti rilevanti in quello specifico momento; nelle situazioni sociali aiuta a rispondere in

modo appropriato, e più in generale nella vita di tutti i giorni, facilita la capacità di valutare le opzioni permettendo di scartare quelle più immediate ma meno efficaci per il raggiungimento di uno scopo. Esistono due diversi tipi di inibizione, o controllo inibitorio, una di tipo cognitivo e una di tipo comportamentale. L'inibizione cognitiva è legata alla capacità di sopprimere idee, pensieri e ragionamenti superflui per concentrarsi su altri maggiormente utili; mentre, l'inibizione comportamentale fa riferimento all'abilità di inibire il proprio comportamento quando non è adatto al contesto in cui la persona si trova.

L'inibizione viene spesso valutata tramite una serie di test neuropsicologici come lo Stroop Test (Stroop, 1935). È un test che consiste nel mostrare ai soggetti delle parole che sono scritte con colori diversi, e gli viene chiesto di pronunciare a voce alta il colore con cui è scritta la parola, che diventa l'informazione rilevante, ignorandone il significato, che diventa l'informazione superflua e che quindi è necessario inibire. L'inibizione può risultare compromessa nei bambini e negli adulti con sindrome di Down rispetto ai gruppi di controllo a sviluppo tipico confrontati sia per età mentale che cronologica (Tungate & Conners, 2021).

Per verificare se gli individui con sindrome di Down presentano un deficit specifico o generale nei processi inibitori, nel 2013 Borella, Carretti e Lanfranchi hanno compiuto uno studio che confrontava 19 persone con SD a 19 bambini a sviluppo tipico, abbinati per età. Durante questa ricerca sono stati somministrati compiti che misurano l'inibizione prepotente della risposta (test di Stroop su animali), l'interferenza proattiva ed errori di intrusione e la risposta ai distrattori (tramite un compito di dimenticanza diretta), insieme a un test di memoria di lavoro. In linea con le scoperte precedenti, si è visto che il gruppo con sindrome di Down ha ottenuto

risultati inferiori nel compito di memoria verbale; inoltre, analizzando i risultati dei tre diversi compiti di controllo inibitorio, è emerso che i bambini con sindrome hanno una difficoltà generalizzata a sopprimere le informazioni irrilevanti per arrivare agli obiettivi del compito. Questi risultati suggeriscono che le difficoltà inibitorie presenti nella sindrome di Down siano più legate a processi generalizzati piuttosto che specifici (Borella, Carretti & Lanfranchi, 2013).

In uno studio successivo, Fontana e colleghi (2021) hanno indagato le sottocomponenti inibitorie nei soggetti con SD tramite il compito di Navon. In questo studio veniva mostrata agli individui una lettera grande (stimolo globale) che era però composta da tante lettere piccole (stimoli locali), che potevano essere le stesse della lettera grande (condizione congruente) o diverse (condizione incongruente). I risultati hanno mostrato che le persone con Sindrome di Down, rispetto a un gruppo di controllo tipico, commettevano più errori di tipo locale, specialmente nella condizione incongruente, e avevano tempi di reazione maggiore. Ciò conferma l'ipotesi che abbiano maggiori deficit nell'inibizione rispetto ai pari (Fontana et al., 2021).

#### 2.4.4 *Flessibilità*

La flessibilità, o "*flessibilità cognitiva*", è la capacità di adattare il proprio comportamento in base alle richieste dell'ambiente e di passare da un compito all'altro in base alle esigenze di quest'ultimo (Diamond, 2013).

È un'abilità che è stata studiata nella sindrome di Down poiché compromissioni in questa specifica area possono influenzare aspetti differenti della vita quotidiana e del funzionamento cognitivo di una persona.

Come accennato in precedenza, un test efficace per valutare questa FE appare essere il Wisconsin Card Sorting Test (Berg, 1948).

La letteratura mostra che, nei compiti di flessibilità, soggetti con SD riportano risultati migliori rispetto ai coetanei con autismo (Dawson et al., 1998), ma meno buoni se confrontati con i bambini a sviluppo tipico o con la sindrome di Williams (Edgin, 2003).

In realtà, tale abilità non appare particolarmente compromessa durante i primi anni di vita, ma sembra diventare un'area di sfida maggiore nell'adolescenza e nel corso della vita adulta (Loveall et al., 2017; Tomaszewsky et al., 2018).

A conferma di ciò, Onnivello e colleghi (2021), esaminando il comportamento adattivo e le funzioni esecutive in soggetti con sindrome di Down con un'età compresa tra i 3 e i 16 anni, hanno rilevato una differenza significativa nella di flessibilità tra il gruppo di ragazzi dai 7 ai 16 anni, con i quali sono stati utilizzati gli strumenti di valutazione indiretta del BRIEF (Gioia et al., 2000), e quello di età compresa tra i 3 e i 6 anni e 11 mesi, con i quali sono stati utilizzati gli strumenti di valutazione indiretta del BRIEF-P (Gioia et al., 2003). Entrambi gli strumenti sono stati somministrati ai genitori dei soggetti dello studio e i risultati hanno riportato punteggi più alti nel primo gruppo di soggetti, quindi una debolezza maggiore nell'ambito della flessibilità, rispetto al secondo gruppo (Onnivello et al., 2021).

Anche per questo appare evidente la necessità di strutturare interventi precoci, in modo da potenziare maggiormente quest'area già durante le prime fasi dello sviluppo.

In ogni caso rimane un'abilità deficitaria che può portare anche conseguenze negative nello sviluppo di competenze accademiche oltreché sociali (Daunhauer & Fidler, 2011).



### **3. METODO**

#### **3.1 Progetto EXPO**

La presente ricerca si inserisce all'interno del progetto EXPO (Executive function play opportunities), finalizzato alla creazione di un programma breve di potenziamento delle funzioni esecutive per bambini di età prescolare con sindrome di Down, che nasce grazie alla collaborazione di due gruppi di ricerca: quello dell'Università di Padova, coordinato dalla Prof.ssa Silvia Lanfranchi, Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione; e quello dell'Università del Colorado, coordinato dalla Prof.ssa Deborah Fidler, Department of Human Development and Family Studies.

Il programma EXPO ha una durata di 12 settimane, durante le quali il bambino svolge una serie di attività a casa, ognuna orientata al potenziamento di una specifica funzione esecutiva, accompagnato dal caregiver. Viene poi aggiunta la supervisione settimanale di un esperto di psicologia dello sviluppo atipico con una serie di conoscenze incentrate sull'ambito della sindrome di Down.

#### **3.2 Partecipanti**

Per verificare la fattibilità di questo intervento è stato intrapreso uno studio pilota, al quale hanno preso parte 20 famiglie di bambini con sindrome di Down (10 maschi e 10 femmine) con un'età cronologica compresa tra i 3 e i 7 anni.

Dalle famiglie coinvolte una si è ritirata per problematiche familiari e non ha effettuato le valutazioni post-trattamento.

Quindi, pur avendo le informazioni inerenti alla storia medica, i dati che sono stati analizzati riguardano i restanti 19 bambini, nello specifico 10 maschi e 9 femmine.

### **3.3 Obiettivi e strumenti per la valutazione**

L'obiettivo di questa tesi è di analizzare i dati raccolti durante la parte italiana del progetto pilota EXPO, in particolar modo quelli legati alla storia medica e al trattamento farmacologico dei bambini che hanno usufruito del programma di potenziamento, per vedere se la presenza di eventuali problematiche mediche possa avere avuto un impatto sull'efficacia di questo percorso di trattamento.

Gli strumenti considerati per svolgere questo tipo di ricerca sono stati principalmente due:

- Un questionario, compilato dai genitori nella fase precedente al trattamento, che ripercorre la storia medica generale del figlio;
- Il Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version (BRIEF – P), uno strumento di valutazione indiretta delle funzioni esecutive, somministrato sia in una fase precedente al programma che successiva.

In generale, è importante comprendere se ci siano fattori che possono influire sull'implementazione di percorsi di intervento delle funzioni esecutive, per poterli applicare in modo efficace.

#### *3.3.1 Questionario sulla storia medica dei partecipanti*

Questo questionario, costruito ad hoc per il presente progetto di ricerca, ha lo scopo di raccogliere in maniera dettagliata informazioni sulla storia medica dei partecipanti al progetto.

Il questionario si apre con una spiegazione di quelle che devono essere le modalità di risposta di chi lo compila, ricordando che dati raccolti sono trattati nel rispetto della vigente normativa sulla privacy e chiedendo specificatamente chi lo sta compilando (padre, madre, entrambi, altro da specificare); mentre si conclude con

uno spazio dedicato ad eventuali commenti aggiuntivi. La struttura, invece, indaga sette macroaree. Nello specifico:

- *Sezione A*: informazioni generali. Qui viene chiesto che tipologia di sindrome di Down ha il bambino, come è stata fatta la diagnosi, quando e dove sono stati effettuati i test diagnostici, se il figlio è nato pretermine (e in caso di risposta affermativa di quante settimane), se ha trascorso un periodo in un'unità di terapia intensiva neonatale (se sì per quanti giorni e se è stato dimesso con l'ossigeno, quando e dove è nato);
- *Sezione B*: malattie cardiache. Si chiede se il figlio prende attualmente dei farmaci per problemi cardiaci, se è nato con un difetto cardiaco ed eventualmente di che tipo e se ha subito un intervento chirurgico per questo;
- *Sezione C*: problemi di udito. Questa parte del questionario si concentra sull'indagare se il bambino ha mai fatto uno screening o una valutazione dell'udito, se ha effettivamente dei problemi uditivi e, se sì, sia l'età di scoperta sia se utilizza un apparecchio acustico o un impianto cocleare e se ne ha tratto effettivamente beneficio;
- *Sezione D*: problemi di vista. Si chiede se il figlio ha problemi agli occhi o alla vista, se porta gli occhiali (e nel caso di risposta affermativa a questa domanda si indaga a che età ha iniziato a portarli e quanto spesso li usa durante la giornata);
- *Sezione E*: condizioni dell'orecchio, del naso e della gola. Viene chiesto se il bambino ha avuto frequenti infezioni all'orecchio e se sì quante volte, se ha difficoltà nel sonno (per esempio frequenti risvegli, irrequietezza o se russa) e, infine, se soffre di apnea notturna;

- *Sezione F*: condizioni dello stomaco e dell'intestino. Il genitore deve dire se il figlio soffre di celiachia ed eventualmente quanto è rigorosa la sua dieta priva di glutine, se presenta patologie intestinali come l'atresia duodenale o la Malattia di Hirschsprung o altre non specificate;
- *Sezione G*: altre condizioni mediche. L'ultima area riguarda problematiche come la tiroide (con annessa età di diagnosi e la terapia farmacologica), la presenza o meno di crisi epilettiche e l'eventuale assunzione di farmaci, il diabete, l'aver subito traumi importanti alla testa ed eventuale descrizione, la presenza o meno di malattie importanti come meningiti o encefaliti, l'aver sofferto di leucemia, e l'eventuale presenza di disturbi dello spettro autistico e del disturbo ossessivo compulsivo (DOC); l'ultima domanda indaga la presenza di altre problematiche mediche importanti con annesso lo spazio per la descrizione di quest'ultime.

### 3.3.2 *Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version (BRIEF-P)*

I genitori dei bambini che hanno partecipato allo studio pilota hanno compilato questo specifico questionario, prima e dopo il periodo di training. Il Behaviour Rating Inventory of Executive Function – Preschool Version (BRIEF – P, Gioia et al., 2003; Versione italiana a cura di Marano et al., 2014), è un questionario finalizzato a valutare eventuali problemi nelle funzioni esecutive di bambini in età prescolare (2 – 5.11 anni), all'interno della loro vita quotidiana. Si è scelto di utilizzare tale questionario poiché, essendo che tipicamente nella sindrome di Down l'età mentale appare dimezzata, è apparso più idoneo e accurato nella valutazione del funzionamento esecutivo di questi bambini.

Il BRIEF-P è composto da 63 item che sono suddivisi in 5 sottoscale:

- Inibizione (IN): o “controllo inibitorio”, valuta la capacità di inibire un comportamento o un’azione al giusto momento;
- Shift (SH): misura la capacità di spostare l’attenzione fra argomenti diversi, di essere flessibili nelle varie situazioni e di riuscire a passare da un’attività all’altra senza troppe difficoltà;
- Memoria di lavoro (ML): valuta l’abilità di mantenere e manipolare le informazioni in memoria, al fine di raggiungere un obiettivo;
- Pianificazione/Organizzazione (PO): misura la capacità del bambino di pianificare e organizzare le proprie azioni e il proprio comportamento così da riuscire a svolgere un compito;
- Regolazione delle emozioni (RE): valuta l’abilità del bambino di controllarsi dal punto di vista emotivo e di modulare le proprie emozioni;

Dall’unione di queste cinque sottoscale si formano gli indici, che sono: Indice di Controllo Inibitorio (ISC), formato da Inibizione e Controllo emotivo; Indice di Metacognizione Emergente (EMI), composto dalla Memoria di Lavoro e da Pianificazione/Organizzazione; e l’Indice di Flessibilità, che deriva dall’unione del Controllo emotivo e dello Shift.

Infine, tramite l’unione di tutte e cinque le sottoscale, si calcola l’Indice Composito Esecutivo Globale (GEC), estremamente importante perché consente di ottenere un punteggio in grado di riassumere anche il livello di disfunzione esecutiva generale del bambino.

Per quanto riguarda la compilazione, solitamente è richiesto ai genitori un tempo di circa 15 minuti, durante i quali devono rispondere a una serie di domande sulle difficoltà nelle

funzioni esecutive che i propri figli manifestano tramite la messa in atto di alcuni comportamenti che fanno parte della vita quotidiana.

A tali domande, la modalità di risposta del questionario si articola in tre possibili risposte per ciascun item: M – Mai (il bambino non ha mai manifestato queste difficoltà); Q – Qualche volta (è capitato che presentasse qualche difficoltà in alcuni momenti o contesti); S -Spesso (il bambino manifesta spesso queste difficoltà).

In seguito, i punteggi vengono attribuiti assegnando a ciascuna risposta fornita dal genitore (M, Q, S) rispettivamente i valori numerici di 1, 2 e 3.

In questo modo si ottengono i punteggi grezzi per tutte e 5 le sottoscale e per ciascuno dei 4 indici.

### **3.4 Analisi dei dati e procedura**

L'analisi dei dati è stata svolta, sui dati italiani, utilizzando il programma statistico gratuito "JASP". L'obiettivo di queste analisi è quello di verificare se le problematiche di natura medica dei partecipanti allo studio pilota possono avere avuto una relazione con l'efficacia del trattamento.

Per prima cosa è stato creato un dataset contenente i dati anagrafici dei partecipanti (codice di riconoscimento, età cronologica in mesi prima e dopo il programma e il genere); i punteggi grezzi ottenuti al BRIEF pre e post EXPO per ciascuno dei quattro indici (ISC, FI, EMI e GEC) e le variabili mediche ritenute più significative.

Per quanto riguarda quest'ultimo punto sono state selezionate le seguenti domande:

- Presenta problemi cardiaci: SI/NO;
- Ha problemi di udito: SI/NO;
- Presenta problemi di vista: SI/NO;
- Porta gli occhiali: SI/NO;

- Ha avuto infezioni all'orecchio: SI/NO;
- Ha problematiche riguardanti la sfera del sonno: SI/NO;
- Ha problemi legati alla tiroide: SI/NO;
- Soffre di crisi epilettiche: SI/NO;
- Ha avuto la leucemia: SI/NO;
- Soffre di altre condizioni mediche: SI/NO;

Una volta creato il dataset ed inserito su JASP, è stata fatta un'analisi della varianza a misure ripetute (i singoli punteggi del BRIEF pre e post), inserendo come variabili indipendenti il gruppo che cambia a seconda della presenza o meno della problematica medica, e come variabile covariata l'età cronologica precedente al programma, che varia da 3 anni e 8 mesi (44 mesi) a 7 anni e 9 mesi (93 mesi) con una media di 67 mesi (deviazione standard = 14 mesi).

Da questa tipologia di analisi si ricaveranno tre effetti: l'effetto del pre e del post nel totale del punteggio; un effetto di gruppo (se ci sono delle differenze tra il gruppo con o senza una certa problematica medica) e poi l'effetto dell'interazione, che quindi ci farebbe capire se una certa problematica medica ha avuto un effetto sull'efficacia del trattamento.



## 4. RISULTATI

I risultati verranno presentati in relazione alle singole problematiche mediche considerate.

### 4.1 Problemi cardiaci

Per quanto riguarda le problematiche relative al cuore, su 19 soggetti in 6 hanno risposto in modo affermativo rispetto alla presenza di quest'ultime. Nello specifico le difficoltà riguardavano il dotto di Botallo, la presenza di un soffio al cuore e un canale atrioventricolare completo (CAV).

Dalle analisi che sono state effettuate (riportate nella tabella 4.1) non emergono effetti significativi.

Indici	Effetto pre- post F(p)	Effetto medica var. F(p)	Interazione F(p)
BRIEF GEC	1.173 (0.295)	$5.091 \times 10^{-4}$ (0.982)	0.011 (0.917)
BRIEF FI	0.002 (0.967)	$1.264 \times 10^{-4}$ (0.991)	0.042 (0.711)
BRIEF ISC	$1.073 \times 10^{-4}$ (0.992)	0.030 (0.864)	0.090 (0.768)
BRIEF EMI	0.106 (0.749)	0.477 (0.513)	0.335 (0.571)

Tabella 4.1: risultati degli effetti per i diversi indici del BRIEF considerando come variabile medica le problematiche cardiache.

### 4.2 Problemi di udito

In questa sezione i bambini che presentano delle problematiche sono risultati essere due. Nessuno dei due ha manifestato una perdita dell'udito durante lo screening neonatale e non usano un apparecchio acustico o un impianto a conduzione ossea o impianto cocleare. Dalle analisi (tabella 4.2) è emerso un effetto significativo dell'indice di Metacognizione Emergente "EMI" (composto dalla Memoria di Lavoro e dalla Pianificazione/Organizzazione).

Calcolando le medie dei due gruppi, il risultato è maggiore per i bambini con problemi legati all'udito ( $m = 57,5$ ) rispetto a quelli che non presentano tali problematiche ( $m = 48,17$ ). Questo dato suggerisce la presenza di maggiori difficoltà legate alle funzioni esecutive che compongono tale indice nei bambini con sindrome che presentano tali problematiche.

Non sono emersi effetti altrettanto significativi nell'effetto dell'interazione e da ciò si potrebbe dedurre che la presenza di questa particolare problematica non abbia impattato sull'efficacia del trattamento EXPO, ma più sulle funzioni esecutive.

Indici	Effetto pre-post F(p)	Effetto var. medica F(p)	Interazione F(p)
BRIEF GEC	0.567 (0.462)	3.050 (0.100)	0.008 (0.932)
BRIEF FI	$8.915 \times 10^{-4}$ (0.977)	0.173 (0.683)	$4.213 \times 10^{-4}$ (0.984)
BRIEF ISC	0.194 (0.666)	1.648 (0.218)	0.474 (0.501)
BRIEF EMI	0.080 (0.781)	5.096 ( <b>0.038</b> )	0.010 (0.923)

Tabella 4.2: risultati degli effetti per i diversi indici del BRIEF considerando come variabile medica le problematiche uditive.

### 4.3 Problemi di vista

In questo progetto i bambini con problematiche di vista sono risultati essere dieci, ma la natura di queste non è stata indagata specificatamente nel questionario.

Dai dati (tabella 4.3) non emergono valori significativi per nessuno dei tre effetti indagati. Quindi, non sembrerebbe che difficoltà relative agli occhi abbiano avuto un impatto né sulle funzioni esecutive né sull'efficacia del trattamento EXPO.

Indici	Effetto pre-post F(p)	Effetto medica var. F(p)	Interazione F(p)
BRIEF GEC	1.291 (0.273)	0.546 (0.471)	0.138 (0.715)
BRIEF FI	0.025 (0.877)	0.280 (0.604)	0.902 (0.356)
BRIEF ISC	0.020 (0.890)	2.162 (0.161)	1.383 (0.257)
BRIEF EMI	0.198 (0.662)	0.758 (0.397)	1.058 (0.319)

Tabella 4.3: risultati degli effetti per i diversi indici del BRIEF considerando come variabile medica le problematiche di vista.

#### 4.4 Occhiali

In relazione alla domanda sul portare o meno gli occhiali, 9 famiglie hanno risposto in modo affermativo. Anche qui, come si può evincere dalla tabella 4.4, non sono stati rilevati effetti significativi e che, quindi, ci indurrebbero a pensare alla presenza di una qualche differenza tra i due gruppi.

Indici	Effetto pre-post F(p)	Effetto medica var. F(p)	Interazione F(p)
BRIEF GEC	1.455 (0.245)	0.156 (0.698)	0.539 (0.473)
BRIEF FI	0.027 (0.871)	0.014 (0.908)	0.899 (0.357)
BRIEF ISC	0.022 (0.883)	1.379 (0.258)	1.375 (0.258)
BRIEF EMI	0.239 (0.632)	0.874 (0.364)	1.522 (0.235)

Tabella 4.4: risultati degli effetti per i diversi indici del BRIEF considerando come variabile medica l'utilizzo degli occhiali.

#### 4.5 Problematiche legate al sonno

Più della metà dei bambini che hanno partecipato al progetto EXPO, con precisione undici, soffrono di problematiche legate al sonno con episodi di frequenti risvegli o estrema irrequietezza, ma solo uno di loro sembra soffrire di apnee notturne.

I dati analizzati riguardano solo la prima domanda e mostrano che, per tutti e tre gli effetti, non emergono effetti significativi.

Dai dati presentati nella tabella 4.5 si potrebbe concludere che tali difficoltà non abbiano una correlazione né con l'effetto del trattamento né con le funzioni esecutive dei partecipanti.

Indici	Effetto pre-post F(p)	Effetto var. medica F(p)	Interazione F(p)
BRIEF GEC	1.643 (0.218)	0.003 (0.955)	0.932 (0.349)
BRIEF FI	0.092 (0.766)	0.736 (0.403)	2.249 (0.153)
BRIEF ISC	0.048 (0.829)	2.099 (0.167)	1.752 (0.204)
BRIEF EMI	0.303 (0.590)	0.064 (0.803)	1.759 (0.203)

Tabella 4.5: risultati degli effetti per i diversi indici del BRIEF considerando come variabile medica le problematiche legate al sonno.

#### 4.6 Problemi alla tiroide

La domanda sulla tiroide rientra nell'area di "altre condizioni mediche" e i bambini che ne soffrono risultano essere cinque. Dalle analisi è emerso un effetto tendente alla significatività in relazione all'Indice di Controllo Inibitorio "ISC" (composto da Inibizione e Controllo emotivo). Calcolando le medie dei due gruppi, il risultato è maggiore per i bambini con problemi legati alla tiroide ( $m = 47,2$ ) rispetto a quelli che non presentano tali problematiche ( $m = 40,43$ ).

Questo dato suggerisce la presenza di maggiori difficoltà legate alle funzioni esecutive che compongono tale indice nei bambini con sindrome che presentano tali problematiche. Le difficoltà legate a questo indice sono quelle di inibire il proprio comportamento e le proprie azioni in base al contesto e di modulare le proprie risposte emotive.

Questi risultati sono descritti nella tabella 4.6 riportata di seguito.

Indici	Effetto pre- post F(p)	Effetto var. medica F(p)	Interazione F(p)
BRIEF GEC	0.935 (0.348)	1.715 (0.209)	0.004 (0.952)
BRIEF FI	0.215 (0.649)	0.175 (0.682)	0.753 (0.398)
BRIEF ISC	0.164 (0.691)	4.030 ( <b>0.062</b> )	0.698 (0.416)
BRIEF EMI	0.144 (0.709)	1.253 (0.279)	0.063 (0.806)

Tabella 4.6: risultati degli effetti per i diversi indici del BRIEF considerando come variabile medica le problematiche legate alla tiroide.

#### 4.7 Crisi epilettiche

Solo uno dei bambini di EXPO soffre di crisi epilettiche. Nello specifico ha avuto più di un episodio ma non assume farmaci per queste.

Come nel caso dei problemi relativi all'udito, emerge un effetto significativo di questa variabile in relazione all'indice di Metacognizione Emergente "EMI".

Calcolando le medie dei due gruppi, il risultato è maggiore per i bambini che manifestano episodi di crisi epilettiche (m = 65) rispetto a quelli che non li manifestano (m = 48,28).

Questo dato suggerisce la presenza di maggiori difficoltà legate alle funzioni esecutive che compongono tale indice nei bambini con sindrome che presentano episodi di crisi epilettiche.

Tali difficoltà riguardano sia l'abilità di mantenere e manipolare le informazioni in memoria al fine di raggiungere un obiettivo, sia di pianificare e organizzare il proprio comportamento in modo da rendere possibile lo svolgimento di un compito o di un'azione. In questo specifico caso, essendo solo uno il bambino con crisi epilettiche, è difficile generalizzare questo risultato.

Gli altri risultati sono invece lontani dalla significatività, stando ad indicare che, in relazione al trattamento EXPO, un gruppo non è migliorato più dell'altro.

In generale, tutti questi risultati sono stati riportati nella tabella 4.7.

Indici	Effetto pre-post F(p)	Effetto var. medica F(p)	Interazione F(p)
BRIEF GEC	1.157 (0.298)	1.389 (0.256)	0.151 (0.702)
BRIEF FI	0.006 (0.940)	0.275 (0.607)	0.008 (0.929)
BRIEF ISC	0.165 (0.690)	0.071 (0.794)	0.409 (0.532)
BRIEF EMI	0.144 (0.709)	5.302 ( <b>0.035</b> )	0.058 (0.812)

Tabella 4.7: risultati degli effetti per i diversi indici del BRIEF considerando come variabile medica le crisi epilettiche.

#### 4.8 Leucemia

Infine, è stata analizzata la domanda sulla leucemia, di cui uno dei bambini ha sofferto in passato e per la quale ha subito un trapianto di midollo all'età di quattro anni.

Tale condizione, come si evince dalla tabella 4.8, non sembra aver avuto un impatto né sulle funzioni esecutive né tantomeno nello svolgimento del progetto.

Indici	Effetto pre-post F(p)	Effetto var. medica F(p)	Interazione F(p)
BRIEF GEC	0.678 (0.422)	1.348 (0.263)	0.163 (0.692)
BRIEF FI	$5.680 \times 10^{-4}$ (0.981)	1.027 (0.326)	$9.725 \times 10^{-5}$ (0.992)
BRIEF ISC	0.014 (0.907)	0.763 (0.395)	0.050 (0.825)
BRIEF EMI	0.101 (0.755)	0.168 (0.687)	0.015 (0.903)

Tabella 4.8: risultati degli effetti per i diversi indici del BRIEF considerando come variabile medica la leucemia.

## 5. DISCUSSIONE

Come esposto in precedenza, l'obiettivo della presente ricerca è capire se la presenza di alcune problematiche mediche ha una correlazione con le competenze nelle funzioni esecutive e con gli effetti su di esse di un programma di potenziamento in bambini di età prescolare con sindrome di Down.

I risultati da un lato mostrano la possibile relazione tra alcune problematiche mediche, in particolar modo quelle legate all'udito, alla tiroide e alla presenza di crisi epilettiche, e le funzioni esecutive.

Nello specifico, gli indici che hanno mostrato gli effetti più significativi in relazione alle problematiche mediche citate in precedenza sono stati l'EMI (Indice di Metacognizione Emergente) e l'ISC (Indice di Controllo Inibitorio).

Si potrebbe quindi ipotizzare che la presenza di alcune problematiche legate all'udito e delle crisi epilettiche possa essere correlata con le prestazioni nei compiti di memoria di lavoro e di pianificazione/organizzazione; mentre alcune problematiche legate alla tiroide possano essere correlate alle competenze usate in compiti di inibizione e di controllo emotivo. Nello specifico in tutti e tre i casi i bambini senza queste problematiche mediche mostravano meno difficoltà in queste aree.

Sarebbe interessante capire se e in che modo la numerosità di questo campione ha reso alcuni risultati poco generalizzabili, per esempio nel caso degli episodi di crisi epilettiche, presenti in uno solo tra i 19 bambini del progetto.

Dall'altro lato i risultati non mostrano differenze statisticamente significative nell'efficacia del trattamento tra i soggetti che presentano e non presentano ciascuna patologia indagata nel questionario sulla storia medica.

In generale, è interessante notare come tutti i dati che sono emersi come significativi hanno riguardato l'effetto della variabile medica e non dell'interazione.

Quindi, tramite questi dati, si potrebbe dedurre che queste particolari problematiche mediche abbiano una relazione con le funzioni esecutive ma non siano correlate con gli effetti del trattamento di EXPO. Questo potrebbe suggerire un punto di forza del programma, che parrebbe efficace in egual misura per bambini con SD, che presentino o meno patologie mediche in comorbidità. Si potrebbe ipotizzare che le supervisioni settimanali svolte con un esperto in psicologia abbiano permesso un adattamento del trattamento alle caratteristiche individuali, tale da contenere l'effetto di eventuali problematiche mediche.

### **5.1 Limiti dello studio**

Uno dei limiti maggiori di questo studio riguarda il campione preso in esame.

Infatti, essendo EXPO un progetto pilota e avendo analizzato esclusivamente i dati provenienti dal campione italiano, il numero di partecipanti appare troppo esiguo per poter generalizzare su più larga scala le inferenze ottenute.

Inoltre, uno dei due questionari utilizzati (più precisamente quello sulla storia medica dei partecipanti) non costituisce uno strumento standardizzato ma permette solo di compiere un'indagine esplorativa circa la storia medica del paziente.

In aggiunta, le variabili mediche presenti nel questionario sono abbastanza generali e poche approfondite: se da una parte questo potrebbe costituire una buona possibilità di inclusione, dall'altra non permette di approfondire le caratteristiche stesse di tali problematiche.

Invece, per quanto riguarda il BRIEF- P, trattandosi di un questionario che viene compilato dai genitori dei partecipanti, contiene in sé tutti i limiti presenti in quelli che sono gli strumenti di valutazione indiretta.

Tra questi possiamo ipotizzare le limitazioni legate alla desiderabilità sociale, quindi, al desiderio di mostrare i propri figli in una luce più positiva rispetto alla realtà; alla comprensione piena degli item proposti; a una capacità di giudizio obiettiva e alle aspettative che le persone, in questo caso chi ha compilato il questionario, possono avere nei confronti del trattamento. Va però sottolineato che la compilazione da parte di un genitore permette di compiere una fotografia più accurata del funzionamento del bambino nel suo contesto quotidiano rispetto a quella che sarebbe possibile fare in un setting sperimentale.

## **5.2 Conclusioni e suggerimenti per la ricerca futura**

Ragionando in un'ottica di miglioramenti futuri risulta necessario aumentare la numerosità del campione, in modo da poter generalizzare maggiormente i risultati ottenuti e anche verificarne la validità.

In tale prospettiva la fattibilità del progetto, emersa dallo studio pilota, assume ancora più significato. Inoltre, sarebbe interessante includere anche i dati raccolti dal campione americano per poter valutare eventuali differenze transculturali.

Invece, ragionando sugli strumenti, potrebbe essere utile utilizzare un questionario che non indaghi esclusivamente la presenza o meno di una certa patologia, ma anche la gravità.

Per quanto riguarda, invece, il funzionamento esecutivo di per sé, questa ricerca conferma l'ipotesi secondo la quale quest'ultimo può essere influenzato dalla presenza di alcune condizioni mediche.

In conclusione, i risultati emersi sono incoraggianti nel ritenere che EXPO sia un programma non solo fattibile ma anche accessibile ad un'ampia gamma di bambini di età prescolare con sindrome di Down.

## BIBLIOGRAFIA

Antonarakis, S., Lyle, R., Dermitzakis, E., et al. (2004). Chromosome 21 and Down syndrome: From genomics to pathophysiology. *Nature Reviews Genetics*, 5, 725–738.

Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 121(1), 65-94.

Beebe, D.W., Fallone, G., Godiwala, N., Flanigan, M., Martin, D., Schaffner, L., & Amin, R. (2008). Feasibility, and behavioral effects of an at-home multi-night sleep restriction protocol for adolescents. *J Child Psychol Psychiatry.* 49(9), 915-23.

Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The journal of General Psychology*, 39, 15-22.

Block, M. E. (1991). Motor development in children with Down syndrome: A review of the literature. *Adapted Physical Activity Quarterly*, 8(3), 179–209.

Borella, E., Carretti, B., & Lanfranchi, S. (2013). Inhibitory mechanisms in Down syndrome: Is there a specific or general deficit? *Research in Developmental Disabilities*, 34(1), 65–71.

Capone, G., Goyal, P., Ares, W., & Lannigan, E. (2006). Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 142, No. 3, pp. 158-172).

Carney, D. P., Brown, J. H., & Henry, L. A. (2013). Executive function in Williams and Down syndromes. *Research in Developmental Disabilities*, 34, 46–55.

Cumming, T.B., Marshall, R.S., & Lazar, R.M. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *Int J Stroke.* 8(1), 38-45.

D'Esposito, M., & Postle, B.R. (2015). The cognitive neuroscience of working memory. *Annu Rev Psychol.* 66, 115-42.

Dawson, G., Meltzoff, A. N., Osterling, J., Rinaldi, J., & Brown, E. (1998). Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *Journal of autism and developmental disorders*, 28, 479-485.

Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168.

Diamond, A., & Lee, K. (2011). Interventions shown to aid executive function development in children 4 to 12 years old. *Science* 333(6045), 959–964.

Diamond, D., Kaslow, N., Coonerty, S., & Blatt, S. J. (1990). Change in separation-individuation and intersubjectivity in long-term treatment. *Psychoanalytic Psychology*, 7, 363–397.

Dimachkie Nunnally, A., Baczewski, L., Sterret, K., Holbrook, A., Kaiser, A., & Kasari, C. (2023) Profiles and trajectories of executive functioning in young children with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*. 67 (3), 254-270.

Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol*. 7(2), 193-224.

Down, J. L. H. (1866). Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hospital Reports*, 3, 259-262.

Edgin, J. O. (2003). A neuropsychological model for the development of the cognitive profiles in mental retardation syndromes: Evidence from Down syndrome and Williams syndrome. University of Denver

Fidler, D. J. (2005). The emerging Down syndrome behavioral phenotype in early childhood: Implications for practice. *Infants and Young Children*, 18, 86–103.

Fontana, M., Usai, M. C., & Passolunghi, M. C. (2021). Inhibitory Abilities in Individuals with Down Syndrome: Investigation of Interference Suppression Using an Adapted Version of Navon Task. *Developmental Neuropsychology*, 1–12.

Friedman, N.P., Miyake, A., Young, S.E., DeFries, J.C., Corley, R.P., & Hewitt, J.K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J Exp Psychol Gen*. 137(2), 201-225.

Fuster, J. M. (1993). Frontal lobes. *Current Opinion in Neurobiology*. 3(2), 160-165.

Gioia, G. A., Espy, K. A., & Isquith, P. K. (2003). Behavior rating inventory of executive function-preschool version. Lutz, FL: *Psychological Assessment Resources*.

Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). Behavior rating inventory of executive function. Lutz, FL: *Psychological Assessment Resources*.

Gunstad, J., Paul, R.H., Cohen, R.A., Tate, D.F., Spitznagel, M.B., & Gordon, E. (2007). Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr Psychiatry*. 48(1), 57-61.

Inhelder, B., & Piaget, J. (1958). The growth of logical thinking from childhood to adolescence. New York: Basic.

Jarrold, C., & Baddeley, A.D. (2001). Short-term memory in Down syndrome: applying the working memory model. *Downs Syndr Res Pract.* 7(1), 17-23.

Jones, K. L. (2021). *Smith's recognizable patterns of human malformation* (8th ed.).

Kasari, C., Freeman, S.F., Bauminger, N., & Alkin, M.C. (1999). Parental perspectives on inclusion: effects of autism and Down syndrome. *J Autism Dev Disord.* 29(4), 297-305.

Kurella Tamura, M., Wadley, V., Yaffe, K., McClure, L.A., Howard, G., Go, R., Allman, R.M., Warnock, D.G., & McClellan, W. (2008). Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis.* 52(2), 227-34.

Lanfranchi, S., Cornoldi, C., & Vianello, R. (2004). Verbal and visuospatial working memory deficits in children with Down syndrome. *American journal on mental retardation*, 109(6), 456-466.

Lanfranchi, S., De Mori, L., Mammarella, I. C., Carretti, B., & Vianello, R. (2015). Spatial-sequential and spatial-simultaneous working memory in individuals with Williams syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 120(3), 193–202.

Lanfranchi, S., Jerman, O., Dal Pont, E., Alberti, A., & Vianello, R. (2010). Executive function in adolescents with Down syndrome. *Journal of intellectual disability research*, 54(4), 308-319.

Lee, N. R., Fidler, D. J., Blakeley-Smith, A., Daunhauer, L., Robinson, C., & Hepburn, S. L. (2011). Caregiver report of executive functioning in a population-based sample of young children with Down syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 116(4), 290–304.

Levine, B., Black, S.E., Cabeza, R., Sinden, M., McIntosh, A.R., Toth, J.P., Tulving, E., & Stuss, D.T. (1998) Episodic memory and the self in a case of isolated retrograde amnesia. *Brain.* 121 (Pt 10), 1951-73.

Lim, J., & Dinges, D.F. (2010). A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychol Bull.* 136(3), 375-89.

Loveall, S., Conners, F., Tungate, A., Hahn, L., & Osso, T. (2017). A cross-sectional analysis of executive function in Down syndrome from 2 to 35 years. *Journal of Intellectual Disability Research*, 61, 877–887.

Onnivello, S., Colaianni, S., Pulina, F., Locatelli, C., Marcolin, C., Ramacieri, G., Antonaros, F., Vione, B., Piovesan, A., & Lanfranchi, S. (2021). Executive functions and adaptive behaviour in individuals with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 66(1–2), 32–49.

Onnivello, S., Colaianni, S., Pulina, F., Locatelli, C., Marcolin, C., Ramacieri, G., Antonaros, F., Vione, B., Piovesan, A., & Lanfranchi, S. (2022). Executive functions and adaptive behaviour in individuals with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 66(1-2), 32–49.

Ozonoff, S., Pennington, B.F., & Rogers, S. J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry*. 32(7), 1081-105.

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

Perry, R.J., Watson, P., & Hodges, J.R. (2000) The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*. 38(3), 252-71.

Piaget, J. (1952). Essay on the transformation of logical operations.

Piaget, J. (1971). *Biology and knowledge*. Chicago: University of Chicago Press.

Powell-Hamilton, N. N. (2021). *Sindrome di Down (trisomia 21)*.

Raz, N., Rodrigue, K. M., & Acker, J. D. (2003). Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behavioral neuroscience*. 117, 1169-1180.

Rock, P.L., Roiser, J.P., Riedel, W.J., & Blackwell, A.D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 44(10), 2029-40.

Schworer E., Fidler D.J., Kaur M., Needham A., Prince M., Daunhauer L. (2020) Goal-directed action planning in infants with Down syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* 64:713–724.

Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 298, 199–209.

Shields, N., Mizzi, N., Buhler-Smith, K., Strydom, A., Prendergast, L., & Hocking D.R. (2022). A 12-week exercise programme has a positive effect on everyday executive

function in young people with Down syndrome: a pilot non-randomised controlled trial. *Journal of Intellectual Disability Research*. 66 (12), 924-938.

Stroop, J. R. (1935). Studies of inference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643–662.

Tomaszewski B, Fidler D, Talapatra D, & Riley K (2018). Adaptive behaviour, executive function and employment in adults with Down syndrome: Employment in adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 62(1), 41–52.

Tungate, A.S., Conners, F.A. (2021) Executive function in Down syndrome: A meta-analysis. *Res Dev Disabil*.

Van Buggenhout, G.J., Trommelen, J.C., Schoenmaker, A., De Bal, C., Verbeek, J.J., Smeets, D.F., Ropers, H.H., Devriendt, K., Hamel, B.C., & Fryns, J.P. (1999). Down syndrome in a population of elderly mentally retarded patients: genetic-diagnostic survey and implications for medical care. *Am J Med Genet*. 85(4), 376-84.

Vianello, R. (2006). La sindrome di Down. Sviluppo psicologico e integrazione dalla nascita all'età senile.

Wiseman, F.K., Al-Janabi, T., Hardy, J., Karmiloff-Smith, A., Nizetic, D., Tybulewicz, V.L., Fisher, E.M., Strydom, A. (2015). A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), 564-574.

Yau, J.W., Rogers, S.L., Kawasaki, R., Lamoureux, E.L., Kowalski, J.W., Bek, T., Chen, S.J., Dekker, J.M., Fletcher, A., Grauslund, J., Haffner, S., Hamman, R.F., Ikram, M.K., Kayama, T., Klein, B.E., Klein, R., Krishnaiah, S., Mayurasakorn, K., O'Hare, J.P., Orchard, T.J., Porta, M., Rema, M., Roy, M.S., Sharma, T., Shaw, J., Taylor, H., Tielsch, J.M., Varma, R., Wang, J.J., Wang, N., West, S., Xu, L., Yasuda, M., Zhang, X., Mitchell, P., & Wong, T.Y. (2012). Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 35(3), 556-64.

Yoon, P. W., Freeman, S. B., Sherman S. L., Taft, L. F., Gu, Y., Pettay, D., Flanders, W. D., Khoury, M. J. & Hassold, T. J. (1996). Advanced maternal age and the risk of Down Syndrome characterized by the meiotic stage of the chromosomal error: a population-based study. *The American Journal of Human Genetics*, 58, 628-633.