

Correlati neuropsicologici della competenza comunicativa nella sindrome di Down

Andrea Marini

Università degli Studi di Udine; IRCCS "E. Medea", Ass.ne "La Nostra Famiglia", Polo del F.V.G.; IRCCS "Santa Lucia, Roma

Riassunto

???????

O.

Abstract

???????

O.

Per contattare l'autore ????????.
E-mail: ?????????????@????????????????

Introduzione

La sindrome di Down (SD), con un'incidenza approssimativa di un caso ogni 800 nati, è tra le più comuni cause genetiche di ritardo mentale (Gibson, 1973; 1978). L'anomalia genetica interessa il cromosoma 21 che nella SD si presenta in tre copie invece delle normali due (condizione che prende il nome di *trisomia del cromosoma 21*). Nella maggioranza dei casi (circa il 95% del totale), questa condizione di trisomia del cromosoma 21 si manifesta in forma libera completa. In casi più rari si può determinare una trisomia 21 da traslocazione (approssimativamente dal 2 al 4% dei casi), caratterizzata dal fatto che parte di un cromosoma è unito o traslocato in un altro cromosoma (spesso nel cromosoma 14), o una trisomia 21 libera in mosaicismo (circa 1-4% dei casi), caratterizzata dalla presenza di alcune delle cellule con i normali 46 cromosomi e da altre cellule con 47 cromosomi, cioè con un cromosoma 21 in più. Quanto alle modalità di trasmissione, il cromosoma difettoso può essere trasmesso tanto dal padre quanto dalla madre. Si noti inoltre che le probabilità che tale mutazione si verifichi aumentano progressivamente con l'età (specialmente oltre i 40 anni per i padri e oltre i 35 anni per le madri).

La non corretta espressione dei geni nel cromosoma 21 determina una serie di alterazioni nello sviluppo neurofisiologico, somatico, motorio e cognitivo che possono variare anche considerevolmente da individuo a individuo. Si consideri ad esempio il caso dei disturbi percettivi di natura visiva (es., miopia o strabismo convergente) od uditiva (dovuti in genere a episodi di otite media) che, pur non essendo un tratto caratteristico della sindrome, possono essere presenti in numerosi individui con SD.

Sviluppo neurofisiologico nella SD

Alla nascita, il cervello dei neonati con sindrome di Down è simile a quello dei bambini con normale sviluppo sia dal punto di vista strutturale che volumetrico (Bar-Peled et al., 1991; Florez et al., 1990; Brooksbank et al., 1989). Negli stadi post-natali, tuttavia, lo sviluppo del sistema nervoso segue traiettorie estremamente variabili da individuo a individuo e, a partire dai 6 mesi di vita, il loro sviluppo cerebrale presenta tanto anomalie volumetriche (volume cerebrale in genere ridotto: Nadel, 2003; Aylward et al., 1997a; Raz et al., 1995; Jernigan e Bellugi, 1990), quanto anomalie nel rispetto delle tappe della maturazione neurale, con ritardo nella mielinizzazione (Koo et al., 1992; Wisniewski, 1990) e/o anomala arborizzazione dendritica (Backer et al., 1986).

Il processo di mielinizzazione è particolarmente indicativo dell'alta variabilità nello sviluppo neurofisiologico dei bambini con SD. Se prima della nascita i livelli di mielinizzazione sono normali nel 100% dei casi e tali rimangono nel 75% dei casi per tutta l'infanzia, intorno ai 6 mesi dalla nascita nel 25% dei bambini con sindrome di Down si manifesta un ritardo nella mielinizzazione che interessa dapprima tutto il cervello e in un secondo momento prevalentemente gli assoni che collegano i lobi frontali con quelli temporali (Koo et al., 1992; Wisniewski, 1990). Ulteriori dati relativi al generale processo di impoverimento della neocorteccia di bambini con SD entro i 2 anni di vita derivano dall'andamento del processo di arborizzazione dendritica nella corteccia visiva che, in genere maggiore rispetto alla norma nel primo anno e mezzo di vita, diventa inferiore rispetto a quello previsto entro il secondo anno di vita (Backer et al., 1986). Per quanto infine riguarda il loro ridotto volume

cerebrale, numerosi studi (Becker et al., 1991; Wisniewski, 1990; Coyle et al., 1986; Blackwood e Corsellis, 1976; Benda, 1971; Crome et al., 1966) riferiscono di una riduzione della lunghezza fronto-occipitale dovuta a ridotta crescita dei lobi frontali che, nel 35% dei casi, può essere associata a restringimento del giro temporale superiore. Sono state inoltre riscontrate nella quasi totalità dei casi ridotte dimensioni del tronco e del cervelletto. La crescita diversificata delle varie aree cerebrali offre indizi utili per comprendere come la trisomia 21 possa condurre al ritardo mentale caratteristico della SD. Tuttavia, occorre precisare che non esiste alcuna chiara correlazione tra grandezza del cervello e intelligenza. Si consideri che i bambini con sindrome di Down hanno corpi più piccoli della media e che quindi differenze nel volume cerebrale potrebbero essere una conseguenza di allometria.

Sviluppo somatico, motorio e cognitivo nella SD

L'alterazione genetica e neurofisiologica determina un anomalo sviluppo somatico, motorio e cognitivo. Gli individui con SD sono caratterizzati da tratti somatici caratteristici: bassa statura, cranio piccolo con base appiattita, faccia rotonda con fronte bombata, bocca piccola con lingua protrusa, orecchie piccole con attaccatura bassa, naso piccolo con narici allargate, occhi a mandorla con macchie nell'iride, mani corte e tozze con indice, medio e anulare della stessa lunghezza.

La generalizzata ipotonia, caratterizzata da tono muscolare ridotto, potrebbe essere uno dei fattori alla base del ritardato sviluppo motorio osservato in molti bambini con SD (Miller, 2000). In effetti, mentre alcune tappe dello sviluppo motorio (come ad esempio la capacità di girarsi, che si manifesta in genere tra i 5 e i 6 mesi e mezzo, o la capacità di sedersi, tra gli 8 e i 12 mesi) vengono raggiunte con un ritardo molto contenuto rispetto alla normalità, per l'acquisizione di competenze motorie che in genere si acquisiscono successivamente il ritardo risulta invece maggiore: gattonano non prima dei 12-17 mesi, camminano non prima dei 15-74 mesi (Melyn e White, 1973).

In relazione allo sviluppo cognitivo, vengono riportati a carico di individui con SD deficit percettivi (Vicari et al., 2002), deficit nelle funzioni esecutive (Schapiro et al., 1999; Hill Karrer et al., 1998), deficit attentivi (Brown et al., 2003), deficit nella memoria a BT e/o LT (Vicari et al., 2004) e deficit nella competenza linguistica. Quest'ultimo aspetto dello sviluppo cognitivo nella SD sarà al centro del resto dell'articolo.

Caratteristiche dello sviluppo del linguaggio nella SD

Lo sviluppo del linguaggio nella SD è gravemente compromesso (Sigman, 1999). Una questione interessante riguarda la possibilità che segua, sia pur in modo ritardato, le stesse sequenze acquisizionali tipiche del normale sviluppo (ipotesi del ritardo: Oliver e Buckley, 1994; Rutter e Buckley, 1994; Cicchetti e Beeghley, 1990), oppure se, oltre ad essere molto rallentato segua anche traiettorie anomale, atipiche rispetto a quelle previste per la normalità (ipotesi dell'atipia).

L'eloquio degli individui con SD è spesso di difficile comprensione per la frequente concomitanza di problemi articolatori e prosodici. In effetti, molte delle configurazioni fonologico-articolarie vengono acquisite in ritardo (Rosin et al., 1988; Bleile e Schwartz, 1984;

Smith e Stoel-Gammon, 1983; Stoel-Gammon, 1981). Questo ritardo articolatorio potrebbe essere dovuto a molteplici fattori tra cui l'anomalo sviluppo dell'apparato fono-articolatorio oppure la presenza di disturbi uditivi periferici durante l'elaborazione del segnale acustico e/o di disturbi uditivi centrali durante la fase di elaborazione del messaggio udito. In relazione all'anomalo sviluppo dell'apparato fono-articolatorio, è possibile isolare fattori centrali e fattori periferici in grado di influenzare negativamente le prestazioni fonetiche. Tra i fattori centrali, un ruolo di primo piano è senz'altro rivestito dalla generale ipotonia dei muscoli responsabili sia del funzionamento dell'apparato laringeo che dei movimenti degli organi articolatori mobili (velo del palato, lingua, labbra). Tra i fattori periferici, non possono non costituire un importante fattore di impedimento le ridotte dimensioni della cavità orale e dell'orofaringe (quest'ultima dovuta ad anomalo ingrandimento delle tonsille), la presenza di adenoidi eccessivamente larghe, di denti deformati, di un palato duro generalmente fessurato, di una mandibola spostata in posizione troppo avanzata rispetto alla norma e di una lingua più grande del normale in relazione alle dimensioni della cavità orale (condizione nota con il nome di *macroglossia*). Sul versante recettivo, si registra un'alta prevalenza di disturbi uditivi (Whiteman et al., 1986; Dahle e McCollister, 1986; Cunningham e MacArthur, 1981) dovuti in gran parte a uno sviluppo ritardato o aberrante del sistema uditivo (Jiang et al., 1990). La soglia di udibilità è superiore al normale nel 75% dei casi (Sedey et al., 1992). Anche se la media delle soglie uditive non sempre correla con i punteggi ottenuti in tests di valutazione del linguaggio espressivo e recettivo, deficit percettivi potrebbero portare a risultati atipici nella costruzione di modelli fonologico-articolatori appropriati per la lingua cui è esposto il bambino a causa della percezione uditiva carente dei suoni prodotti dagli adulti e di un *feedback* limitato. In linea con questa ipotesi interpretativa, i bambini con SD presentano problemi nel percepire le differenze acustico-articolatorie di alcuni foni che potrebbero essere ascritti a problemi nella velocità di elaborazione uditiva. In effetti, se sottoposti ad ascolto di parole in modalità rallentata, la loro comprensione risulta migliore (Eilers et al., 1985). Si consideri inoltre che in alcuni studi sperimentali si è dimostrato che soggetti con SD mostrano un'anomala superiorità dell'orecchio sinistro/emisfero destro in compiti di ascolto dicotico di stimoli acustici di natura linguistica (Elliott et al., 1994; Pipe, 1988; Hartley, 1982, 1981). Questi dati vengono ulteriormente confermati da studi elettrofisiologici in cui viene evidenziata una attivazione maggiore nell'emisfero destro durante compiti di comprensione linguistica (Weeks et al., 2002). Sembra quindi che negli individui con SD l'emisfero destro giochi un anomalo ruolo primario nella comprensione linguistica.

In relazione allo sviluppo lessicale, in uno studio longitudinale relativo a un campione di 330 bambini con SD dal primo al quinto anno di vita, Berglund e colleghi (2001) notano che solamente il 12% dei bambini tra 1 e 2 anni inclusi nell'osservazione produceva qualche parola e tra questi ultimi appena il 3% ne produceva almeno 10. Tra i bambini che avevano compiuto i 2 anni, l'80% produceva almeno una parola, il 53% ne produceva almeno 10 e appena il 3% poteva produrne almeno 50. Nel complesso, appena la metà del campione di bambini di 4 anni aveva un vocabolario espressivo di almeno 50 parole. La soglia delle 50 parole è particolarmente importante dal momento che, in bambini con normale sviluppo, costituisce la soglia lessicale minima per poter produrre enunciati di complessità crescente. In effetti, in condizioni di normale sviluppo, una volta acquisita questa soglia minima, la crescita lessicale e la crescita grammaticale correlano (Bates e Goodman, 1997; Marchman e Bates, 1994). Una misura utilizzata per quantificare le competenze grammaticali di

un dato individuo consiste nel calcolo della Lunghezza Media degli Enunciati (LME) prodotti, ovvero il numero di parole che, in media, compongono i singoli enunciati. I bambini con normale sviluppo presentano un aumento graduale della LME nei primi anni di vita che li porta a produrre circa 5 parole per enunciato ($LME = 5$) intorno ai 6 anni. Nel caso dei bambini con SD, invece, la LME aumenta molto lentamente, al punto che la soglia delle 5 parole per enunciato viene in genere raggiunta non prima dei 12 anni di età, anche se in contesti narrativi la LME tende ad essere maggiore (Thordardottir et al., 2002). Nonostante questa persistente carenza nella LME, l'ordine canonico della frase viene in genere rispettato (Lomonte, 1995) ma le frasi continuano ad essere fortemente carenti dal punto di vista strutturale a causa delle frequenti omissioni di parole funzione¹ con conseguente stile telegrafico (Fabbretti et al., 1997; Rondal, 1993; Brown, 1973). In uno studio volto a valutare le abilità lessicali e morfosintattiche in un gruppo di bambini con SD con un'età mentale di 30 mesi, Vicari e colleghi (2000a) riportano la presenza di competenze morfosintattiche deficitarie in compiti di produzione, comprensione e ripetizione di frasi. È interessante notare che in questi soggetti la performance lessicale correlava con quella grammaticale, suggerendo in tal modo la possibile presenza di un ritardo nell'acquisizione lessicale e grammaticale che tuttavia non prende le sembianze di uno sviluppo atipico.

Una questione interessante riguarda l'eventualità che il quadro linguistico appena delineato sia esclusivo della SD oppure sia un correlato necessario del ritardo mentale. Studi sull'acquisizione del linguaggio in altre popolazioni di individui con ritardo mentale di origine genetica come ad esempio la sindrome di Williams (SW) potrebbero essere utili per rispondere in parte a questa domanda. La sindrome di Williams, associata a microdelezione del cromosoma 7 q11.23 (Botta et al., 1999; Frangiskakis et al., 1996; Ewart et al., 1993), è caratterizzata da un marcato ritardo mentale e da un profilo cognitivo specifico (Atkinson et al., 2001; Bellugi et al., 2001; Vicari et al., 2001) consistente in problemi nell'elaborazione di informazioni visuo-spaziali ed eccessiva socialità ma con relativamente preservate capacità sul piano linguistico (Volterra e Bates, 1995). Nei bambini con sindrome di Williams lo sviluppo del linguaggio, seppur ritardato, può raggiungere in età adolescenziale un buon livello di maturazione almeno a livello lessicale e morfosintattico (Volterra et al., 2003). Persiste tuttavia una marcata difficoltà a livello pragmatico, sia nell'istaurare rapporti sociali (Laws and Bishop, 2004) che nel trarre inferenze durante l'ascolto di una storia (Sullivan et al., 2003). Vicari e colleghi (2002), confrontando le prestazioni linguistiche di un gruppo di bambini con SD con quelle di un gruppo di bambini con Sindrome di Williams e di un gruppo di bambini con normale sviluppo confrontabili per età mentale (in media circa 32 mesi), riportano a carico dei bambini con SD maggiori difficoltà rispetto al gruppo di controllo in compiti di produzione, comprensione e ripetizione di parole e frasi. Significativamente, la prestazione dei bambini con SW nei medesimi compiti non differiva da quella fornita dai bambini del gruppo di controllo.

¹ Le parole possono essere suddivise in due classi principali (cfr. Marini, 2001): parole contenuto, o parole di classe aperta, e parole funzione, definite anche parole di classe chiusa. Le parole contenuto vengono chiamate in questo modo perché veicolano un significato concettuale. Appartengono alla categoria delle parole contenuto i nomi, i verbi lessicali, gli aggettivi qualificativi e gli avverbi che terminano con il suffisso *-mente* (es., incredibilmente). Le parole funzione svolgono il ruolo funzionale di connettere tra loro le varie parole contenuto: pronomi, aggettivi non qualificativi, articoli, preposizioni, congiunzioni, verbi modali e ausiliari, etc. ...

Nel complesso, gli studi che hanno cercato di valutare la competenza linguistica e comunicativa di bambini con Sindrome di Down o Sindrome di Williams si sono tuttavia limitati a indagare unicamente gli aspetti microlinguistici, ovvero le modalità di elaborazione lessicale e sintattica del linguaggio. Nonostante il fatto che l'analisi microlinguistica non sia sufficiente a descrivere in modo completo le abilità comunicative di un dato gruppo di pazienti (Marini e Carlomagno, 2004), a conoscenza dell'autore mancano purtroppo studi di riferimento in cui siano state indagate nel contempo anche le abilità macrolinguistiche dei pazienti in questione, ovvero le loro competenze pragmatiche, testuali/discorsive e informative. L'atto comunicativo è in effetti un complesso processo di trasmissione di informazioni che si articola non tanto attraverso la semplice formulazione di enunciati, quanto attraverso la capacità di instaurare vincoli di coesione strutturale e di coerenza concettuale tra gli enunciati prodotti (Marini et al., 2005a; Marini et al., 2005b; Marini e Nocentini, 2003). Inoltre, i test standardizzati tradizionali presentano evidenti limitazioni nella valutazione delle competenze linguistiche dal momento che i criteri di somministrazione sono rigidi, suscitano scarsa motivazione e quindi fluttuante attenzione nei pazienti, e, soprattutto, non si ottengono campioni di linguaggio spontaneo abbastanza estesi da poter essere rappresentativi delle reali competenze linguistiche e comunicative dei soggetti considerati. Di conseguenza, solo una analisi che tenga conto di tutti gli aspetti della elaborazione del linguaggio può consentire di valutare contemporaneamente il funzionamento di processi cognitivi diversi come le abilità linguistiche del soggetto, la sua capacità di attingere alla propria memoria (tanto episodica che semantica), alle proprie risorse attentive e di comprendere e descrivere eventuali sfumature emotive essenziali allo svolgimento di una conversazione. L'analisi di strutture linguistiche complesse come quelle discorsive potrebbe quindi rivelarsi molto più adeguata delle normali valutazioni linguistiche di base per ottenere dati sulle effettive capacità di comunicazione verbale dei pazienti presi in considerazione. In un recente lavoro sperimentale (Marini et al., 2007b) in cui 20 soggetti con sviluppo linguistico e cognitivo nella norma, 10 soggetti con Sindrome di Down e 10 soggetti con Sindrome di Williams confrontabili per età mentale (7 anni di età mentale) sono stati sottoposti a un compito di valutazione linguistica standardizzata e a un compito di descrizione di figure in modo da elicitarne campioni di linguaggio relativamente estesi, la SD e la SW sembravano influenzare in modo molto diverso lo sviluppo comunicativo e linguistico dei soggetti in questione. In particolare, i pazienti con SW producevano descrizioni adeguate dal punto di vista microlinguistico (ovvero producevano frasi adeguate sia per la selezione delle parole utilizzate sia per la strutturazione morfosintattica e sintattica) ma carenti dal punto di vista informativo (nel complesso le informazioni veicolate erano insufficienti) e della coerenza globale (molti degli enunciati prodotti costituivano in realtà digressioni tangenziali o comunque non pertinenti rispetto al filo del discorso), suggerendo la presenza di un normale sviluppo delle competenze microlinguistiche ma marcati problemi nella gestione di alcuni aspetti della elaborazione macrolinguistica, relativi soprattutto alla pianificazione ed esecuzione dei concetti generali che formeranno il testo da descrivere. Al contrario, i pazienti con SD presentavano il quadro opposto, caratterizzato da marcati problemi a tutti i livelli della dimensione microelaborativa del linguaggio: produttività, elaborazione fonologica, semantico-lessicale e morfosintattica. Nonostante questi deficit microelaborativi, le loro produzioni erano caratterizzate da una certa capacità di organizzare le informazioni da veicolare in un tessuto concettualmente coerente. Questi dati suggeriscono, quindi, che le caratteristiche comu-

nicative e linguistiche dei pazienti con SD siano da ascrivere a caratteristiche specifiche della sindrome (es., le alterazioni genetiche e/o neurofisiologiche peculiari della sindrome di Down) piuttosto che a un generalizzato effetto del ritardo mentale.

Correlati cognitivi del ritardato sviluppo linguistico nella SD

A causa della massiccia interazione tra sviluppo linguistico, cognitivo e neurofisiologico, il ritardo nell'acquisizione del linguaggio osservato nella Sindrome di Down potrebbe dipendere da numerosi fattori. In effetti, il processo di acquisizione di una nuova parola richiede una serie di fasi elaborative per cui il soggetto deve essere in grado di decodificarne il pattern acustico, mantenerne l'informazione in un magazzino di memoria a breve termine, rafforzare la nuova traccia mnestica in modo da consolidarne il ricordo nella memoria a lungo termine e infine instaurare relazioni logico-concettuali tra i nodi semantici precedentemente instaurati e il nuovo nodo lessicale. Questo vuol dire che problemi di natura percettiva oppure una ridotta capacità della memoria di lavoro potrebbero minare il processo di acquisizione lessicale. In effetti, deficit percettivi potrebbero portare a risultati atipici nella costruzione dei modelli morfo-fonologici appropriati per la lingua cui il bambino è esposto e causare di riflesso un anomalo sviluppo morfosintattico con conseguente omissione di funtori monosillabici e clitici (Volterra et al., 2001).

La memoria di lavoro è probabilmente implicata nell'acquisizione di numerose abilità cognitive, incluso lo sviluppo del lessico (Baddeley et al., 1998). In effetti, la memoria di lavoro fonologica e lo sviluppo del linguaggio correlano sia in soggetti con SD (Laws, 2004; Laws e Gunn, 2003) che in bambini con normale sviluppo (Gathercole e Baddeley, 1993). Il concetto di memoria di lavoro si differenzia da quello più generico di memoria a breve termine nel senso che non si tratta di un magazzino passivo in cui le informazioni rimangono in attesa di essere incamerate nei sistemi di memoria a lungo termine o prodotte dai sistemi esecutivi. La memoria di lavoro si qualifica invece come un sistema in grado di immagazzinare per un breve lasso di tempo informazioni mediante loro attiva elaborazione. In altre parole, si tratta di un magazzino di capacità limitata che non si limita a trattenere per breve tempo le informazioni ma esegue operazioni mentali sui contenuti in esso presenti. La memoria di lavoro è formata da almeno tre componenti principali (Baddeley, 1986; Baddeley e Hitch, 1974), di cui due sono sistemi "periferici" (taccuino visuo-spaziale e circuito fonologico) e uno "centrale" (esecutivo centrale). Il taccuino visuo-spaziale consente di mantenere in memoria per un certo periodo di tempo informazioni relative all'aspetto, la conformazione e la posizione spaziale del percolato. Il circuito fonologico serve a mantenere in memoria informazioni di natura acustica relative a quanto appena udito dal soggetto. In particolare, questo sistema di memoria di lavoro fonologica sarebbe composto da un magazzino acustico a Breve Termine, in cui l'informazione articolatoria verrebbe mantenuta in modo passivo nella memoria a breve termine, e una componente attiva che attraverso il meccanismo della ripetizione articolatoria subvocalica (*rebarsal*) previene il decadimento della traccia mnestica corrispondente all'informazione linguistica nel magazzino fonologico. La presenza di un circuito fonologico spiega due effetti lessicali osservati in numerosi lavori sperimentali: l'effetto della lunghezza della parola e l'effetto di somiglianza fonologica. L'effetto della lunghezza della parola consiste nell'osservazione che lo span di memoria a breve termine è in genere maggiore per liste di parole corte anziché lunghe, dal momento

che la ripetizione articolatoria subvocalica di parole lunghe richiederebbe più tempo per essere completata rispetto a parole brevi (Baddeley e Hitch, 1974). Questa interessante interpretazione del fenomeno è confermata dall'osservazione che in effetti sia in adulti sani che in bambini con normale sviluppo lo span verbale correla con il livello di fluency articolatoria (Gathercole et al., 1994; Hulme e Mackenzie, 1992). Tuttavia, occorre anche notare che questa correlazione non è presente in bambini di età inferiore ai 7 anni (Gathercole 1998). L'effetto di somiglianza fonologica consiste nell'osservazione che il ricordo immediato di una serie di parole è reso più difficile se queste ultime sono fonologicamente simili e più facile se si tratta di parole fonologicamente diverse. Questo fatto potrebbe essere spiegato con l'ipotesi che parole acusticamente simili formerebbero nel magazzino fonologico tracce mnestiche meno nette di parole acusticamente diverse. Infine, l'esecutivo centrale sarebbe un sistema attenzionale di supervisione (SAS: Supervisory Attentional System; Norman e Shallice, 1980) a limitata capacità in grado di immagazzinare temporaneamente ed elaborare informazioni entrate nella memoria di lavoro attraverso modalità visive e/o uditive e che quindi coordinerebbe l'interazione tra le informazioni elaborate nei due sistemi periferici in modo da inviare ai sistemi di memoria a lungo termine informazioni coerenti di quanto percepito dal soggetto.

I pazienti con SD mostrano problemi tanto nella memoria di lavoro visuo-spaziale (Vicari e Carlesimo, 2006) quanto in quella fonologica. In effetti, lo span verbale a breve termine (di cifre o parole) è in genere estremamente ridotto (Jarrold et al., 2000; Jarrold e Baddeley, 1997). Non è tuttavia ancora chiaro se questa difficoltà nella memoria di lavoro fonologica sia da attribuire a un deficit nel meccanismo di ripetizione articolatoria subvocalica (*rehearsal* articolatorio), a un problema nel mantenimento della traccia mnestica nel magazzino acustico-fonologico, a problemi al livello dell'esecutivo centrale oppure a generici problemi di tipo lessicale dovuti, ad esempio, all'effetto esercitato a livello cognitivo da fattori come la frequenza di occorrenza di una parola (Vicari et al., 2004; Kanno e Ikeda, 2002; Jarrold et al., 2000, 1999; Jarrold e Baddeley, 1997; Hulme e Mackenzie, 1992). Ad esempio, Hulme e Mackenzie (1992), confrontando un gruppo di pazienti con SD con un gruppo con ritardo mentale di varia eziologia e un gruppo di bambini con normale sviluppo in una serie di tests volti a valutare lo span verbale per parole fonologicamente simili o diverse, lo span verbale per parole di lunghezza crescente e la velocità articolatoria dei soggetti in questione, notano per entrambi i gruppi di bambini con ritardo mentale uno span di memoria verbale inferiore rispetto ai soggetti di controllo caratterizzati da normale sviluppo cognitivo e intellettuale. Secondo gli autori, l'assenza di effetti di somiglianza fonologica e di lunghezza della parola come anche l'assenza di una significativa correlazione tra velocità articolatoria e dimensione dello span verbale (correlazione che invece era significativa nei soggetti di controllo), indicherebbe la presenza di un ridotto contributo del circuito fonologico allo span di memoria verbale a breve termine nel ritardo mentale: in altri termini, i bambini con ritardo mentale tenderebbero a non attuare la procedura di ripetizione articolatoria subvocalica delle sequenze verbali udite che, di conseguenza, decadrebbero rapidamente dal magazzino fonologico. Queste conclusioni sono state parzialmente messe alle strette da due studi (Kanno e Ikeda, 2002; Jarrold et al., 2000) in cui viene confermata la presenza di problemi nella memoria verbale a breve termine nei pazienti con SD rispetto a un gruppo di controllo costituito da bambini con normale sviluppo ma viene anche osservato un effetto della lunghezza delle parole e una assenza di significativa correlazione tra ampiezza dello

span verbale e velocità articolatoria con conseguente assenza di processi di *rebarsal* articolatorio in entrambi i gruppi (quindi anche nei bambini con sviluppo normale). Quest'ultimo dato solleva notevoli perplessità circa i meccanismi sottostanti l'effetto di lunghezza della parola nello span verbale di bambini con o senza ritardo mentale. La migliore memoria per stringhe di parole corte potrebbe non essere dovuta non tanto all'effetto di un meccanismo di *rebarsal* articolatorio quanto alla maggiore quantità di tempo necessaria all'esaminatore per pronunciare stringhe di parole lunghe rispetto alle parole corte (fatto, questo, che comporterebbe di conseguenza un decadimento della traccia mnestica dal magazzino fonologico). La possibilità che i deficit nella memoria a breve termine verbale nei bambini con SD siano collegati a un problema nel mantenimento delle tracce mnestiche nel magazzino fonologico appare avvalorata dalle loro difficoltà di analisi fonologico-uditiva (Chapman, 1995; Fowler, 1995). Recentemente, è stata avanzata la possibilità che il ridotto span verbale osservabile nei pazienti con sindrome di Down possa essere ascritto a un deficit al livello dell'esecutivo centrale (cfr. Vicari et al., 2004; 1995). Ad esempio, Vicari e colleghi (2004) in una serie di due esperimenti volti, rispettivamente, ad appurare se alla base del ridotto span verbale dei SD ci siano un deficitario meccanismo di *rebarsal* o effetti lessicali (es., frequenza), oppure un malfunzionamento del magazzino fonologico, riscontrano che ridotto span verbale dei bambini con SD non era dovuto né a un deficit nel funzionamento del magazzino fonologico, né a un deficitario meccanismo di *rebarsal*, né a un effetto lessicale come quello esercitato dalla frequenza delle parole in questione. Si noti che gli autori riscontrano l'assenza di una correlazione significativa tra span verbale e meccanismo di *rebarsal* anche nei bambini con normale sviluppo. In conclusione, Vicari e colleghi (2004) avanzano l'ipotesi di un deficit al livello dell'esecutivo centrale come ipotizzato in un precedente lavoro in cui si ipotizzava che le ridotte risorse del sistema esecutivo centrale fossero alla base della scarsa *performance* in compiti di memoria a breve termine visuo-spaziale e fonologica in bambini con Sindrome di Down (Vicari et al., 1995).

Un ultimo aspetto riguarda lo sviluppo e il funzionamento dei meccanismi di memoria a lungo termine (MLT) implicita ed esplicita nei bambini con SD (Vicari et al., 2000b). Nel complesso, questi ultimi mostrano problemi nella gestione della MLT esplicita sia verbale che spaziale mentre la loro MLT implicita è relativamente preservata (Pennington et al, 2003; Vicari e Carlesimo, 2002; Carlesimo et al., 1997). Ad esempio, confrontando le prestazioni di un gruppo di bambini con SD con quelle di un gruppo di bambini con ritardo mentale di varia eziologia e un gruppo di bambini con normale sviluppo di età mentale corrispondente in compiti di MLT esplicita, Carlesimo et al. (1997) riportano che la performance dei bambini con normale sviluppo era significativamente migliore di quella dei bambini con ritardo mentale di varia eziologia, la cui performance era, a loro volta, migliore di quella dei bambini con SD. D'altro canto, in un test di MLT implicita (*repetition priming*) i tre gruppi fornivano una performance simile.

Correlati neuroanatomici del ritardato sviluppo linguistico nella SD

È verosimile che il complesso profilo cognitivo caratteristico degli individui con SD sia il risultato di un anomalo sviluppo cerebrale. In effetti, tanto studi *post-mortem* quanto studi di neuroimmagine strutturale attestano la presenza di ridotto volume dei lobi frontali, ridotte dimensioni del giro temporale superiore (nel 35% dei casi) e ridotte dimensioni del tron-

co e del cervelletto in pazienti con sindrome di Down (Nadel, 1999, 2003; Pinter et al., 2001a; Aylward et al., 1997a; Raz et al., 1995; Becker et al., 1991; Wisniewski, 1990; Jernigan e Bellugi, 1990; Coyle et al., 1986; Blackwood e Corsellis, 1976; Benda, 1971; Crome et al., 1966).

A partire dall'adolescenza, le differenze tra bambini con SD e bambini con normale sviluppo diventano molto più marcate rispetto all'infanzia con riduzioni del volume del cervelletto, dei lobi frontali e dell'ippocampo. Horwitz e colleghi (1990), ad esempio, riscontrano la presenza di interazioni anomale tra i nuclei del talamo e i lobi temporali e occipitali. Similmente, in uno studio in cui viene analizzato il volume cerebrale di 6 bambini con Sindrome di Down, Jernigan e colleghi (1993) riscontrano un volume particolarmente ridotto nelle regioni frontali, temporali e cerebellari ma nella norma nelle regioni parietale e occipitale. In altri studi, il volume di altre strutture sottocorticali come i gangli della base è risultato nella norma in gruppi di adulti con SD (Aylward et al., 1997b; Raz et al., 1995). Kates e colleghi (2002) confrontano l'attivazione cerebrale di un gruppo di 12 bambini maschi con SD di 6 anni di età cronologica con quella in un gruppo di bambini con X-fragile, un gruppo con ritardo nello sviluppo del linguaggio e bambini con normale sviluppo di età corrispondente. I bambini con SD avevano volumi cerebrali inferiori rispetto a quelli degli altri gruppi, presentando inoltre una marcata riduzione nel volume dei lobi parietali e dei lobi temporali. In uno studio in cui è stato analizzato il volume cerebrale in 16 adolescenti con SD (età media 11,3), dopo la correzione per il volume cerebrale totale, è stato notato il ridotto volume dell'ippocampo bilaterale ma non dell'amigdala (Pinter et al., 2001a). Inoltre, Pinter e colleghi (2001b), confermano la presenza di ridotto volume cerebrale nei pazienti con SD confrontati con soggetti con normale sviluppo. Tuttavia, dopo aver effettuato una correzione per il volume generale, gli autori notano come alcune strutture cerebrali siano di dimensioni simili a quelle dei controlli ed, in alcuni casi, addirittura maggiori. Ad esempio, i lobi frontali dei soggetti con SD, che prima della correzione per il volume totale del cervello apparivano più piccoli rispetto a quelli dei controlli, dopo la correzione, avevano un volume paragonabile a quello dei controlli. Resta comunque la possibilità che un loro incompleto sviluppo possa spiegare molte delle carenze cognitive riportate in letteratura (memoria di lavoro fonologica e/o funzioni esecutive deficitarie). Inoltre, dopo la correzione per il volume totale della sostanza grigia del loro cervello, il volume della sostanza grigia delle strutture sottocorticali dei soggetti con SD appariva superiore a quello dei soggetti di controllo (cfr. Raz et al., 1995; Jernigan et al., 1993). L'anomalo volume delle strutture sottocorticali potrebbe riflettere i tempi diversi della maturazione di strutture corticali e sottocorticali nel cervello. I cervelli di individui con SD non presentano differenze volumetriche né anomalie neuropatologiche fino al sesto mese, periodo in cui i gangli della base hanno terminato la loro maturazione mentre la corteccia cerebrale invece è ancora in piena maturazione con i processi di arborizzazione dendritica, sinaptogenesi e mielinizzazione. Una spiegazione alternativa dell'anomala grandezza dei gangli della base nei pazienti con SD potrebbe essere dovuta a una insufficiente capacità di eliminare i neuroni e le sinapsi in eccesso. La mancata eliminazione delle cellule in eccesso potrebbe condurre allo sviluppo di gangli della base grandi ma non funzionali. Dopo la correzione per il volume totale, anche il volume dei lobi parietali è risultato essere maggiore nei pazienti con SD che nei controlli. Dal momento che i lobi parietali sono importanti per l'elaborazione visuo-spaziale (Jonides et al., 1993; Black e

Bernard, 1984; Piercy et al., 1960), questo risultato è compatibile con il profilo neuropsicologico dei pazienti con SD in cui sono evidenti deficit prevalentemente nel dominio linguistico (inclusa la memoria a breve termine verbale) con relativo risparmio delle competenze visuo-spaziali, inclusa la memoria a breve termine visuo-spaziale (Vicari et al., 2005; Jarrold et al., 1999; Wang e Bellugi, 1994; Silverstein et al., 1982). Dopo la correzione per il volume totale, anche il volume dei lobi temporali nei pazienti con SD era maggiore rispetto a quello riscontrato nei soggetti di controllo. In particolare, nei lobi temporali dei pazienti con SD il volume della sostanza bianca era maggiore che nei controlli con l'unica significativa eccezione del Giro Temporale Superiore (GTS) in cui il volume della sostanza bianca era inferiore rispetto a quella presente nei controlli. Visto l'importantissimo ruolo svolto dal GTS bilaterale nella percezione acustica e dal GTS dell'emisfero sinistro, in particolare, per la codifica acustica e fonologica delle parole (Hickok e Poeppel, 2004), è plausibile ipotizzare che un anomalo sviluppo di queste strutture delle lobo temporale possa essere collegato alle difficoltà nell'acquisizione linguistica riscontrate nei pazienti con SD. Un ultimo dato interessante deriva dalla presenza di un volume cerebellare nel complesso sproporzionatamente ridotto nei pazienti con SD. L'ipoplasi cerebellare può essere alla base delle difficoltà di coordinazione motoria, dell'ipotonia e delle difficoltà articolatorie osservate in molti bambini con SD. Pazienti con lesioni cerebellari possono presentare deficit non solo di natura motoria ma anche nelle funzioni esecutive, nella fluenza verbale e in alcune specifiche elaborazioni linguistiche (es., elaborazione di materiale morfosintattico) (Marini et al., 2007; Schmahmann e Sherman, 1998; Ackermann et al., 1998; Desmond e Fiez, 1998; Silveri et al., 1994).

Occorre tuttavia cautela nel correlare ridotti volumi cerebrali con specifici deficit cognitivi. Si prenda ad esempio in considerazione il volume dei lobi frontali. Il loro ridotto volume è stato tradizionalmente associato ad alcuni deficit cognitivi tipici degli individui con SD (Jernigan et al., 1993; Benda, 1969): deficit esecutivi (es., tendenza alla perseverazione) e deficit attentivi. Tuttavia, il volume dei lobi frontali nella SD non è sempre ridotto rispetto ai controlli (Pinter et al., 2001b; Schapiro et al., 1992, 1989, 1987; Risberg, 1980). Inoltre, l'attività metabolica nei lobi frontali non è necessariamente diversa rispetto a quella presente nei lobi frontali in bambini con normale sviluppo nell'esecuzione dei medesimi compiti (Schapiro et al. 1999; 1992). Ad esempio, in uno studio PET Schapiro e colleghi (1999) misurano l'attività metabolica dei lobi frontali in un gruppo di 10 soggetti con SD e 20 soggetti di controllo con 28 anni di età mentale durante l'esecuzione del Wisconsin Card Sorting Test (WCST) e di un compito di controllo in cui venivano controllati gli effetti fisiologici del test non collegati direttamente al compito cognitivo del WCST (stimolazione visiva / eye scanning / button pushing). In soggetti normali durante l'esecuzione del WCST si registra un aumento dell'attività metabolica nella corteccia prefrontale (Berman et al., 1995). Nel complesso, nonostante il fatto che la performance comportamentale dei soggetti con SD fosse significativamente inferiore a quella dei controlli, l'aumento di attivazione della corteccia prefrontale durante l'esecuzione del WCST era simile in entrambi i gruppi. Naturalmente, è possibile ipotizzare che l'attivazione prefrontale nei soggetti con SD non sia collegata alla performance al WCST ma potrebbe semplicemente riflettere la messa in atto di diverse strategie cognitive impiegate durante il compito oppure una caratteristica strutturale del compito come lo sforzo cognitivo da esso richiesto (es., il ricorso alla memoria di lavoro [Furey et al., 1997]).

Conclusioni

La SD è caratterizzata da un complesso profilo neuropsicologico con alcune funzioni cognitive maggiormente deficitarie di altre (Vicari, 2006). Ad esempio, il linguaggio, la memoria di lavoro verbale e la memoria a lungo termine esplicita sono particolarmente deficitarie mentre la memoria di lavoro visuo-spaziale e la memoria a lungo termine implicita sono relativamente risparmiate. È importante sottolineare che i soggetti con SD non presentano un quadro cognitivo statico, ma dinamico. In effetti i profili neuropsicologici (ma anche neurofisiologici) cambiano anche notevolmente nella SD dall'infanzia all'adolescenza.

Le caratteristiche neuropsicologiche della SD sono espressione di una anomala maturazione cerebrale: ridotto volume di aree frontali, temporali e cerebellari; regioni parietali e occipitali come anche strutture sottocorticali (es., gangli della base) più grandi della norma. Le deficitarie performances dei bambini con SD in test linguistici potrebbero essere parzialmente connesse alla non completa maturazione delle strutture fronto-cerebellari implicate nell'elaborazione articolatoria, nella memoria di lavoro e nell'organizzazione morfo-sintattica (Fabbro et al., 2002). Similmente, le ridotte competenze nella MLT esplicita potrebbero essere collegate a disfunzioni dei lobi temporali (specialmente della regione ippocampale) (Pennington et al., 2003). In relazione alla MLT implicita, sia dati neuropsicologici (Molinari et al., 1997) che dati di neuroimaging (van der Graaf et al., 2004) attribuiscono un ruolo critico ai gangli della base e al cervelletto nell'apprendimento implicito di abilità visuo-motorie. In effetti, il cervello di bambini con SD presenta ipoplasia cerebellare con normale morfologia dei gangli della base (Jernigan et al., 1993). Infine, il ridotto volume cerebellare può essere una delle cause alla base delle difficoltà di coordinazione motoria, dell'ipotonia muscolare e, conseguentemente, delle difficoltà articolatorie riscontrate nei pazienti con SD.

Bibliografia

- Ackermann, H., Wildgruber, D., Daum, I., & Grodd, W. (1998). Does the cerebellum contribute to cognitive aspects of speech production? A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study in humans. *Neuroscience Letters*, 247, 187-190.
- Atkinson, J., Shirley, L., Braddick, O., Nokes, L., Mason, A., & Braddick, F. (2001). Visual and visuospatial development in young children with Williams syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43, 330-337.
- Aylward, E.H., Habbak, R., Warren, A.C., Pulsifer, M.B., Barta, P.E., Jerram, M., & Pearson, G.D. (1997a). Cerebellar volume in adults with Down syndrome. *Archives of Neurology*, 54, 209-212.
- Aylward, E.H., Li, Q., Habbak, Q.R., Warren, A., Pulsifer, M.B., Barta, P.E., Jerram, M., & Pearson, G. (1997b). Basal ganglia volume in adults with Down syndrome. *Psychiatry Research*, 74, 73-82.
- Backer, L.E., Armstrong, D.L., & Chan, F. (1986). Dendritic atrophy in children with Down's syndrome. *Annals of neurology*, 20, 520-526.
- Baddeley, A.D., Gathercole, S.E., & Papagno, C. (1998). The phonological loop as a language learning device. *Psychological Review*, 105, 158-173.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. New York: Oxford University Press.
- Baddeley, A.D., & Hitch, G. (1974). Working Memory. In G.H. Bower (a cura di), *The psychology of learning and motivation* (pp. 47-90), Vol. 8. New York: Academic Press.
- Bar-Peled, O., Israeli, M., Ben-Hur, H., Hoskins, I., Groner, Y.E., & Biegon, A. (1991). Developmental patterns of muscarinic receptors in normal and Down's syndrome fetal brain – an autoradiographic study. *Neuroscience letters*, 133, 154-158.

- Bates, E., & Goodman, J. (1997). On the inseparability of grammar and the lexicon: evidence from acquisition, aphasia and real-time processing. *Language and Cognitive Processes*, 12 (5/6), 507-586.
- Becker, L., Mito, T., Takashima, S., & Onodera, K. (1991). Growth and development of the brain in Down's syndrome. In C. Epstein (a cura di) *The morphogenesis of Down's syndrome* (pp. 133-152). New York: Wiley-Liss.
- Bellugi, U., Koremberg, J.R., & Klima, E.S. (2001). Williams syndrome: an exploration of neurocognitive and genetic features. *Clinical Neuroscience Research*, 1, 217-29.
- Benda, C.E. (1969). *Down's syndrome* (pp. 139-165), 2nd. Ed. New York: Grune and Stratton.
- Benda, C.E. (1971). Mongolism. In J. Minckler (Ed.), *Pathology of the nervous system* (Vol. 2, p. 1867). New York: McGraw-Hill.
- Berglund, E., Erikson, M., & Johansson, I. (2001). Parental reports of spoken language skills in children with Down syndrome. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 44 (1), 179-191.
- Berman, K.F., Ostrem, J.L., Randolph, C. et al. (1995). Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a Positron Emission Tomography Study. *Neuropsychologia*, 33, 1027-1046.
- Black, F.W., & Bernard, B.A. (1984). Constructional apraxia as a function of lesion locus and size in patients with focal brain damage. *Cortex*, 20, 111-120.
- Blackwood, W., & Corsellis, J.A.N. (1976). *Greenfield's neuropathology* (pp. 420-421). Chicago: Year Book Medical.
- Bleile, K., & Schwartz, I. (1984). Three perspectives on the speech of children with Down's syndrome. *Journal of Communication Disorders*, 17, 87-94.
- Botta, A., Sanguuolo, F., Calza, L., Giardino, L., Potenza, S., & Novelli, G. (1999). Expression analysis and protein localization of the human HPC-1/syntaxin 1A, a gene deleted in Williams syndrome. *Genomics*, 15, 525-528.
- Brooksbank, B.W., Walker, D., Balazs, R., & Jorgensen, O.S. (1989). Neuronal maturation in the frontal brain in Down syndrome. *Early human Development*, 18, 237-246.
- Brown, R. (1973). *A first language*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Brown, J.K., Johnson, M.H., Paterson, S.G., Gilmore, R., Longhi, E., & Karmiloff-Smith, A. (2003). Spatial representation and attention deficit in toddlers with Williams Syndrome and Down Syndrome. *Neuropsychologia*, 41, 1037-1046.
- Carlesimo, G.A., Marotta, L., & Vicari, S. (1997). Long-term memory in mental retardation: evidence for a specific impairment in subjects with Down's Syndrome. *Neuropsychology*, 35, 71-79.
- Chapman, R. (1995). Language development in children and adolescents with Down's syndrome. In P. Flechter & B. McWhinney (Eds.), *The Handbook of Child Language* (pp. 641-663). Oxford: Blackwell.
- Cicchetti, D., & Beeghley, M. (1990). An organizational approach to the study of Down's syndrome: Contributions to an integrative theory of development. In D. Cicchetti & M. Beeghley (Eds.), *Children with Down's syndrome: A developmental perspective* (pp. 29-62). New York: Cambridge University Press.
- Coyle, J.T., Oster-Granite, M.L., & Gearhart, J.D. (1986). The neurobiologic consequences of Down syndrome. *Brain Research Bulletin*, 16, 773-787.
- Crome, L., Cowie, V., & Slater, E. (1966). A statistical note on cerebellar and brain-stem weight in Mongolism. *Journal of Mental Deficiency*, 10, 69-72.
- Cunningham, C., & MacArthur, K. (1981). Hearing loss and treatment in young Down's syndrome children. *Child Care, Health, and Development*, 7, 357-374.
- Dahle, A.J., & McCollister, F.P. (1986). Hearing and otologic disorders in children with Down syndrome. *American Journal of Mental Deficiency*, 90, 636-642.
- Desmond, J.E., & Fiez, J.A. (1998). Neuroimaging studies of the cerebellum: Language, learning and memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 355-362.
- Eilers, R., Bull, D., Oller, D., & Lewis, D. (1985). The discrimination of rapid spectral speech cues by Down's syndrome and normally developing infants. In S. Harel & N. Anastasiow (Eds.), *The At-risk Infant. Psycho/Social/Medical Aspects* (pp. 115-132). Baltimore, MD: Brookes.

- Elliott, D., Weeks, D.J., & Chua, R. (1994). Anomalous cerebral lateralization and Down syndrome. *Brain and Cognition*, 26, 191-195.
- Ewart, A.K., Morris, C.A., Atkinson, D., Weishan, J., Sternes, K., Spallone, P., Stock, A.D., Leppert, M., & Keating, M.T. (1993). Hemizyosity at the elastin gene locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature Genetics*, 5, 11-16.
- Fabbretti, D., Pizzuto, E., Vicari, S., & Volterra, V. (1997). A story description task in children with Down syndrome: lexical and morphosyntactic abilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 41, 165-179.
- Florez, J., Del Arco, C., Gonzalez, A., Pascual, J., & Pazos, A. (1990). Autoradiographic studies of neurotransmitter receptors in the brain of newborn infants with Down's syndrome. *American Journal of Medical Genetics Supplement*, 7, 301-305.
- Fowler, A.E. (1995). Language variability in persons with Down syndrome. In L. Nadel & D. Rosenthal (Eds.), *Down Syndrome: Living and Learning in the Community*. New York: Wiley-Liss.
- Frangiskakis, J.M., Ewart, A.K., Morris, C.A., Mervis, C.B., Bertrand, J., Robinson, B.F., et al. (1996). LIM-Kinase-1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell*, 86, 59-69.
- Furey, M., Pietrini, P., Haxby, J.V. et al. (1999). Cholinergic stimulation alters performance and task-specific regional cerebral blood flow during working memory. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 94, 6512-6516.
- Gathercole, S., & Baddeley, A. (1993). *Working memory and language*. Hove (UK): Lawrence Erlbaum.
- Gathercole, S.E., Willis, C., Baddeley, ??, & Emslie, H. (1994). The children's test of Non-word repetition: A test of phonological memory. *Memory*, 2, 103-127.
- Gathercole SE. (1998). The development of memory. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39 (1), 3-27.
- Gibson, D. (1973). Karyotype variation and behavior in Down's syndrome: methodological review. *American Journal of Mental Deficiency*, 78, 128-133.
- Gibson, D. (1978). *Down's Syndrome: The Psychology of Mongolism*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Hartley, X.Y. (1981). Lateralization of speech stimuli in young Down's syndrome children. *Cortex*, 17, 241-248.
- Hartley, X.Y. (1982). Receptive language processing of Down's syndrome children. *Journal of Mental Deficiency Research*, 26, 263-268.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92, 67-99.
- Hill Karrer, J., Karrer, R., Bloom, D., Chaney, L., & Davis, R. (1998). Event-related brain potentials during an extended visual recognition memory task depict delayed development of cerebral inhibitory processes among 6-month-old infants with Down syndrome. *International Journal of Psychophysiology*, 29, 167-200.
- Horwitz, B., Schapiro, M.B., Grady, C.L., & Rapoport, S.I. (1990). Cerebral metabolic pattern in young adult Down's syndrome subjects: Altered intercorrelations between regional rates of glucose utilization. *Journal of Mental Deficiency Research*, 34, 237-252.
- Hulme, C., & Mackenzie, S. (1992). *Working Memory and Severe Learning Difficulties*. Hove (UK): Lawrence Erlbaum.
- Jarrold, C., & Baddeley, A. D. (1997). Short-term memory for verbal and visuo-spatial information in Down's syndrome. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1, 101-122
- Jarrold, C., Baddeley, A.D., & Hewes, A.K. (1999). Genetically dissociated components of working memory: evidence from Down and Williams syndrome. *Neuropsychology*, 37, 637-651.
- Jarrold, C., Baddeley, A.D., & Hewes, A.K. (2000). Verbal short-term memory deficits in Down syndrome: a consequence of problems in rehearsal? *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 233-244.
- Jernigan, T.L., & Bellugi, U. (1990). Anomalous brain morphology on magnetic resonance images in Williams syndrome and Down syndrome. *Archives of neurology*, 47, 529-533.
- Jernigan, T.L., Bellugi, U., Sowell, E., Doherty, S., & Hesselink, R. (1993). Cerebral morphologic distinctions between WS and DS. *Archives of neurology*, 50, 186-191.

- Jiang, Z.D., Wu, Y.Y., & Liu, X.Y. (1990). Early development of brainstem auditory evoked potentials in Down's syndrome. *Early Human Development*, *23*, 41-51.
- Jonides, J., Smith, E.E., Koeppel, R.A., Awh, E., Minoshima, S., & Mintun, M.A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, *363*, 623-625.
- Kanno, K., & Ikeda, Y. (2002). Word-length effect in verbal short-term memory in individuals with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *46*, 613-618.
- Kates, W.R., Folley, B.S., Lanham, D.C., Capone, G.T., & Kaufmann, W.E. (2002). Cerebral growth in Fragile X syndrome: Review and comparison with Down syndrome. *Microscopy Research and Technique*, *57*, 159-167.
- Koo, B.K.K., Blaser, S., Harwood-Nash, D., Becker, L., & Murphy, E.G. (1992). Magnetic resonance imaging evaluation of delayed myelination in Down syndrome: A case report and review of the literature. *Journal of child neurology*, *7*, 417-421.
- Laws, G. (2004). Contributions of phonological memory, language comprehension and hearing to the expressive language of adolescents and young adults with Down syndrome. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45*, 1-11.
- Laws, G., & Bishop, D.V.M. (2004). Pragmatic language impairment and social deficits in Williams syndrome: a comparison with Down's syndrome and specific language impairment. *International Journal of Language and Communication Disorders*, *39*, 45-64.
- Laws, G., & Gunn, D. (2003). Phonological memory as a predictor of language comprehension in Down syndrome: a five-year follow-up study. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *44*, 1-11.
- Lomonte, V. (1995). *Acquisition de l'ordre des mots chez l'enfant trisomique 21*. Unpublished master's thesis, University of Liège, Belgium. In J.A. Rondal & S. Edwards (Eds.), *Language in Mental Retardation* (1997). London: Whurr Publishers Ltd.
- Marchman, V., & Bates, E. (1994). Continuity in lexical and morphological development: a test of the critical mass hypothesis. *Journal of Child Language*, *21*, 339-366.
- Marini, A. (2001). *Elementi di psicolinguistica generale*. Milano: Springer Verlag.
- Marini, A., & Nocentini, U. (2003). *Contributi emisferici destri ai processi di comunicazione verbale*. Milano: Springer Verlag.
- Marini, A., & Carlomagno, S. (2004). *Analisi del discorso e patologia del linguaggio*. Milano: Springer Verlag.
- Marini, A., Boewe, A., Caltagirone, C., & Carlomagno, S. (2005a). Assessment of age-related differences in the processing of textual descriptions. *Journal of Psycholinguistic Research*, *34* (5), 439-463.
- Marini, A., Carlomagno, S., Caltagirone, C., & Nocentini, U. (2005b). The role played by the right hemisphere in the organization of complex textual structures. *Brain and Language*, *93* (1), 46-54.
- Marini, A., Lorusso, M.L., D'Angelo, G., Civati, F., Turconi, A.C., Fabbro, F., & Bresolin, N. (2007a). Evaluation of narrative abilities in patients suffering from Duchenne Muscular Dystrophy. *Brain and Language*, *102* (1), 1-12.
- Marini, A. (2007b). Comunicazione verbale nella Sindrome di Down. Presentazione nelle Giornate di neuropsicologia dell'età evolutiva. Bressanone (BZ), 18 gennaio 2007.
- Melyn, M., & White, D. (1973). Mental and developmental milestones of non-institutionalized Down's syndrome children. *Pediatrics*, *52*, 542-545.
- Molinari, M., Leggio, M.G., Solida, A., Ciorra, R., Misciagna, S., & Silveri, M. (1997). Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain*, *120*, 1753-1762.
- Nadel, L. (1999). Down syndrome in cognitive perspective. In H. Tager-Flusberg (Ed.), *Neurodevelopmental disorders* (pp. 197-221). Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
- Nadel, L. (2003). Down's syndrome: a genetic disorder in biobehavioral perspective. *Genes, Brain and Behavior*, *2*, 156-166.
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1980). Attention to action: willed and automatic control of behaviour. Center for human information processing report No. 99. University of California Press: Berkley.
- Oliver, B., & Buckley, S. (1994). The language development of children with Down's syndrome: First words to two-word phrases. *Down's Syndrome*, *2*, 71-75.
- Pennington, B.F., Moon, J., Edgin, J., Stedron, J., & Nadel, L. (2003). The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction. *Child Development*, *74*, 75-93.

- Piercy, M., Hecaen, H., & Ajuriaguerra, J. (1960). Constructional apraxia associated with unilateral cerebral lesions: left and right sided cases compared. *Brain*, *83*, 225-242.
- Pinter, J.D., Eliez, S., Schmitt, J.E., Capone, G.T., & Reiss, A.L. (2001a). Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study. *The American Journal of Psychiatry*, *158*, 1659-1665.
- Pinter, J.D., Brown, W.E., Eliez, S., Schmitt, J.E., Capone, G.T., & Reiss, A.L. (2001b). Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: A high-resolution MRI study. *Neurology*, *56*, 972-974.
- Pipe, M.E. (1988). Atypical laterality and retardation. *Psychological Bulletin*, *104*, 343-349.
- Raz, N., Torres, I.J., Briggs, S.D., Spencer, W.D., Thornton, A.E., Loken, W.J., Gunning, F.M., McQuain, J.D., Driesen, N.R., & Acker, J.D. (1995). Selective neuroanatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. *Neurology*, *45*, 356-366.
- Risberg, J. (1980). Regional cerebral blood flow measurements by ^{133}Xe -inhalation: Methodology and applications in neuropsychology and psychiatry. *Brain and language*, *9*, 9-34.
- Rondal, J.A. (1993). Exceptional cases of language development in mental retardation: the relative autonomy of language as a cognitive system. In H. Tager-Flusberg (Ed.), *Constraints on Language Acquisition: Studies of Atypical Children* (pp. 155-174). NJ: Erlbaum Hillsdale.
- Rosin, M., Swift, E., Bless, G., & Vetter, D. (1988). Communication profiles of adolescents with Down's syndrome. *Journal of Childhood Communication Disorders*, *12*, 49-64.
- Rutter, T., & Buckley, S. (1994). The acquisition of grammatical morphemes in children with Down's syndrome. *Down's Syndrome*, *2*, 76-82.
- Schapiro, M.B., Haxby, J.V., & Grady, C.L. et al. (1987). Decline in cerebral glucose utilisation and cognitive function with aging in Down's syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *50*, 766-774.
- Schapiro, M.B., Berman, K.F., Friedland, R.P., Weinberger, D.R., & Rapoport, S.I. (1989). Regional cerebral blood flow is not decreased in young adults with Down's syndrome. *Brain Dysfunct*, *2*, 310-315.
- Schapiro, M.B., Haxby, J.V., & Grady, C.L. (1992). Nature of mental retardation and dementia in Down syndrome: Study with PET, CT, and neuropsychology. *Neurobiology of aging*, *13*, 723-734.
- Schapiro, M.B., Berman, K.F., Alexander, G.E., Weinberger, D.E., & Rapoport, S.I. (1999). Regional Cerebral Blood Flow in Down Syndrome Adults during the Wisconsin Card Sorting Test: Exploring Cognitive Activation in the Context of Poor Performance. *Biological Psychiatry*, *45*, 1190-196.
- Schmahmann, J.D., & Sherman, J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, *121* (4), 561-579.
- Sedey, A., Miolo, G., Murray-Branch, J., & Miller, J. (1992). Hearing status and language development in children with Down Syndrome. In P. Fletcher & B. MacWhinney (Eds.), *The Handbook of Child Language*, 1995. Oxford England: Blackwell Publishers, Ltd.
- Sigman, M. (1999). Developmental deficits in children with Down syndrome. In H. Tager-Flusberg (Ed.) *Neurodevelopmental disorders* (pp. 179-195). Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
- Silveri, M.C., Leggio, M.G., & Molinari, M. (1994). The cerebellum contributes to linguistic production: A case of agrammatic speech following a right cerebellar lesion. *Neurology*, *44*, 2047-2050.
- Silverstein, A.B., Legutki, G., Friedman, S.L., & Takayama, D.L. (1982). Performance of Down syndrome individuals on the Stanford-Binet Intelligence Scale. *American Journal of Mental Deficiency*, *86*, 548-551.
- Smith, B., & Stoel-Gammon, C. (1983). A longitudinal study of the development of stop consonant production in Down's syndrome children. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, *48*, 114-118.
- Stoel-Gammon, C. (1981). Speech development of infants and children with Down's syndrome. In J. Darby (Ed.), *Speech evaluation in medicine* (pp. 341-360). New York: Grune and Stratton.
- Sullivan, K., Winner, E., Tager-Flusberg, H. (2003). Can adolescents with Williams syndrome tell the difference between lies and jokes? *Developmental Neuropsychology*, *23* (1-2), 85-103.
- Thordardottir, E.T., Chapman, R.S., & Wagner, L. (2002). Complex sentence production by adolescents with Down syndrome. *Applied Psycholinguistics*, *23*, 163-183.

- Van Der Graaf, F.H., De Jong, B.M., Maguire, R.P., Meiners, L.C., & Leenders, K.L. (2004). Cerebral activation related to skills practice in a double serial reaction time task: striatal involvement in random-order sequence learning. *Cognitive Brain Research*, *20*, 120-131.
- Vicari, S., Carlesimo, G.A., & Caltagirone, C. (1995). Short-term memory in persons with intellectual disabilities and Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *39*, 532-537.
- Vicari, S., Caselli, M. C., & Tonucci, F. (2000a). Early language development in Italian children with Down syndrome: asynchrony of lexical and morphosyntactic abilities. *Neuropsychologia*, *38*, 634-644.
- Vicari, S., Bellocci, S., & Carlesimo, G.A. (2000b). Implicit and explicit memory: a functional dissociation in persons with Down syndrome. *Neuropsychologia*, *38*, 240-251.
- Vicari, S., Bellucci, S., & Carlesimo, G.A. (2001). Procedural learning deficit in children with Williams syndrome. *Neuropsychologia*, *39*, 240-251.
- Vicari, S., Caselli, M.C., Gagliardi, C., Tonucci, F., & Volterra, V. (2002). Language acquisition in special populations: a comparison between Down and Williams syndromes. *Neuropsychologia*, *40*, 2461-2470.
- Vicari, S., & Carlesimo, G.A. (2002). Children with intellectual disabilities. In A. Baddeley, B. Wilson & M. Kopelman (Eds.), *Handbook of Memory Disorders* (pp. 501-518). John Wiley & Sons, Ltd.
- Vicari, S., Marotta, L., & Carlesimo, G.A. (2004). Verbal short-term memory in Down's syndrome: an articulatory loop deficit?. *Journal of Intellectual Disability Research*, *48*, 80-92.
- Vicari, S., Bellucci, S., & Carlesimo, G.A. (2005). Visual and spatial long-term memory: differential pattern of impairments in Williams and Down syndromes. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *47*, 305-311.
- Vicari, S. (2006). Motor Development and Neuropsychological Patterns in Persons with Down Syndrome. *Behavior Genetics*, *36* (3), 355-364.
- Vicari, S., & Carlesimo, G.A. (2006). Short-Term Memory Deficits Are Not Uniform in Down and Williams Syndromes. *Neuropsychological Review*, *16*, 87-94.
- Volterra, V., & Bates, E. (1995). L'acquisizione del linguaggio in condizioni normali e patologiche. In G. Sabbadini (a cura di), *Manuale di Neuropsicologia dell'Età Evolutiva* (pp. 183-203). Bologna: Zanichelli.
- Volterra, V., Capirci, O., & Caselli, M.C. (2001). What atypical populations can reveal about language development: the contrast between deafness and Williams syndrome. *Language and Cognitive Processes*, *16*, 219-239.
- Volterra, V., Caselli, M.C., Capirci, O., Tonucci, F., & Vicari, S. (2003). Early linguistic abilities of Italian children with Williams syndrome. *Developmental Neuropsychology*, *23*, 33-58.
- Wang, P.P., & Bellugi, U. (1994). Evidence from two genetic syndromes for dissociation between verbal and visual-spatial short-term memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*, 317-322.
- Weeks, D.J., Chua, R., Weinberg, H., Elliott, D., & Cheyne, D. (2002). A preliminary study using magnetoencephalography to examine brain function in Down's syndrome. *Journal of Human Movement Studies*, *42*, 1-18.
- Whiteman, B.C., Simpson, G.B., & Compton, W.C. (1986). Relationship of otitis media and language impairment in adolescents with Down syndrome. *Mental Retardation*, *25*, 281-286
- Wisniewski, K. (1990). Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth and cortical digenesis. *American Journal of Medical Genetics Supplement*, *7*, 274-281.