



Università degli Studi di Catania
Dottorato di Ricerca in Medicina Neurovegetativa
Coordinatore: prof. M. Zappia

dott.ssa Sonya Maria Maugeri

Impulsività e Sindrome di Down

Tutor: prof.ssa Concetta De Pasquale

INTRODUZIONE

La sindrome di Down è la più comune causa di ritardo mentale geneticamente determinato [Moser, 1985]. All'interno della sindrome deficit nell'apprendimento, nella memoria e nel linguaggio sono associati ad una generale disfunzione cognitiva. La memoria verbale, morfo-sintattica a breve termine e la memoria esplicita a lungo termine sono generalmente più compromesse, mentre la memoria visuo-spaziale a breve termine, l'apprendimento associativo e la memoria implicita a lungo termine sono più conservate [Lott and Dierssen, 2010; Gardiner et al., 2010]. Comunque, è presente una grande variabilità fenotipica tra individui affetti da sindrome di Down, che è verosimilmente il risultato di variazioni genetiche ed epigenetiche, fattori ambientali ed eventi stocastici. I soggetti affetti da sindrome di Down hanno un ridotto volume cerebrale, con volumi sproporzionatamente minori a livello delle aree frontali e temporali e del cervelletto. I nuclei lenticolari e la sostanza grigia parietale posteriore e occipitale sono relativamente conservati. Per ragioni sconosciute, il giro ippocampale appare di volume maggiore nei soggetti Down che nella popolazione generale [Gardiner et al., 2010].

Contrariamente a quanto i luoghi comuni portano a pensare — nell'immaginario collettivo i soggetti con sindrome di Down sono generalmente considerati di indole docile e spesso in passato i dati di letteratura erano tesi a

confermare tale teoria—, questi soggetti mettono frequentemente in atto comportamenti che possono essere particolarmente problematici per i familiari e per i caregivers, nonché per le figure professionali che lavorano con loro [Feeley and Jones, 2006; Gardiner et al., 2010]. I soggetti Down infatti sono spesso stati descritti con personalità gradevoli, in accordo ad uno stereotipo positivo della sindrome di Down. I soggetti giovani sono spesso descritti con un'affettività primariamente positiva e con un comportamento generalmente prevedibile, sebbene più passivi e ostinati rispetto a soggetti sani. In studi separati Waldrop e Halverson *et al*, hanno trovato evidenze di possibili contributi congeniti in differenze individuali nel controllo degli impulsi.

Complessi disturbi cognitivi e comportamentali possono associarsi alla sindrome di Down, contribuendo alla variabilità all'interno della sindrome, variabilità frequentemente osservata nei disturbi neurologici genetici [Hodapp and Dykens, 2001]. Nonostante esista un'ampia letteratura riguardo i disturbi comportamentali nelle sindromi geneticamente determinate, attualmente esistono comunque pochi dati riguardo i fenotipi neurocomportamentali di soggetti affetti da sindrome di Down, che solo nell'ultimo decennio hanno iniziato ad essere delineati in maniera sistematica, con particolare riferimento ai disturbi dello spettro autistico [Clark and Wilson, 2003; Capone et al., 2005; Edgin et al., 2010; Kawa and Pisula, 2010].

In un primo studio Capone et al. [2005] hanno identificato diversi pattern di disturbi comportamentali, mediante l'uso della Aberrant Behavior Checklist (ABC) [Aman et al., 1985a], differenziando soggetti con disturbi dello spettro autistico da quelli con stereotipie o con gravi problemi comportamentali. Tra questi, i soggetti con disturbi dello spettro autistico avevano i punteggi più alti alla ABC, in particolare rispetto a stereotipie e ritiro sociale. Variabili demografiche, quali sesso ed età contribuiscono solo parzialmente a questi profili caratteristici. Inoltre, i comportamenti anomali e il funzionamento cognitivo si esprimono in maniera inversa all'interno di uno spettro di gravità nei sottogruppi dello spettro autistico (nello specifico, autismo, disturbo pervasivo dello sviluppo e disturbo disintegrativo dell'infanzia).

Questi rilievi supportano l'idea che i disturbi dello spettro autistico, le stereotipie e probabilmente altri disturbi comportamentali atipici rappresentano distinti fenotipi neurocomportamentali all'interno della sindrome di Down, che potrebbero essere distinti l'uno dall'altro attraverso le disfunzioni cognitivo-comportamentali di uno specifico profilo.

Questo studio si propone di analizzare il comportamento impulsivo nella sindrome di Down, attraverso l'uso della Disruptive Behavior Rating Scale, ed esaminando specifici item all'interno della scala, studiando anche la relazione tra

tali disturbi e il funzionamento cognitivo.

La descrizione di specifici problemi comportamentali all'interno della sindrome di Down assume uno specifico significato clinico nella pianificazione e nella verifica della efficacia degli interventi terapeutici, così come nella caratterizzazione di basi neurobiologiche dell'impulsività nei soggetti affetti sindrome di Down, che può in tal modo essere distinta dall'impulsività associata ad altre sindromi geneticamente determinate, come la sindrome dell'X fragile [Kates et al., 2002; Kaufmann et al., 2003; Di Nuovo and Buono, 2011].

SOGGETTI

Il presente studio analizza i parametri cognitivi e comportamentali di 68 soggetti affetti da sindrome di Down. Questi soggetti sono stati reclutati all'interno di un Istituto Psico-Pedagogico e di due comunità terapeutiche, tra il 2007 e il 2010. Per tutti i soggetti era confermata la diagnosi di sindrome di Down. Nel 51,47% (n=35) di questi era stata diagnosticato un Ritardo Mentale Grave, nel 32,35% (n=22) un Ritardo Mentale Medio, nel 13,23% (n=9) un Ritardo Mentale Profondo e nel 2,94% (n=2) un Ritardo Mentale Lieve (QI complessivo medio=33,81, Tab.2). Tali definizioni diagnostiche sono state fatte sulla base del DSM-IV TR e del ICD-10. Sono stati esclusi dallo studio tutti quei soggetti per cui i disturbi comportamentali erano riconducibili ad una diagnosi primitiva di depressione, disturbo ossessivo-compulsivo o disturbo da tic.

METODI

I soggetti sono stati classificati secondo diagnosi clinica in accordo ai criteri del DSM-IV TR e dell'ICD-10, utilizzando i dati ottenuti da assessment comportamentali, valutazioni neuroevolutive semi-strutturate e osservazione durante setting di gioco o sociali non strutturati.

Per valutare il livello di funzionamento cognitivo nei soggetti con sindrome di Down, è stata utilizzata la Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC III), somministrata da psicologi. Sebbene questo strumento sia stato validato per soggetti tra 6 e 16 anni, viene utilizzato nella valutazione delle abilità cognitive di soggetti con ritardo mentale, in quanto l'età mentale di questi è inferiore a 16 anni di età.

Per la valutazione dell'impulsività, in termini di comportamento dirompente, è stata utilizzata la Disruptive Behavior Rating Scale (DBRS), teacher version [Erford, B. T. 1997]. Questa scala è stata elaborata per valutare i problemi comportamentali (nello specifico, disturbo d'attenzione, disturbo d'attenzione con iperattività, disturbo oppositivo provocatorio, disturbo della condotta) in bambini in età scolare. La scala consiste in 50 item, ed è suddivisa in 4 sottoscale per la

valutazione di aree specifiche (distraibilità, oppositività, impulsività-iperattività, condotta antisociale). Il range di validità test-retest è tra 0.68 e 0.92, mentre il range di coerenza interna del test è tra 0.72 e 0.95. La scala è stata somministrata da educatori che avevano modo di osservare i soggetti affetti da sindrome di Down all'interno di un setting semi-strutturato modello "classe".

Analisi statistica

Sono state utilizzate analisi statistiche descrittive per determinare la distribuzione relativa dei valori. E' stata effettuata una analisi dei valori totali alla DBRS rispetto al cut off della scala (=68) mediante un test per campione unico (T-test per campione unico). Inoltre, fin dall'inizio delle analisi statistiche è stato nostro obiettivo valutare se vi erano delle differenze significative associate al QI; per tale motivo, è stata aggiunta questa variabile nelle analisi statistiche. A questi dati è stata inoltre aggiunta l'età come covariabile. Sono state inoltre impiegate analisi di regressione per esaminare il contributo dei punteggi alle 4 sottoscale comportamentali. Le analisi sono state condotte in maniera gerarchica, analizzando prima di tutto le differenze in termini di gravità dei problemi comportamentali (confrontando i punteggi alla DBRS), e successivamente analizzando le differenze alle sottoscale. Una volta evidenziati dei dati rilevanti a livello più generale, si è proceduto ad analisi di livelli più specifici.

RISULTATI

Caratteristiche del campione

Sono stati esaminati 68 soggetti, di età compresa tra 18 e 51 anni (età media=32,10 DS=8,283 Tabella 2). Il campione esaminato ha incluso una predominanza di soggetti di sesso maschile (Tabella 1: M=63,2% n=43; F=36,8% n=25). Poiché i soggetti del campione erano sufficientemente rappresentativi rispetto ai modelli di riferimento nella clinica della sindrome di Down (da cui sembra emergere una simile predominanza di soggetti di sesso maschile), è sufficientemente verosimile che la maggiore presenza di maschi non sia semplicemente il risultato di un bias del campione. Non sono emerse differenze statisticamente significative, per quanto riguarda il parametro età, né differenze statisticamente significative di genere nei risultati alle scale esaminate.

	Frequenza	Percentuale
M	25	36,8
F	43	63,2
Totali	68	100,0

Tabella 1

Statistiche descrittive					
	N	Minimo	Massimo	Media	Deviazion e std.
Età	68	18	51	32,10	8,283
QI	68	19	60	33,81	9,617
Validi (listwise)	68				

Tabella 2

Punteggi complessivi alla Disruptive Behavior Rating Scale

Sono stati riscontrati punteggi complessivi elevati nella DBRS, con valori significativamente maggiori rispetto alla popolazione generale (tabella 3), senza differenze statisticamente significative in relazione all'età (tabella 5) e al genere (tabella 4).

Test t per campione unico						
	Valore oggetto del test = 60					
	t	df	Sig.(2- code)	Differenza fra medie	Intervallo di confidenza per la differenza al 95%	
					Inferiore	Superiore
DBRS tot	19,677	67	,000	36,853	33,11	40,59

Tabella 3

Correlazione DBRS/genere			
	Valore	df	Sig.asint. (2 vie)
Chi-quadrato di Pearson	51,153 ^a	41	0,133
Rapporto di Verosimiglianza	66,357	41	0,007
N.di casi validi	68		

a. 84 celle (100,0%) hanno un conteggio atteso inferiore a 5.

Il conteggio atteso minimo è ,37.

Tabella 4

Funzionamento cognitivo generale

Non è stata riscontrata una correlazione significativa tra i disturbi del comportamento e la gravità di ritardo mentale, in termine di livelli di QI (tabella 5). I soggetti che esprimevano un pattern comportamentale più problematico (punteggio complessivo alla DBRS), non necessariamente manifestavano punteggi più bassi di QI.

Correlazione DBRS/Età/QI				
		DBRS tot	Età	QI
DBRS tot	Correlazione di Pearson			
	Sig. (2-code)	1	0,022	0,187
	N	68	68	68
Età	Correlazione di Pearson	0,022	1	-0,193
	Sig. (2-code)	0,858		0,115
	N	68	68	68
QI	Correlazione di Pearson	0,187	-0,193	1
	Sig. (2-code)	0,127	0,115	
	N	68	68	68

Tabella 5

Differenze tra specifici comportamenti

I punteggi alle sottoscale della DBRS, esaminati singolarmente, erano tutti maggiori della media della popolazione generale, con una presenza di punteggi più alti nelle scale "distraibilità", "oppositività" e "impulsività-iperattività". Inoltre è stata rilevata una correlazione inversa significativa tra i valori del QI e i punteggi alla scala "distraibilità", mostrandosi quindi questa legata a livelli più bassi di QI. Per tutte le altre sottoscale ("oppositività", "impulsività-iperattività", "condotta antisociale"), invece, è stata dimostrata una correlazione positiva statisticamente significativa con i livelli di QI. Pertanto, i soggetti che presentavano valori più alti in queste sottoscale erano quelli che, all'interno del campione, mostravano punteggi più elevati di QI. (Tabella 6)

Correlazione QI/Sottoscale DBRS						
		QI	Distraibilità	Oppositività	Impulsività/ Iperattività	Antisociale
QI	Correlazione di Pearson	1	-,873**	,509**	,278*	,842**
	Sig. (2-code)		0,000	0,000	0,022	0,000
	N	68	68	68	68	68
Distraibilità	Correlazione di Pearson	-,873**	1	-,555**	-,242*	-,850**
	Sig. (2-code)	0,000		0,000	0,047	0,000
	N	68	68	68	68	68
Oppositività	Correlazione di Pearson	,509**	-,555**	1	,793**	,730**
	Sig. (2-code)	0,000	0,000		0,000	0,000
	N	68	68	68	68	68
Impulsività/ Iperattività	Correlazione di Pearson	,278*	-,242*	,793**	1	,457**
	Sig. (2-code)	0,022	0,047	0,000		0,000
	N	68	68	68	68	68
Antisociale	Correlazione di Pearson	,842**	-,850**	,730**	,457**	1
	Sig. (2-code)	0,000	0,000	0,000	0,000	
	N	68	68	68	68	68

*. La correlazione è significativa al livello 0,05

***. La correlazione è significativa al livello 0,01

Tabella 6

DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo analizzato la presenza di comportamenti impulsivi, in termini di disturbi da comportamento dirompente, all'interno della sindrome di Down, per poter caratterizzare specifici pattern comportamentali presenti in tale

sindrome. I nostri rilievi indicano che esiste uno specifico pattern comportamentale di tipo impulsivo all'interno della sindrome di Down con una fenomenologia caratteristica e permette così di poter delineare specifici problemi comportamentali all'interno della sindrome di Down e, forse, in altre sindromi associate a ritardo mentale.

Inoltre, un dato rilevante che è emerso da tale studio è la disconnessione tra la gravità dei disturbi comportamentali in toto e la gravità della disfunzione cognitiva, e quindi del ritardo mentale, così come dimostrato già da precedenti dati in letteratura [Bartak and Rutter, 1976; Capone et al., 2005]. Ad eccezione del parametro "distraibilità", che appare correlato ad una maggiore gravità del deficit cognitivo, e quindi a punteggi più bassi di QI (dato che peraltro correla con quanto esposto in introduzione), è emersa in più una correlazione delle altre sottoscale con livelli più elevati di QI e quindi con un migliore funzionamento cognitivo. Questo dato suggerisce fortemente che i processi neuronali sottostanti questi disturbi comportamentali (disturbo d'attenzione, disturbo d'attenzione con iperattività, disturbo oppositivo provocatorio, disturbo della condotta) sono verosimilmente molto diversi da quelli che influenzano le funzioni cognitive in maniera primitiva. Inoltre sottolineano l'importanza di esaminare specifici disturbi comportamentali, oltre a quelli più generali, all'interno della sindrome di Down.

Inoltre, tali dati dimostrano che gli specifici pattern comportamentali fanno parte di uno spettro complessivo, così come già dimostrato per altri disturbi dello sviluppo geneticamente determinati, come la sindrome dell'X fragile [Kau et al., 2004; Kaufmann et al., 2004]. La mancanza di differenza di genere potrebbe essere dovuta ad un campione non sufficientemente rappresentativo. In più, la correlazione tra valori più elevati di QI e punteggi più alti in alcune sottoscale, ed in particolare in alcuni item all'interno di queste sottoscale ("furto", "vendicatività" "violazione delle regole") può essere verosimilmente spiegata dal fatto che i comportamenti espressi in tali item necessitano di una organizzazione cognitiva minimamente più complessa rispetto a quelli espressi negli altri item.

La variabilità dei fenotipi comportamentali associati alla sindrome di Down sembra essere determinata in parte da processi neurobiologici sotto il controllo di geni situati sul cromosoma 21 o da questi controllati. Il cromosoma 21 contiene circa 360 geni unici [Gardiner et al., 2003]. Così, vista già la variabilità di aspetti neurocomportamentali evidenziata in quei disturbi correlati ad un singolo gene, come nella sindrome dell'X fragile [Hagerman, 2002; Kau et al., 2004; Kaufmann et al., 2004], è evidente come nella trisomia 21 possa emergere un così ampio spettro di fenotipi comportamentali, come conseguenza di complesse determinanti neurobiologiche. Una sempre più dettagliata descrizione di tali fenotipi, mediante la messa a punto di assessment che possano facilmente

identificare specifici pattern comportamentali, potrebbe permettere una diagnosi sempre più accurata ed efficace, e quindi consegnare ai clinici strumenti di intervento e di trattamento più efficienti a dispetto della complessità fenotipica.

A tutt'oggi comunque esistono ancora pochi dati rispetto agli specifici disturbi comportamentali di tipo impulsivo nella sindrome di Down, e pochi e insufficienti sono in atto gli strumenti terapeutici per trattare tali problemi, che conseguentemente si riflettono sulla qualità di vita non solo del soggetto affetto da sindrome di Down, ma anche, in egual misura, sulla famiglia di questo, e che inoltre hanno un peso non indifferente, in termini di costi, sulla società. Per tale motivo, sarebbe auspicabile quindi una implementazione degli studi e quindi degli strumenti di analisi e successivamente di trattamento dei vari disturbi comportamentali nella sindrome di Down.

BIBLIOGRAFIA

- Aman M, Singh N, Stewart A, Field C. 1985a. The aberrant behavior checklist: A behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic* 89:485–491.
- Aman M, Singh N, Stewart A, Field C. 1985b. Psychometric characteristics of the aberrant behavior checklist. *Am J Ment Defic* 89:492–502.
- APA, editor. 1987. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3rd edition. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- APA, editor. 1994. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bartak L, Rutter M. 1976. Differences between mentally retarded and normally intelligent autistic children. *J Autism Child Schizophr* 6:109–120.
- Baumeister AA, Forehand R. 1973. Stereotyped acts. In: Ellis NR, editor. *International review of research in mental retardation*. New York: Academic Press.
- Bayley N. 1993. Bayley Scales of Infant Development. In: Bayley N, editor. *Bayley scales of infant development*. San Antonio: Harcourt Brace. 221.
- Bhattacharyya R, Sanyal D, Roy K, Bhattacharyya S. Correlation between physical anomaly and behavioral abnormalities in down syndrome. *J Pediatr Neurosci* 2010;5:105-10
- Bodfish JW, Symons FJ, Parker DE, Lewis MH. 2000. Varieties of repetitive behavior in autism: Comparisons to mental retardation. *J Autism Dev Disord* 30:237–243.
- Budimirovic D, Bukelis I, Cox C, Gray RM, Tierney E, Kaufmann WE. 2006. Autism spectrum disorder in Fragile X syndrome: Differential contribution of adaptive socialization and social withdrawal. *Am J Med Genet Part A*, in press.

Capone G. 2004. Down syndrome: Genetic insights and thoughts on early intervention. *Infant Young Child* 17:45–58.

Capone GT, Grados MA, Kaufmann WE, Bernad-Ripoll S, Jewell A. 2005. Down syndrome and co-morbid autism spectrum disorder: characterization using the aberrant behavior checklist. *Am J Med Genet* 134:373– 380.

Clark D, Wilson GN. 2003. Behavioral assessment of children with Down syndrome using the Reiss psychopathology scale. *Am J Med Genet Part A* 118A:210–216.

Di Nuovo S, Buono S. 2011. Behavioral phenotypes of genetic syndromes with intellectual disability: Comparison of adaptive profiles. *Psychiatry Res.*;189(3):440-5.

Edgin JO, Mason GM, Allman MJ, Capone GT, DeLeon I, Maslen C, Reeves RH, Sherman SL, Nadel L. 2010. *J Neurodevelop Disord* 2:149–164

Erford, B.T. (1997). Reliability and validity of scores on the Disruptive Behavior Rating Scale-Teacher Version (DBRS-T). *Educational and Psychological Measurement*, 57 (2), 329-339.

Feeley K.M., Jones E.A. 2006. Challenging behaviour in children with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice* 11(2), 64-77

Gardiner K, Fortna A, Bechtel L, Davisson MT. 2003. Mouse models of Down syndrome: How useful can they be? Comparison of the gene content of human chromosome 21 with orthologous mouse genomic regions. *Gene* 318:137 – 147.

Gardiner K, Herculat Y, Lott IT, Antonarakis SE, Reeves RH, Dierssen M. 2010. Down Syndrome: From Understanding the Neurobiology to Therapy *The Journal of Neuroscience*, 30(45):14943–14945

Hagerman RJ. 2002. The Physical and Behavioral Phenotype. In: Hagerman RJ, Hagerman PJ, editors. *Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment, and research*, 3rd edition. Baltimore: Johns Hopkins University Press. p 206–248.

Hendry C. 2000. Childhood disintegrative disorder: Should it be considered a distinct diagnosis? *Clin Psychol Rev* 20:77–90.

Hodapp R, Dykens E. 2001. Strengthening behavioral research on genetic mental retardation syndromes. *Am J Ment Retard* 106:4–15.

Hoon A, Pulsifer M, Gopalan R, Palmer F, Capute A. 1993. Clinical adaptive test/Clinical auditory milestone scale in early cognitive assessment. *J Pediatr* 123:S1–S8.

Kates WR, Folley BS, Lanham DC, Capone GT, Kaufmann WE. 2002. Cerebral growth in Fragile X syndrome: Review and comparison with Down syndrome. *Microsc Res Tech* 57:159–167.

Kau A, Tierney E, Bukelis I, Stump M, Kates W, Trescher W, Kaufmann W. 2004. Social behavior profile in young males with fragile X syndrome: Characteristics and specificity. *Am J Med Genet* 126A:9–17.

Kaufmann WE, Cooper KL, Mostofsky SH, Capone GT, Kates WR, Newschaffer CJ, Bukelis I, Stump MH, Jann AE, Lanham DC. 2003. Specificity of cerebellar vermian abnormalities in autism: A quantitative magnetic resonance imaging study. *J Child Neurol* 18:463–470.

Kaufmann WE, Cortell R, Kau AS, Bukelis I, Tierney E, Gray RM, Cox C, Capone GT, Stanard P. 2004. Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: Communication, social interaction, and specific behaviors. *Am J Med Genet* 129:225–234.

Kawa R., Pisula E. 2010. Locomotor activity, object exploration and space preference in children with autism and Down syndrome *Acta Neurobiol Exp*, 70: 131–140

Krug DA, Arick J, Almond P. 1980. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *J Child Psychol Psyc* 21:221–229.

Lewis M, Bodfish J. 1998. Repetitive behavior disorders in autism. *Ment Retard Dev D R* 4:80–89.

Down Syndrome and Autism: Further Delineation 93
94 Carter et al.

Moser H. 1985. Biologic factors of development. Prenatal and perinatal factors associated with brain disorders. *J. Freeman, National Institutes of Health* 85-1149:121–162.

Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. 2004. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord* 34:703–708.

Rojahn J, Helsel W. 1991. The aberrant behavior checklist with children and adolescents with dual diagnosis. *J Autism Dev Disord* 21: 17–28.

Scheffe H. 1953. A method for judging all contrasts in the analysis of variance. *Biometrika* 40:87–104.

Thorndike R, Hagen E, Sattler J. 1986. *Stanford-Binet Intelligence Scale, 4th edition*. Itasca, Illinois: Riverside Publishing.