

L'INTERVENTO PRECOCE NEL BAMBINO CON SINDROME DI DOWN

Carlo Baccichetti

Abstract

Early intervention in children with Down Syndrome

Of the recent advances in education-related research in Down Syndrome (DS), the characterization of this behavioral phenotype has become a potentially critical tool for shaping education and intervention in this population. This article briefly reviews the literature on brain–behavior connections in DS and identifies aspects of DS its behavioral phenotype that are potentially inferring that parent involvement is essential to the success of developmental interventions with young children with DS and other disabilities. A major turning point in contemporary views of parent involvement has been related to recent efforts to conceptualize this from the framework of the “parenting model” of child development. The parenting model emphasizes intervention activities that maximize parents’ use of those interactive qualities which research has shown to be associated with children’s development to educators.

La Sindrome di Down SD è la più comune anomalia cromosomica nei nati vivi (Bower e coll, 2000; Wyllie e coll, 1997) e la più comune causa congenita di disabilità intellettiva (Leonard e coll, 2002). Varie strategie di screening sono state introdotte nel corso degli anni con l'obiettivo di offrire ai futuri genitori la possibilità di prendere decisioni informate. L'impatto dello screening

ning è stato generalmente inferiore a quello previsto (Howe e coll, 2000; Gidiri e coll 2007). Inoltre la sopravvivenza dei soggetti affetti è molto aumentata sia per i progressi della medicina, che per una miglior assistenza neonatale, specie per i soggetti portatori di malformazioni cardiovascolari. Tali progressi ci portano oggi a concludere che il 95 % dei soggetti affetti raggiungerà l'età adulta. Qualsiasi cambiamento nell'incidenza alla nascita e nella sopravvivenza della SD avrà implicazioni per l'assistenza a lungo termine di bambini e adulti con questa condizione.

L'incidenza della SD alla nascita ha subito in questi ultimi anni un notevole cambiamento che è tuttora in divenire. Se nel 1985 si osservava alla nascita un neonato con SD ogni 770 nati l'avvento della diagnosi prenatale aveva portato nel nostro paese a una riduzione tra i nati vivi fino a 1 ogni 1280, ma come si può vedere dai dati del registro delle malformazioni congenite londinese tale riduzione anziché aumentare, ha assunto successivamente un andamento crescente (Irving e coll 2008):

dal 1985 al 1989 l'incidenza nei nati vivi era 1,16 per mille

dal 1990 al 1994 0,94 per mille

dal 1995 al 1999 1,03 per mille

dal 2000 al 2004 1,21 per mille.

Come si può osservare il trend ha raggiunto nel 1994 il tasso più basso per poi ricrescere alle soglie del nuovo millennio: dal 1985 al 2005 la prevalenza della trisomia 21 tra i concepimenti riconosciuti è aumentata da 1 ogni 770 a 1 ogni 435, aumento dovuto all'aumento dell'età materna al momento del concepimento.

La proporzione di madri di età superiore ai 35 anni di età al parto è cresciuta con gli anni e sempre dalla stessa fonte apprendiamo che:

dal 1985 al 1989 era del 30%

dal 1990 al 1994 era del 33%

dal 1995 al 1999 era del 44%

dal 2000 al 2004 era del 52%.

Nello stesso periodo la sopravvivenza dei neonati affetti ad un anno di età è passata dal 93% al 97% per i non cardiopatici e dal 78% al 90 % per i cardiopatici (Richmond S, Atkins J, 2005 Rasmussen e coll, 2006).

Anche l'effetto della diagnosi prenatale si è attenuato perché molto spesso la gravidanza in età avanzata è anche la sola occasione per la donna di avere un figlio ed è possibile che ci sia un'accettazione sull'esito della gravidanza stessa (Nizetic, comunicazione personale).

Fatta questa premessa che sottolinea l'attualità della SD, passiamo a valutare i progressi che la scienza sta facendo nella conoscenza della sindrome.

Dei sintomi della SD prenderemo in considerazione solamente il deficit intellettivo perché le altre malformazioni sono facilmente superabili con la chirurgia attuale.

Il profilo cognitivo dei soggetti con la sindrome è ovviamente diverso da individuo ad individuo in termini di gravità, ma alla base in tutti c'è il deficit costante nella memoria di lavoro verbale a breve. Deficit per la memoria di lavoro verbale sono ampiamente documentati nelle persone con la SD, (Jarrold e Baddeley, 1997; Jarrold e coll, 2000; Bargagna e coll, 2004; Seung e Chapman, 2004; Vicari e coll, 2004; Brock e Jarrold, 2005). Con riferimento al modello di Baddeley è stato ipotizzato un deficit specifico del loop fonologico a fronte di un preservato funzionamento del taccuino visuo-spaziale (Jarrold e Baddeley, 1997; Jarrold e coll, 2000, 2002; Seung e Chapman, 2000; Laws, 2002; Brock e Jarrold, 2005). Mentre lo span visuo-spaziale delle persone con la SD tende ad essere in pari con il livello cognitivo generale, le prestazioni in compiti che valutano la memoria di lavoro verbale (digit span) sono inferiori rispetto a quelle di bambini con sviluppo tipico di pari età mentale. Tale componente è deficitaria pure rispetto a individui con sviluppo tipico appaiati per lunghezza media dell'enunciato (LME) i quali si pensava avessero un funzionamento simile del meccanismo di reiterazione subvocalico (Jarrold e coll, 2000, 2004b; Seung e Chapman, 2000; Kanno e Ikeda, 2002). Le prestazioni deficitarie nelle prove digit span non possono essere spiegate né da problematiche di tipo motorio, né articolatorio (Kanno e Ikeda, 2002) né uditive (Jarrold e Baddeley, 1997; Jarrold e coll, 2000, 2002; Seung e Chapman, 2000), né dalle difficoltà linguistiche tipiche della sindrome (Brock e Jarrold, 2005) e neppure da un rapido decadimento delle informazioni in memoria (Purser e Jarrold, 2005). È quindi probabile che vi sia una riduzione nella capacità del magazzino fonologico (Baddeley e Jarrold, 2007). È stato ipotizzato anche un

carente funzionamento dell'esecutivo centrale (Vicari e coll, 1995; Lanfranchi e coll, 2004).

Altro deficit si osserva nella morfosintassi. La sintassi è l'insieme delle regole che sanciscono il modo in cui le parole sono combinate e correttamente ordinate per formare una frase. La morfologia invece studia come sono fatte le parole, i principi e le regole che consentono di modificare la loro forma e significato. Con sviluppo morfologico s'intende l'acquisizione dei funtori, cioè quegli elementi grammaticali che possono essere separati dagli elementi lessicali e vengono elencati distintamente nella grammatica (articoli, preposizioni semplici e articolate, pronomi, congiunzioni), la flessione dei verbi (tempo, modo, persona e numero), la flessione dei nomi e degli aggettivi (numero e genere). Lo sviluppo delle conoscenze morfosintattiche sembra essere un particolare punto di debolezza nel profilo cognitivo delle persone con la SD (Roberts e coll, 2007). Tale dominio linguistico risulta molto più deficitario anche rispetto allo sviluppo lessicale sia espressivo che ricettivo (Abbeduto e coll, 2003; Berglund ed Eriksson, 2000; Berglund e coll, 2001). Le difficoltà sintattiche che le persone con la SD mostrano nella produzione linguistica non possono essere spiegate dal livello cognitivo generale (Martin e coll, 2009) e generalmente sono più gravi rispetto a quelle osservate in comprensione (Abbeduto e coll, 2003). La combinazione di due parole è ritardata rispetto allo sviluppo tipico (Iverson e coll, 2003) e bambini e adolescenti con la SD continuano a produrre enunciati più corti e meno complessi rispetto a bambini e ragazzi con sviluppo tipico appaiati per età mentale non verbale (Price e coll, 2008). Anche la comprensione sintattica risulta inferiore rispetto all'età mentale non verbale e questo vale sia per bambini, sia per adolescenti, sia per giovani adulti con la SD (Abbeduto e coll, 2003; Caselli e coll, 2008).

È stato ipotizzato anche un carenza funzionamento dell'esecutivo centrale e della memoria a lungo termine implicita mentre sono preservate la memoria visuospatiale a breve e la capacità di apprendere per via associativa.

La caratterizzazione del "fenotipo comportamentale" o lo schema dei risultati comportamentali associati con questo disturbo durante lo sviluppo della SD è diventato uno strumento con notevoli potenzialità nella messa a punto di una strategia per una migliore istruzione e formazione di questa popolazione.

Nel corso degli ultimi decenni, i ricercatori hanno scoperto modelli caratteristici di funzionamento nelle aree della cognizione, dello sviluppo del linguaggio, del funzionamento socio-emotivo e della personalità-motivazione. Tra questi progressi nel delineare il fenotipo comportamentale, rimane un ampio divario tra i risultati della ricerca e lo sviluppo di tecnologie innovative pratiche volte a superare o correggere la diversità (Hodapp, Fidler, 1999, Hodapp, Freeman, 2003). La necessità di mettere a punto queste strategie nasce anche da considerazioni epidemiologiche che ci hanno portato a crearci un quadro futuro in cui i soggetti con la sindrome saranno sempre più presenti nella società occidentale.

Il cervello di un individuo con SD poco prima della nascita è per molti aspetti indistinguibile dal cervello di un individuo normale. Valori normali sono stati segnalati per il cervello e la forma del cranio, il peso del cervello, percentuale di aree cerebrali specifiche e lobi, le dimensioni del cervelletto e del bulbo cerebrale e l'emergere di più sistemi neurotrasmettitori (Wisniewski, Kida 1990; Florez e coll, 1990). Ci sono prove, tuttavia, che alcuni cambiamenti cominciano a emergere già dalla 22^o settimana di gestazione (Engidawork, Lubec, 2003), ma all'età di 6 mesi una serie di importanti differenze sono già evidenti. Non vi è un'anomalia uniformemente presente in tutti i casi, ma sono segnalate differenti anomalie in un certo numero di individui. Questo è importante in quanto mette in luce la variabilità in questa popolazione nel condividere la caratteristica genotipica della trisomia 21. Mentre vi è un ritardo post-natale della mielinizzazione (Florez e coll, 1990) è da notare che in tutti i casi la mielinizzazione è nel range di normalità alla nascita, mentre nel 75% dei casi è nel range di normalità durante lo sviluppo precoce. Differenze neuropatologiche dopo 3-5 mesi di età sono un accorciamento della lunghezza fronto-occipitale del cervello che sembra derivare da una riduzione della crescita dei lobi frontali, un restringimento del giro temporale superiore (osservata in circa il 35% dei casi), una dimensione ridotta del tronco cerebrale e del cervelletto (osservata nella maggior parte dei casi) e una riduzione del 20-50% nel numero di neuroni granulari corticali (Blackwood, Corsellis, 1976). In sintesi, la complessiva immagine alla nascita o poco dopo mostra che gli individui con SD tendono a cadere verso il basso dell'intervallo di normalità (o fuori di esso) nella maggior parte delle misure. Nella prima infanzia le indagini della fun-

zione neurale, in contrapposizione alla struttura, suggeriscono alcune anomalie: ci sono prove che il sistema uditivo sia ritardato o aberrante nello sviluppo (Jiang e coll, 1990), il che potrebbe contribuire ai disturbi dell'udito osservati nella SD. Ovviamente tale disordine, se organico, potrebbe essere correlato a difficoltà nell'apprendimento del linguaggio. Ci sono stati pochi studi sulla funzione del cervello negli adolescenti e nei giovani adulti.

I neonati con la SD mostrano capacità di apprendimento e memoria relativamente normali. Questo non significa che sia loro, sia i normali neonati, abbiano alla nascita l'intera gamma di apprendimento e capacità di memoria degli adulti. In realtà questo non è il caso perché alcune parti del cervello maturano dopo la nascita e le forme dell'apprendimento e della memoria che dipendono da queste strutture non sono disponibili fino a qualche tempo dopo la nascita. Il lobo temporale mediale, e in particolare, l'ippocampo, come parti della corteccia prefrontale e del cervelletto, sono inclusi in questa categoria. Il fatto che queste strutture che si sviluppano tardivamente siano a quanto pare particolarmente a rischio nella SD è probabilmente di notevole importanza (Kanno, K., Ikeda, Y., 2002). In una prima serie di studi, (Lanfranchi, S., Cornoldi C., Vianello R., 2002); (Leonard H, Wen, 2002) viene riferito che a 3-mesi di età i bambini con SD sono del tutto normali per l'apprendimento delle potenziali relazioni tra i loro propri movimenti (gamba che ha calciato) e l'effetto, compreso l'apprendimento iniziale, altrettanto normale è la capacità di apprendere e di ricordare la sequenza. In un successivo studio, (M, Meltzoff AN. 1995) si è dimostrato che a 9 mesi, i neonati con SD non conoscono più bene la relazione tra movimenti del braccio ed effetto. Tuttavia gli Autori, hanno notato che alcuni bambini con SD erano in grado di imparare. Hanno concluso che vi è un relativo declino della condizionabilità in bambini con SD rispetto ai bambini normali dopo i 6 mesi. I bambini con SD hanno generalmente dimostrato di acquisire un concetto di base più lentamente dei normali, (Maggi L, Scianni M, Branchi I, D'Andrea I, Lauro C, Limatola, 2011) ma con un training ripetuto possono imparare ad una velocità molto simile al normale (Nadel L.,1986). Emerge però un diverso tipo di problema: l'instabilità di acquisizione. Mangan, 1992. Nadel ha studiato soggetti con SD e soggetti normali con numerosi test spaziali di cui uno particolarmente mirato a valutare la funzionalità dell'ippocampo. Il risultato è stato che esiste una modesta neuropatologia nei

soggetti SD che però è molto grave se analizziamo i test che implicano la funzionalità dell'ippocampo (Fidler e coll, 2007).

Un'altra nozione molto importante che deriva da questi studi è che il soggetto con SD può, se stimolato correttamente, acquisire le abilità con un tempo ragionevolmente simile ai soggetti normali mentre, se non è ulteriormente stimolato, potrebbe perdere le abilità molto più velocemente dei soggetti normali di pari età.

I problemi di memoria e di apprendimento che compaiono colla crescita sono molto importanti e gli effetti sono molto differenti a seconda del tipo di memoria interessato. Sappiamo che esistono vari tipi di memoria. Ricordiamo principalmente: 1) la memoria esplicita ossia quella che un individuo usa per richiamare coscientemente fatti o persone; 2) la memoria implicita, che può essere dimostrata indirettamente senza intervento cosciente dell'individuo.

In una serie di test eseguiti si è visto che il deficit mnemonico è prevalentemente a carico della memoria implicita, che sembrerebbe essere una funzione che richiede l'intervento dell'ippocampo. La plasticità cerebrale fornisce la base razionale per il cosiddetto intervento precoce, attraverso l'utilizzo di strategie educative, le quali sono in grado di sviluppare e di attivare la plasticità del cervello che si sta sviluppando.

E' noto che la plasticità cerebrale è una funzione variabile con l'età.

Studi sull'animale hanno dimostrato che vaste aree del cervello sono in grado di essere ricostruite se l'intervento viene attuato precocemente. Il periodo critico per l'apprendimento è quello in cui le condizioni abnormi possono ancora essere modificate.

Il ruolo della plasticità è sicuramente il punto cruciale nella correzione dei difetti cognitivi. Essa può essere sostenuta attraverso: (a) la comunicazione, ossia la capacità dei bambini di esprimere i loro sentimenti, le osservazioni e le intenzioni e rispondere a sentimenti, osservazioni ed intenzioni degli altri mediante il linguaggio non verbale simbolico e la lingua parlata; (b) il funzionamento socio-emozionale ossia la capacità dei bambini di impegnarsi in interazioni con i genitori, adulti e altri bambini e godere di stimoli adeguati allo sviluppo .

A questo punto devono essere prese in considerazione le esperienze che parecchi laboratori stanno eseguendo sui ratti transgenici e partendo

dall'osservazione che l'ambiente arricchito di stimoli è in grado di modificare lo sviluppo cerebrale ha fornito nuove conoscenze sui meccanismi di plasticità esperienza-dipendente, compresi la neurogenesi e la plasticità sinaptica. La dimostrazione che l'insorgenza e la progressione della malattia di Huntington in topi transgenici viene ritardata dall'arricchimento ambientale ha sottolineato l'importanza di comprendere sia fattori genetici e ambientali nelle malattie del sistema nervoso, comprese quelle ad eredità mendeliana. Una gamma di modelli di roditori con altri disturbi cerebrali, tra cui il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson, X fragile, SD, così come diverse forme di lesione cerebrale, sono stati confrontati in ambienti arricchiti ed in condizioni abitative standard.

Le implicazioni terapeutiche di tali osservazioni sono più che ovvie e visto il tempo in cui la plasticità cerebrale è massima, cioè nei primi tre anni di vita, vale la pena di intervenire tempestivamente in quelle forme che sono diagnosticabili alla nascita come la SD.

Per questo stiamo approntando un programma che faciliti la formazione di un ambiente familiare ricco di stimoli specialmente nel primo anno di vita nel quale sia la normale depressione dopo il parto della madre, sia lo shock subito dai genitori per la dinamica della comunicazione della diagnosi, rischiano di condizionare un ambiente privo della necessaria vivacità ed ottimismo che sono la prima base per una stimolazione efficace. Il programma aiuta i genitori a divenire i primi compagni di gioco del figlio.

Ai genitori viene data una scheda, in cui annotare le principali tappe dello sviluppo cognitivo e relazionale. Ciò li stimola a guardare il bambino e segnalare quelle conquiste che sono segni dello sviluppo cognitivo. Troppo frequentemente le tappe dello sviluppo cognitivo o relazionale passano in seconda linea rispetto alle tappe motorie o dello sviluppo del linguaggio che sappiamo essere il punto debole dei soggetti con SD.

All'età di un anno il bambino viene inserito in un asilo nido normale che ha la funzione di creare dei rapporti sociali utilissimi, specie nel soggetto con SD, il quale ha una sviluppata capacità imitativa, un punto forte della sua facoltà di apprendere.

L'asilo nido serve inoltre per creare nel bambino delle capacità di comunicare anche in maniera non verbale che lo mettano in rapporto con gli altri. Un tale

inserimento gli fa acquisire la facoltà di apprendere abilità che sono poi gratificanti per lui quando potrà esibirle davanti ai genitori.

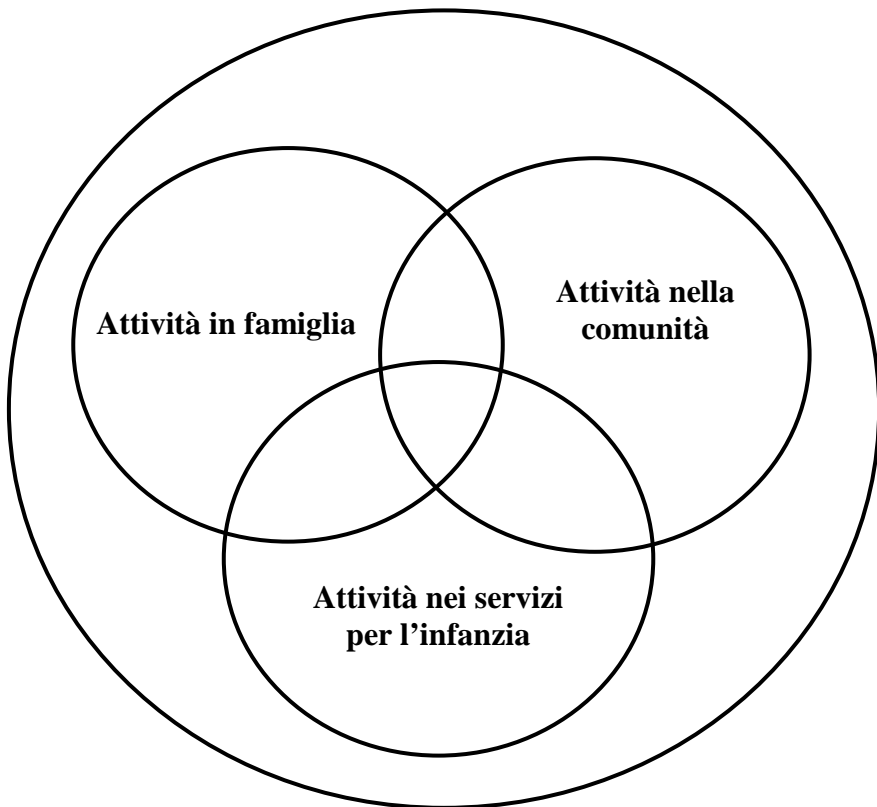


Figura 1. Le principali fonti di opportunità di apprendimento per bambini dalla nascita all'età prescolare secondo Dunst e Bruder (1999). Tratto e tradotto da Dunst e coll, (2001).

E'ormai ben conosciuto che l'intervento precoce con arricchimento dell'ambiente sia valido anche per l'uomo, specie per quelle situazioni in cui la diagnosi può essere fatta alla nascita (Rihtmanet e coll, 2010 Bonnier e coll, 2008) e se nella SD lo sviluppo dell'ippocampo è quello più interessato dall'ipoplasia, i lavori teorici sull'influenza dell'ambiente nello sviluppo di tale struttura sembrano confermare la tesi dell'importanza dell'ambiente arricchito.

chito di stimoli per i neonati con SD.

In letteratura, sempre più numerosi sono gli studi che indicano che il coinvolgimento della famiglia possa avere un ruolo cruciale nell'intervento precoce per bambini con disabilità. In Italia la presa in carico dei bambini con disabilità è ad opera del Sistema Sanitario Nazionale il quale solitamente non offre programmi di intervento specifici; inoltre ogni trattamento, incluso l'intervento precoce, è attuato dagli operatori che lavorano direttamente con il bambino mentre i genitori ne sono quasi del tutto esclusi (Del Giudice e coll, 2006). Sulla base di queste premesse Del Giudice e collaboratori (2006) hanno paragonato l'efficacia di un intervento tradizionale per bambini con la SD fornito dal servizio sanitario nazionale e l'efficacia di uno specifico programma di intervento centrato sul coinvolgimento dei genitori. Nello studio venne utilizzato la versione italiana del Carolina Curriculum for Infants and Toddlers with Special Needs (CCITSN; Johnson-Martin e coll, 1991) che prende nome di "Programma educativo individualizzato precoce per bambini con anomalie dello sviluppo psicomotorio" (Johnson-Martin e coll, 1997). Esso consiste in un curriculum comprensivo per programmi d'intervento individualizzati per bambini da 0 a 5 anni con disabilità lieve, media o grave e prevede che i genitori o altri addetti ad accudire il bambino vengano istruiti ad incorporare attività educative e terapeutiche all'interno della normale interazione di routine con il proprio bambino (Olivo, 2010). Centrale è il ruolo della famiglia sia nella definizione degli obiettivi sia nell'attuazione quotidiana delle attività promotrici dello sviluppo. E' prevista, infatti, che sia la valutazione sia l'attuazione del programma avvengano nelle case del bambino e della sua famiglia. Il CCITSN è composto da 26 sequenze di sviluppo che ricoprono cinque domini del funzionamento generale del bambino: cognizione, comunicazione, abilità sociali e adattive, motricità fine e capacità grossomotorie. Ogni area contiene un numero variabile di item (o abilità) i quali sono stati selezionati da test standardizzati come la scala di Bayley (BSID-II; Bayley, 1993), il Peabody Developmental Motor Scales (PDMS; Folio e Fewell, 1983), le scale ordinali di Uzgiris e Hunt (1975) e la Vineland (VABS; Sparrow et al., 1984) (Imperati, 2010). Gli item o abilità di ciascun dominio non seguono quindi un ordine cronologico di acquisizione ma sono organizzati in una sequenza logica di valutazione/insegnamento in base a come una competenza si costruisca sulle precedenti in mo-

do che ciascuna sequenza definisca gli steps che conducono in maniera ordinale all'acquisizione di una determinata abilità.

In conclusione:

- 1) I soggetti con SD sono sempre più numerosi e raggiungono un'età sempre più avanzata.
- 2) Negli ultimi anni la ricerca ha messo a punto modelli caratteristici di funzionamento nelle aree sede dei processi cognitivi, dello sviluppo del linguaggio e dello sviluppo socio emotivo.
- 3) I soggetti con SD presentano, in età neonatale, una capacità di apprendimento e memoria sovrapponibile ai soggetti normali, ma nei primi mesi di vita tali capacità si sviluppano molto più lentamente rispetto ai coetanei ed ugualmente alcune aree del sistema nervoso centrale risultano iposviluppate (ippocampo cervelletto etc.).
- 4) Sappiamo che nei primi tre anni di vita la plasticità cerebrale è massima: pertanto in questo periodo stimoli appropriati hanno la possibilità di accelerare le tappe cognitive dell'individuo.

Riassunto

Dopo alcune considerazioni epidemiologiche che portano a concludere che la presenza della Sindrome di Down sia destinata ad aumentare nella nostra società, vengono passate in rassegna tutte le recenti acquisizioni sul meccanismo con cui si instaura la disabilità intellettiva, unico dato costante della sindrome. In base alle recenti acquisizioni della neurobiologia viene proposto un percorso che potrebbe ridurre il gap attuale tra capacità intellettiva cosiddetta normale e quella dei soggetti trisomici.

Bibliografia

Abbeduto, L., Warren, S.F., Conners, F.A. (2007). Language development in Down syndrome: From the prelinguistic period to the acquisition of literacy. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13, 247-261.

Blackwood W, Corsellis (1976). *Greenfield's Neuropathology*. Chicago: Yearbook Medical.p 420–421.

Bonnier C. (2008) Evaluation of early stimulation programs for enhancing brain development. Review. *Acta Paediatr.* Jul;97(7):853-8. Epub 2008 May 14.

Bower C, Leonard H, Petterson B, (2000) Intellectual disability in Western Australia. *J Paediatr Child Health*; 36: 213–215.

Boyd PA, Armstrong B, Dolk H e coll, (2005) Congenital anomaly surveillance in England – ascertainment deficiencies in the national system. *BMJ* ;330: 27–31.

Brock, J., Jarrold, C. (2005). Serial order reconstruction in Down syndrome: evidence for a selective deficit in verbal short-term memory. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 304–16.

Caselli, M.C, Monaco, L., Trasciani, M., Vicari, S. (2008). Language in Italian children with Down syndrome and with specific language impairment. *Neuropsychology*, 22, 27–35.

Caselli, M.C., Vicari, S., Longobardi, E., Lami, L., Pizzoli, C., Stella, G. (1998). Gestures and words in early development of children with Down syndrome. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 41(5), 1125-1135

Del Giudice, E., Titomanlio, L., Brogna, G., Bonaccorso, A., Romano, A., Mansi, G., Paludetto, R., Di Mita, O., Toscano, E., Andria, G. (2006). Early intervention for children with Down syndrome in Southern Italy: the role of parent-implemented developmental training. *Infants and Young Children*, 19(1), 50-58.

Dixon J, Pillai M, Mahendran D, Brooks (2004) An assessment of the Down syndrome antenatal screening policies of East and West Gloucestershire between 1993 and 1999. *J Obstet Gynaecol* ; 24: 760–764. |

Engidawork E, Lubec G. (2003). Molecular changes in fetal Down syndrome brain. *J Neurochem* 84:895–904

Fidler DJ, Nadel L, (2007) Education and children with Down syndrome: neuroscience, development, and intervention. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 13(3):262-71. Review

Florez J, Del Arco C, Gonzalez A, e coll. (1990). Autoradiographic studies of neurotransmitter receptors in the brain of newborn infants with Down syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 7:301–305

Gidiri M, McFarlane J, Holding S, Lindow S, (2007) Maternal serum screening for Down syndrome: are women's perceptions changing? *BJOG* 114: 458–461.

Hodapp RM, Fidler DJ. (1999). Special education and genetics: connections for the 21st century. *J Spec Educ* 33:130–137.

Hodapp RM, Freeman SFN. (2003). Advances in educational strategies for children with Down syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 16:511–516.

Howe DT, Gornall R, Wellesley D, Boyle T, Barber J, (2000): Six year survey of screening for Down's syndrome by maternal age and mid-trimester ultrasound scans. *BMJ* 320: 606–610. |

Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J, Wren X (2008) Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet*. Nov;16(11):1336-40.

Iverson, J.M., Longobardi, E., Caselli, M.C. (2003). Relationship between gestures and words in children with Down's syndrome and typically developing children in the early stages of communicative development. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 38(2), 179–197.

Jarrold, C., Baddeley, A. D., Hewes, A. K. (2000). Verbal short-term memory deficits in Down syndrome: a consequence of problems in rehearsal? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41, 233-44.

Jiang ZD, Wu YY, Liu XY. (1990). Early development of brainstem auditory evoked potentials in Down's syndrome. *Early Hum Dev* 23:41–51.

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– 18.

Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet (2004), Population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981–2000. *BJOG*; 111: 485–490.

Lanfranchi, S., Cornoldi C., Vianello, R. (2002). Working memory deficits in individuals with and without mental retardation. *Journal of Cognitive Education and Psychology*, 2(3), 301-312.

Leonard H, Wren X, 2002 The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8: 117–134. |

- M, Meltzoff AN. (1995). Memory and representation in young children with Down syndrome: exploring deferred imitation and object permanence. *Dev Psychopathol* 7:393–407.
- Maggi L, Scianni M, Branchi I, D'Andrea I, Lauro C, Limatola (2011). CX(3)CR1 deficiency alters hippocampal-dependent plasticity phenomena blunting the effects of enriched environment. *Front Cell Neurosci.* 5:22.
- Mangan PA. 1992. Spatial memory abilities and abnormal development of the hippocampal formation in Down syndrome. Unpublished doctoral dissertation, University of Arizona, citato in Fidler DJ, Nadel L,(2007)
- Martin, G.E., Klusek, J., Estigarribia, B., Roberts, J. (2009). Language Characteristics of Individuals with Down Syndrome. *Topics in Language Disorders*, 29 (2), 112-132.
- Nadel L. (1986). Down syndrome in neurobiological perspective. In: Epstein CJ, (editor). *The neurobiology of Down syndrome*. New York: Raven Press. p 239–251
- Nelson C. (2000). The neurobiological bases of early intervention. In: Shokoff JP, Meisels J,(editors). *Handbook of early childhood intervention*. New York: Cambridge University Press. p 204–227.
- Office for National Statistics: Live births: 1938–2004. Accessed L.L. McCabe, E.R.B. McCabe,(2011). Down syndrome: Issues to consider in a national registry, research database and biobank, *Mol. Genet. Metab.*
- Ohr PS, Fagen JW. (1991). Conditioning and long-term memory in three-month-old infants with Down syndrome. *Am J Ment Retard* –162.
- Ohr PS, Fagen JW. 1993. Conditioning and long-term memory in three-month-old infants with Down syndrome. *J Appl Dev Psychol* 14:175–190.
- Ohr PS, Fagen JW. (1994). Contingency learning in 9-month-old infants with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 99: 74-84.
- Oster-Granite ML, Parisi MA, Abbeduto L, Berlin DS, Bodine C, Bynum D, Capone G, Collier E, Hall D, Kaeser L, Kaufmann P, Krischer J, Livingston M, McCabe LL, Pace J, Pfenninger K, Rasmussen SA, Reeves RH, Rubinstein Y, Sherman S, Terry SF, Whitten MS, Williams S, McCabe ER, Maddox (2011) Down syndrome: national conference on patient registries, research databases, and biobanks. *Mol Genet Metab.* Sep-Oct;104(1-2):13-22.
- Price, J.R., Roberts, J.E., Vandergrift, N., Martin, G. (2007). Language comprehension in boys with fragile X syndrome and boys with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51, 318-326.

- Rasmussen S, Wong L, Correa A, Gambrell D, Friedman (2006) Survival in infants with Down syndrome, Metropolitan Atlanta, 1979–1998. *J Pediatr*;148: 806–812. |
- Rast Rempel ED. (1974). Psycholinguistic abilities of Down's syndrome children. In: Proceedings of the Annual Meeting of the American Association on Mental Deficiency, Toronto
- Richmond S, Atkins (2005) A population-based study of the prenatal diagnosis of congenital malformations over 16 years. *BJOG*; 112: 1349–1357.
- Rihtman T, Tekuzener E, Parush S, Tenenbaum A, Bachrach SJ, Ornoy ((2010);Are the cognitive functions of children with Down syndrome related to their participation? *Dev Med Child Neurol. Jan*;52(1):72-8. Epub 2009 Sep 16.
- Rizzi S, Bianchi P, Guidi S, Ciani E, Bartesaghi R, (2011) Impact of environmental enrichment on neurogenesis in the dentate gyrus during the early postnatal period. *Brain Res. Sep 30*;1415:23-33. Epub 2011 Aug 9.
- Roberts, J.E., Price, J., Malkin., C. (2007). Language and communication development in Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review* 13(1), 26-35.
- Seung H.K., Chapman R. (2000). Digit span in individuals with Down syndrome and in typically developing children: temporal aspects. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 43, 609–20.
- Seung, H.K., Chapman, R. (2004). Sentence memory of individuals with Down's syndrome and typically developing children. *Journal of Intellectual Disability Research*, 48, 160-171.
- 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(2), 80-92.
- Ward P, Muir Gray (2001); Antenatal screening service for Down's syndrome in England: National Screening Committee.
- Wishart J. (1993). The development of learning difficulties in children with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 37:389–403.
- Wisniewski K, Kida E. (1994). Abnormal neurogenesis and synaptogenesis in Down syndrome. *Dev Brain Dysfunct* 7:289–301.
- Wisniewski K. (1990). Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis. *Am J Med Genet Suppl* 7:274–281.

Wisniewski K., Schmidt-Sidor B. (1989). Postnatal delay of myelin formation in brains from Down syndrome infants and children. *ClinNeuropathol* 8:55–62.

Wyllie J, Madar R, Wright M, Burn J, Wren (1997) Strategies for antenatal detection of Down's syndrome. *Arch Dis Child* 76: F26–F30.