



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato in Storia della cultura e della tecnica
Dipartimento di Scienze Psicologiche, Pedagogiche e della Formazione
Settore Scientifico Disciplinare MED /39

**SINDROME DI DOWN E SPORT:
L'ATTIVITÀ MOTORIA PER IL RECUPERO DELLE
FUNZIONI COGNITIVE IN ETÀ EVOLUTIVA**

IL DOTTORE
DOTT. DAVIDE TESTA

IL COORDINATORE
PROF. PIETRO DI GIOVANNI

IL TUTOR
DOTT.SSA LUCIA PARISI

CICLO XXV
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2015

INDICE

INTRODUZIONE	3
Cap 1 DISABILITÀ INTELLETTIVE	6
1.1 Il concetto di disabilità	6
1.2 Le disabilità intellettive	8
Cap 2 LA SINDROME DI DOWN	11
2.1 La sindrome di Down: aspetti epidemiologici	11
2.2 La sindrome di Down: aspetti citogenetici	13
2.2a La genetica delle cardiopatie congenite nella Sindrome di Down	16
2.2b La genetica dei dismorfismi craniofaciali nella Sindrome di Down	16
2.2c La genetica dei disordini mieloproliferativi nella Sindrome di Down	17
2.3 La sindrome di Down: anomalie del sistema nervoso centrale e disabilità	18
2.4 Degenerazione neuronale ed invecchiamento precoce nella sindrome di Down	20
2.5 Correlazione fra deficit immunitari ed invecchiamento precoce nella sindrome di Down	21
2.6 Lo stress ossidativo, le mutazione del DNA mitocondriale e l'invecchiamento precoce nella sindrome di Down	22
2.7 Alterazioni del metabolismo dell'omocisteina ed iperucemia nella sindrome di Down: correlazione con lo stress ossidativo	27
Cap 3 ATTIVITA' FISICA E SALUTE MENTALE	30
3.1 I benefici dell'attività sportiva	30
3.2 Attività sportiva e funzioni cognitive	33
3.3 I benefici dell'attività fisica in persone con disabilità intellettiva	36
3.4 Sport e Sindrome di Down	38
Cap 4 OGGETTO DI STUDIO	40
4.1 Introduzione	40
4.2 Materiali e metodi	41
4.2a misure antropometriche	42
4.2b valutazione dell'età mentale	42
4.2c valutazione dello sviluppo motorio	42
4.2d valutazione della memoria di lavoro	43
4.2e valutazione dei tempi di reazione	44
4.3 Programma di allenamento	45
4.4 Risultati	46
4.5 Discussioni	49
4.6 Conclusioni	51
Bibliografia	52

INTRODUZIONE

L'idea di parlare di sport e salute mentale nasce dal desiderio di riflettere sul nesso inscindibile che c'è tra corpo e psiche.

Mens sana in corpore sano. Questa massima di Giovenale testimonia che gli antichi avevano già compreso l'importanza della salute e della forma fisica per l'equilibrio psichico dell'uomo.

È ormai risaputo che l'attività motoria migliora numerosi aspetti non solo fisici ma anche cognitivi, emozionali e sociali ed, in particolare, migliora autostima e benessere psicologico generale.

Il movimento fisico e l'attività sportiva, anche se svolti in modo spontaneo e naturale, non strutturato e organizzato, sono una fonte di benessere psico-fisico.

Tutta l'attività fisica e sportiva regolare, costante e adeguata alle possibilità motorie, neurologiche e sensoriali, nonché all'età e alle condizioni generali e psico-fisiche del soggetto, è utile, se non indispensabile, per promuovere e mantenere una crescita e uno sviluppo fisico e psicologico, nonché relazionale e sociale il più possibile armonico ed equilibrato, durante tutte le fasi dell'età evolutiva.

I benefici arrecati dall'esercizio fisico sono dunque molteplici a cominciare da quelli fisici: vi è un notevole miglioramento della funzionalità cardio-circolatoria e respiratoria, della forza, della elasticità e della massima capacità di lavoro muscolare residuo (opponendosi all'ipo/atrofia musc.), della massima capacità anaerobica e potenza aerobica. Viene potenziata la resistenza alle malattie, alle infezioni, alla fatica, al dolore grazie alla produzione di beta-endorfine e oppioidi cerebrali. Vi è anche una diminuzione dei trigliceridi, del colesterolo totale e LDL, mentre incrementa il colesterolo buono HDL (Colcombe, Kramer, Erickson *et al.*, 2004).

Numerosi e importanti sono anche i vantaggi neurologici apportati dall'attività fisica.

La ricerca più recente si è soffermata su interessanti meccanismi di tipo fisiologico.

L'esercizio fisico regolare aumenta il flusso di sangue e l'apporto di ossigeno e altre sostanze nutritive ai muscoli e alle varie aree del cervello, riducendo così il deterioramento cognitivo.

Studi condotti con la risonanza magnetica mostrano che l'esercizio fisico è in grado di stimolare la neurogenesi (formazione di nuove cellule nervose), l'angiogenesi (sviluppo di nuovi vasi sanguigni a partire da altri già esistenti) e migliorare la plasticità sinaptica (capacità del sistema nervoso di modificare l'efficienza nel funzionamento delle connessioni tra neuroni, di instaurarne di nuove e di eliminarne alcune). Questi cambiamenti morfologici sono dovuti al fatto che l'esercizio fisico incrementa i livelli del fattore BDNF e del fattore di crescita insulino simile (IGF-1) (Churchill *et al.*, 2002).

Esiste un consenso ormai diffuso (confortato da recenti sviluppi delle neuroscienze) sul ruolo svolto dalla motricità, specie nei primi anni di vita, sullo sviluppo delle funzioni cerebrali.

Ricerche in campo neurologico suggeriscono che l'esercizio fisico influisce sulle funzioni elettriche nella corteccia cerebrale e, quindi, anche sulle funzioni cognitive. Le funzioni elettriche, infatti, sono particolarmente sensibili ai cambiamenti corporei e all'allenamento aerobico (Colcombe e Kramer, 2003; Kramer, Hahn, McAuley, Cohen, Banish, et al., 2001; Nakamura, Nishimoto, Akamatu, Takahashi e Maruyama, 1999).

Proprio per questo motivo si raccomanda la pratica sportiva e l'essere fisicamente attivi per almeno 30 minuti al giorno (Plante e Rodin, 1990).

E' da queste premesse che parte la volontà di dedicare un lavoro di tesi al ruolo che assume lo sport nella vita di un soggetto disabile. In particolare l'attenzione è stata posta sull'utilità della pratica sportiva per il miglioramento delle funzioni cognitive che in soggetti con disabilità intellettiva risultano particolarmente deficitarie.

Il lavoro svolto intende offrire dunque qualche spunto di riflessione sulla valenza terapeutica e sull'importanza dello sport per la salute fisica e mentale.

Nello specifico il presente elaborato rappresenta un tentativo di voler esaminare gli effetti dell'attività sportiva sulle funzioni cognitive di soggetti con disabilità intellettiva, in particolar modo su soggetti con sindrome di Down.

CAP 1. DISABILITA' INTELLETTIVE

1. Il concetto di Disabilità

Il tema della disabilità per essere introdotto necessita di una riflessione sui termini utilizzati e sull'evoluzione storica che essi hanno subito nel corso degli anni.

Espressioni quali menomazione, disabilità e handicap, che nei documenti ufficiali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno significati bene precisi, spesso sono stati utilizzati in modo scorretto alla stregua di sinonimi o sostituite da termini più sfumati, più involuti o addirittura del tutto eufemistici.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, una menomazione si riferisce a perdite o anomalie che possono essere transitorie o permanenti e comprende l'esistenza o l'evenienza di anomalie, difetti o perdite a carico di arti, organi, tessuti o altre strutture del corpo, incluso il sistema delle funzioni mentali. Essa rappresenta l'esteriorizzazione di uno stato patologico e riflette i disturbi a livello d'organo, ovvero "danni" di tipo fisico.

L'OMS definisce la disabilità come "qualsiasi restrizione o carenza (conseguente a una menomazione) della capacità di svolgere un'attività nel modo o nei limiti ritenuti normali per un essere umano". Essa rappresenta l'oggettivazione della menomazione e come tale si riflette sui disturbi a livello della persona e si riferisce a capacità funzionali attraverso atti e comportamenti che costituiscono aspetti essenziali della vita di ogni giorno.

L'handicap è "una condizione di svantaggio vissuta da una determinata persona in conseguenza di una menomazione o di una disabilità che limita o impedisce la possibilità di ricoprire il ruolo normalmente propri a quella persona in relazione all'età, al sesso e ai fattori socioculturali."

A partire dalla seconda metà del secolo scorso l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha elaborato differenti strumenti di classificazione inerenti l'osservazione e l'analisi delle patologie organiche, psichiche e comportamentali delle popolazioni, al fine di migliorare la qualità delle diagnosi di tali patologie.

La prima classificazione elaborata dall'OMS risale al 1970 e prende il nome di *International Classification of Diseases (ICD)*; essa, ponendo l'attenzione sul concetto di malattia (*disease*), tende ad individuare le cause della patologia fornendo per ognuna di esse una descrizione delle caratteristiche cliniche e limitandosi a tradurre i dati raccolti dall'analisi in codici numerici.

L'ICD rivela ben presto vari limiti di applicazione e ciò induce l'OMS ad elaborare un nuovo manuale di classificazione in grado di focalizzare l'attenzione non solo sulla causa delle patologie, ma anche sulle loro conseguenze. Così nel 1980 fu elaborato l'*International Classification of Impairment Disabilities and Handicaps (ICIDH)*; tale classificazione non si focalizza più sul concetto di malattia ma su quelli di menomazione, disabilità e handicap.

L'ICIDH ritiene importante analizzare l'influenza esercitata dal contesto sociale sullo stato di salute della popolazione piuttosto che partire dall'analisi dell'eziologia della patologia. In questo modo si tiene conto di un concetto di salute inteso come benessere fisico, mentale, relazionale e sociale inerente l'individuo nella sua globalità e nell'interazione con l'ambiente.

L'OMS dichiara l'importanza di utilizzare l'ICD e l'ICDH in modo complementare, favorendo l'analisi e la comprensione delle condizioni di salute dell'individuo in una prospettiva più ampia, in quanto i dati eziologici vengono integrati dall'analisi dell'impatto che una specifica patologia può avere sull'individuo e sul contesto ambientale in cui è inserito.

2. Le Disabilità Intellettive

Disabilità intellettiva (ID) è un termine che viene utilizzato per descrivere significative limitazioni nel funzionamento intellettuale e nel comportamento adattivo che hanno origine prima dell'età di 18 anni (Schalock et al. 2010).

Da alcuni anni le più importanti Associazioni internazionali ("American Association on Intellectual Developmental Disabilities", "European Conference on Psychological Theory and Research on Intellectual and Developmental Disabilities" ecc.) hanno deciso di sostituire il termine "Mental Retardation" con "Intellectual Disabilities", che in italiano possiamo tradurre con l'espressione "Disabilità Intellettive".

Tra i motivi di questa sostituzione vi sono i seguenti.

- Nel campo della disabilità la terminologia viene sostituita anche perché col tempo tende ad assumere connotati negativi e stigmatizzanti.
- Il termine "Disabilità intellettive" sembra più adatto ad evidenziare la molteplicità delle varie forme con cui si manifestano le disabilità che coinvolgono l'intelligenza.
- Ognuna di queste forme (ad esempio la sindrome di Down rispetto a quella di Williams o di X fragile) è caratterizzata da particolari profili con punti di forza e di debolezza (nella sindrome di Down, ad esempio, la memoria visuo-spaziale è migliore di quella verbale, mentre nella sindrome di Williams si ha il contrario). In altre parole questa nuova espressione richiamerebbe meglio della precedente le differenze anche qualitative e non solo quelle quantitative.
- Il termine "Intellettive", più specifico, è ritenuto più adeguato di quello generale "Mentale" (che, essendo aggettivo di Mente, si riferisce a tutto il funzionamento della mente e non solo a quello intellettuale).

Recentemente proprio nell'ultima revisione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-V (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali), il

termine ritardo mentale è stato ufficialmente sostituito da “disabilità intellettiva (disturbo dello sviluppo intellettivo)”.

Il termine “disabilità intellettiva” è l’equivalente di “disturbi dello sviluppo intellettivo” adottato nella bozza dell’ ICD-11.

Per sottolineare una progressiva convergenza fra i due sistemi classificatori questo secondo termine è stato riportato, fra parentesi, anche nel titolo del capitolo del DSM.

I nuovi termini del DSM-V fanno riferimento ad un disturbo con insorgenza nell’ età evolutiva che include deficit intellettivi e adattivi negli ambiti della concettualizzazione, della socializzazione e delle capacità pratiche.

D’ora in poi per poter formulare la diagnosi in accordo al DSM, devono venir soddisfatti i seguenti tre criteri:

- Deficit delle funzioni intellettive, come il ragionamento, la soluzione di problemi, la pianificazione, il pensiero astratto, il giudizio, l’apprendimento scolastico o l’apprendimento dall’esperienza, confermato sia da valutazione clinica che da prove d’intelligenza individualizzate e standardizzate.
- Deficit del funzionamento adattivo che si manifesti col mancato raggiungimento degli standard di sviluppo e socio-culturali per l’indipendenza personale e la responsabilità sociale. Senza supporto continuativo i deficit adattivi limitano il funzionamento in una o più attività della vita quotidiana, quali la comunicazione, la partecipazione sociale e la vita indipendente, in più ambiti diversi, come casa, scuola lavoro e comunità.
- Insorgenza dei deficit intellettivi e adattivi nell’età evolutiva.

I livelli di gravità vengono definiti sulla base del funzionamento adattivo e non sui punteggi di QI, poiché è stato giudicato che sia il funzionamento adattivo, nelle aree della concettualizzazione, della socializzazione e delle abilità pratiche, a determinare il livello di supporto necessario a mantenere una condizione di vita accettabile. Dunque si

continuano a distinguere 4 livelli di gravità (lieve, moderato grave e gravissimo), ma con criteri diversi dal DSM-IV e IV-TR.

Pur non essendo considerato una malattia, il ritardo mentale compare anche nell' *International Classification of Diseases* (ICD) pubblicato, per la prima volta, nel 1893 e ora disponibile nella sua decima revisione. In esso si fa riferimento a una condizione in cui lo sviluppo è bloccato oppure incompleto. Viene inoltre raccomandato che la sua valutazione si riferisca al livello attuale di funzionamento, senza lasciarsi fuorviare dalla sua natura ed eziologia. Nella decima edizione (ICD-10) si raccomanda di valutare il livello delle abilità cognitive rapportandole alle norme e alle aspettative culturali della popolazione di riferimento, utilizzando strumenti appropriati a quel contesto culturale, in grado di produrre anche una stima a proposito della competenza sociale della persona.

CAP. 2 LA SINDROME DI DOWN

1. La sindrome di Down: aspetti epidemiologici

La sindrome di Down (DS) o trisomia 21 rappresenta la più comune e nota cromosomopatia, determinata dalla presenza in triplice copia del cromosoma 21 (Hsa21) o, più raramente, di parte di esso, in seguito ad una mancata disgiunzione meiotica durante l'ovogenesi. L'origine del cromosoma 21 sovranumerario è materna nel 93 dei casi, mentre nel 7 dei casi è dovuta alla non disgiunzione del cromosoma di origine paterna.

Nel 95 dei casi si tratta di trisomia 21 in forma libera, che consiste nella presenza in soprannumero dell'intero Hsa21, non traslocato su altri cromosomi; nella maggioranza dei casi la trisomia 21 è omogenea, ovvero presente in tutte le cellule analizzate, mentre nel 3,5 dei pazienti è in mosaico, quindi presente solo in parte delle cellule. Nel 4 dei casi la trisomia 21 è dovuta ad una traslocazione di Hsa21 su un altro cromosoma (traslocazione robertsoniana); infine nell'1 dei pazienti la trisomia 21 è parziale.

Dal punto di vista clinico l'effetto è identico, mentre le conseguenze riproduttive (rischio di ricorrenza) per la coppia genitoriale sono in relazione al tipo cito genetico di trisomia 21.

Per la diagnosi di DS, è necessaria quindi la presenza di trisomia 21 in associazione al quadro clinico.

L'incidenza stimata di DS è circa 1/700 - 1/1000 nati vivi, con una lieve prevalenza nel sesso maschile: il numero annuale di nati affetti da DS risulta essere in diminuzione a causa soprattutto delle interruzioni volontarie di gravidanza (IVO) selettive; i registri delle IVO evidenziano un progressivo incremento negli anni di interruzioni volontarie per DS e si stima che la percentuale di IVO, rispetto ai nati, sia circa 58.

L'unico fattore di rischio accertato per DS è rappresentato dall'età materna avanzata, responsabile di alterazioni nel processo di meiosi (M) degli ovociti, in particolare della nondisgiunzione meiotica di Hsa21, sia durante la fase I (MI), che nella fase II (MII); la percentuale di errori di MI e MII varia in base all'età materna: è più bassa nelle madri con età < 19 e ≥ 40 anni e più elevata nel gruppo intermedio e, nelle donne con età ≥ 40 anni, è più frequente la nondisgiunzione in MII.

La trisomia 21 comporta un elevato rischio di abortività spontanea e di morbidità e mortalità neonatali: nel periodo compreso tra l'epoca della villocentesi ed il termine di gestazione la percentuale di aborti spontanei è del 43, mentre tra l'epoca dell'amniocentesi ed il termine di gestazione è del 23. In letteratura è riportata una correlazione direttamente proporzionale tra età materna ed incidenza di aborti spontanei di feti affetti da DS: con l'aumentare dell'età materna, cresce l'incidenza di aborti spontanei (dal 23 per le madri all'età di 25 anni al 45 per quelle di 45 anni).

Negli ultimi anni la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da DS sono significativamente migliorate, grazie ai continui progressi nei trattamenti medici: è aumentata soprattutto la sopravvivenza nella prima infanzia, conseguentemente al perfezionamento della cardiocirurgia, ed i soggetti affetti da DS più anziani raggiungono i 73 anni di età; l'aspettativa di vita per i maschi è maggiore di circa 3.3 anni rispetto alle femmine; un prolungamento della vita comporta tuttavia un aumento di percentuale delle patologie legate all'invecchiamento.

2. La sindrome di Down: aspetti citogenetici

Molti studi sono stati volti per individuare le conseguenze fenotipiche e cliniche legate al triplo dosaggio genico dovuto alla trisomia 21.

Recentemente il cromosoma 21 è stato completamente sequenziato. I geni presenti su Hsa21, fino ad ora identificati, sono più di 400; di questi 20-50 sono localizzati nel tratto terminale del braccio lungo (21q22.2), definito Down syndrome critical region (DSCR).

Si ritiene che lo sbilanciamento di espressione tra geni Hsa21 e geni nonHsa21 sia responsabile delle molteplici caratteristiche fenotipiche di DS.

Solo alcuni geni sembrano essere sensibili alla sovraespressione legata alla presenza della triplice copia di Hsa21 stesso, con conseguente alterazione del fenotipo da essi determinato. I geni di Hsa21 in triplice copia hanno un effetto integrato sull'intero genoma e condizionano l'espressione di moltissimi altri geni, attivandoli o inibendoli a seconda della costituzione genetica individuale (polimorfismo genico): questo potrebbe spiegare la variabilità di espressione fenotipica e la diversità individuale di manifestazioni patologiche nei pazienti affetti da DS.

La trisomia di Hsa21 ha un notevole impatto sullo sviluppo di diversi organi e tessuti, in particolare di cuore e cervello.

Negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi nella conoscenza e nella spiegazione dei meccanismi genetici alla base delle principali caratteristiche fenotipiche della DS: anomalie di sviluppo, predisposizione a determinate patologie, disabilità. Queste conoscenze possono avere un ruolo fondamentale in nuove strategie terapeutiche.

Hsa21 contiene 5 microRNAs (miRNA) regolatori dell'espressione genica: miR-99a, let-7c, miR-125b-2, miR-155, and miR-802; la sovraespressione di questi miRNA, in presenza di trisomia 21, a livello dei tessuti nervoso e cardiaco fetali, determina una ridotta espressività delle proteine codificate (effetto down-regulation): ne conseguono le anomalie cerebrali e cardiache tipiche della DS.

Recentemente sono stati identificati due principali geni nella DSCR, coinvolti in varie anomalie di sviluppo: DYRK1A (dualspecificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 1 A), responsabile della fosforilazione di molteplici fattori di trascrizione (FIG. 1), e RCAN1 (regulator of calcineurin 1), inibitore endogeno della calcineurina A; la presenza in triplice copia di entrambi contribuisce a deficit di apprendimento e memoria, alterazione della plasticità sinaptica, anomalie dei cicli cellulari.

DYRK1A rappresenta il principale regolatore dell'espressione del gene REST, fattore chiave della pluripotenza cellulare e della differenziazione neuronale (FIG. 2); pertanto la triplice copia di DYRK1A in Hsa21 altera la differenziazione delle cellule pluripotenti e staminali embrionali.

La sovraespressione di DYRK1A si associa ad anomalie dello sviluppo neurocognitivo ed a deficit di apprendimento e di memoria solamente in alcuni modelli animali di trisomia 21, come Ts65Dn mice, ed in alcuni pazienti con DS; questo suggerisce che il polimorfismo e la diversa espressione di altri geni influiscono sugli effetti della trisomia DYRK1A.

FIG. 1: Dualspecificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A) favorisce la fosforilazione di numerose proteine, coinvolte in diversi processi biologici e responsabili delle principali caratteristiche fenotipiche di DS.

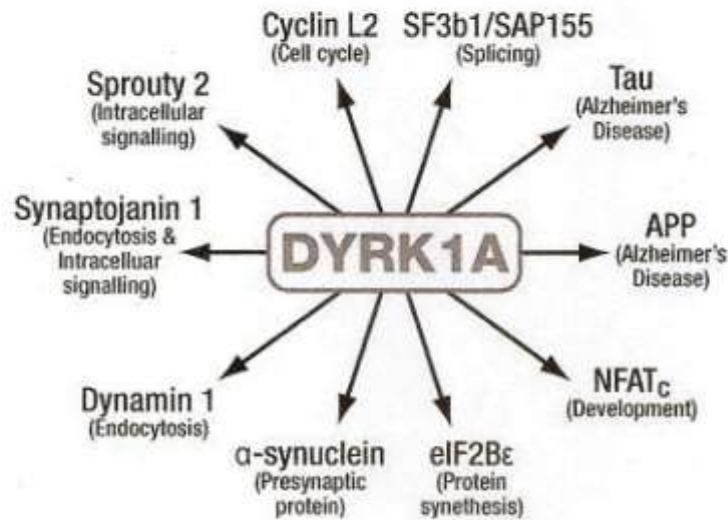
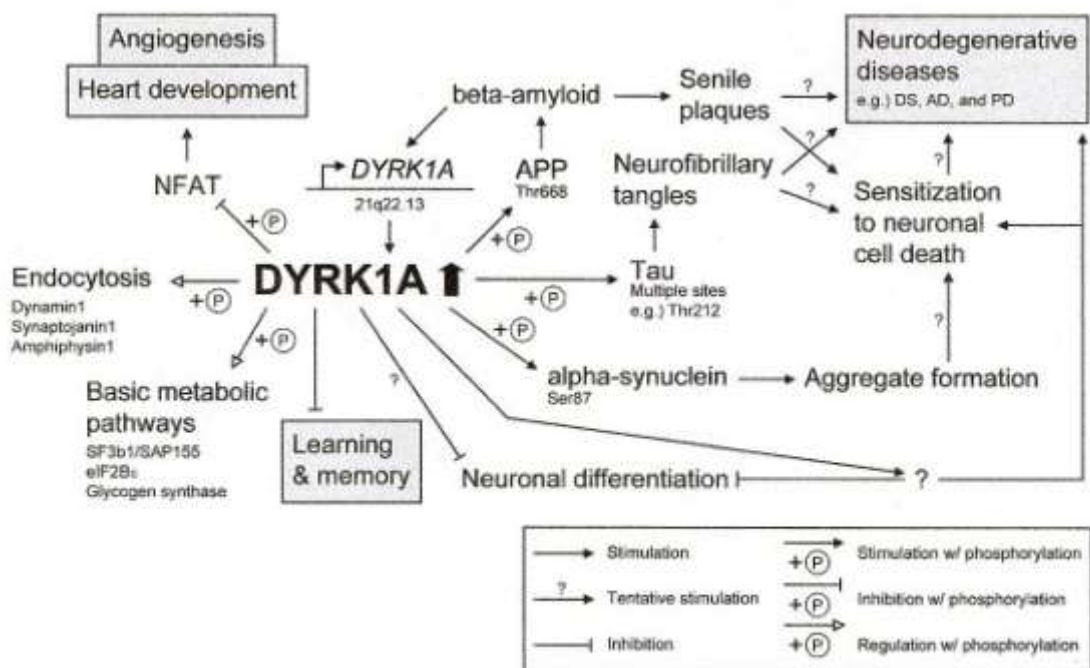


FIG. 2: Principali ruoli di DYRK1A nei vari processi cellulari e loro correlazione con i fenomeni neurodegenerativi che si realizzano nella Sindrome di Down.



2a La genetica delle cardiopatie congenite nella Sindrome di Down

Circa il 40-50 dei soggetti affetti da DS presenta una cardiopatia congenita, con notevole impatto sulla mortalità neonatale: canale atrioventricolare (39%), difetto interatriale tipo ostium secundum (42%), difetto interventricolare (43%), Tetralogia di Fallot (6%).

I difetti cardiaci della DS sembrano associati prevalentemente a mutazioni a carico del gene non-Hsa21 CRELDI. Si ritiene che la presenza in triplice copia di più di 100 geni Hsa21 possa alterare lo sviluppo del tessuto cardiaco, come è stato dimostrato nel modello murino di DS, Ts65Dn (15).

Sono necessari ulteriori studi per identificare i meccanismi cito genetici coinvolti nello sviluppo delle anomalie cardiache nei pazienti affetti da DS.

2b La genetica dei dismorfismi craniofaciali nella Sindrome di Down

Tutti i pazienti affetti da DS presentano dismorfismi craniofaciali più o meno evidenti, con espressività variabile in base alle diverse epoche di vita.

I principali dismorfismi craniofaciali caratteristici della DS sono determinati da anomalie dello sviluppo embrionale, secondarie a difetti di migrazione e proliferazione delle cellule della cresta neurale: nei modelli murini di trisomia 21, come Ts65Dn e Tc1, che manifesta le caratteristiche anomalie craniofaciali della DS (16), quali ipoplasia/dismorfismi mandibolari, sono stati riscontrati deficit numerico di cellule della cresta neurale ed un più piccolo primo arco faringeo.

2c La genetica dei disordini mieloproliferativi nella Sindrome di Down

La malattia mieloproliferativa transitoria è una neoplasia a regressione spontanea, specifica del soggetto con DS specie nell'epoca neonatale e nella prima infanzia. Il fattore di trascrizione GATA1 è necessario per il normale sviluppo e la normale maturazione delle cellule della linea eritroide e dei megacariociti. Mutazioni a carico del fattore di trascrizione GATA1 sono state correlate con l'elevata incidenza di disordini mieloproliferativi transitori nei neonati con DS e di leucemia acuta linfoblastica e megacarioblastica nel bambino con DS; la stessa trisomia di Hsa21 di per sé determina un' espansione sia delle cellule precursori della linea eritroide che dei megacariociti e rende queste stesse cellule più suscettibili alle mutazioni di GATA1.

3. La sindrome di Down: anomalie del sistema nervoso centrale e disabilità

La trisomia di Hsa21 rappresenta la principale causa di ritardo mentale e tutti i pazienti con DS presentano un grado moderato-severo di disabilità. In letteratura si riporta che l'8-13,6% dei soggetti con DS sviluppa epilessia, mentre l'incidenza di autismo è stimata intorno a 7-11% .

In generale, le tappe dello sviluppo seguono la normale sequenza, con un particolare deficit nella produzione di linguaggio; in età pediatrica si riscontrano disturbi comportamentali come il deficit di attenzione e iperattività (6,1% dei casi), il disturbo oppositivo della condotta (5,4%) o un comportamento aggressivo (6,5%) mentre possono occorrere in età adulta Depressione Maggiore (6,1 %) o comportamento aggressivo (6,1%).

Nei soggetti affetti da DS, così come nel modello murino Ts65Dn, sono state riscontrate dimensioni cerebrali significativamente più ridotte ed un cervelletto sproporzionatamente più piccolo: si tratta essenzialmente di una riduzione del volume cerebrale, in particolare per ipoplasia di ippocampo, corteccia cerebrale e sostanza bianca, con una significativa riduzione del numero di cellule neuronali. Queste anomalie derivano fondamentalmente da alterazioni di sviluppo negli stadi iniziali della neurogenesi. L'esame di feti affetti da DS (17°-21° settimane) ha evidenziato la presenza di un ridotto numero di cellule a livello del giro dentato, dell'ippocampo e del giro paraippocampale; nei feti con DS vi è una prevalenza di precursori degli astrociti rispetto a cellule con fenotipo neuronale; inoltre vi è una minor proliferazione cellulare e una maggior incidenza di apoptosi cellulare a livello della regione dell'ippocampo e nella zona germinativa dei ventricoli laterali.

Studi condotti sul modello murino Ts65Dn hanno evidenziato che i precursori delle cellule neuronali, in presenza di trisomia 21, presentano una ridotta risposta mitogena con conseguente deficit cellulare (25); infine, in diverse zone del cervello di feti affetti da DS, si è rilevato la presenza di alterazioni dei cicli cellulari che possono essere alla base di una ridotta potenzialità proliferativa'<"

Oltre alle anomalie di sviluppo del sistema nervoso centrale sono state recentemente identificati diversi geni apoptosi-correlati (p53, fas, GAPDH, ecc) che hanno un ruolo fondamentale nella predisposizione della morte neuronale nel tessuto cerebrale di soggetti con DS attraverso un meccanismo di iperproduzione di specie reagenti dell'ossigeno (27).

Le anomalie strutturali cerebrali, in aSSOCiaZIOne alla trisomia di van gem, come DYRK1A, e di proteine canali neuronali, come GIRK2 (Gprotein-coupled inward-rectifying potassium channel subunit 2) potrebbero contribuire ai difetti di apprendimento e di memoria caratteristici della DS, come è stato dimostrato da diversi studi sui modelli murini.

I deficit di apprendimento e di memoria sono principalmente correlati ad anomalie del processo elettrofisiologico di "potenziamento a lungo termine", che si realizza nel giro dentato dell'ippocampo, ipoplasico nella DS (29); si associano poi specifiche alterazioni sinaptiche sempre a livello dell'ippocampo, così come una riduzione del numero stesso delle sinapsi. Le anomalie di sviluppo del sistema nervoso descritte contribuiscono al processo di degenerazione neuronale a cui vanno incontro precocemente e prematuramente i soggetti affetti da DS.

4. Degenerazione neuronale ed invecchiamento precoce nella sindrome di Down

La trisomia di Hsa21 comporta non solo un'elevata incidenza di ritardo mentale, ma anche un aumentato rischio di sviluppare demenza, con le manifestazioni neuropatologiche caratteristiche della malattia di Alzheimer (AD), e più precocemente rispetto al resto della popolazione; nei soggetti con DS appaiono più precoci in generale tutti i processi di invecchiamento (33,34).

Se da un lato si assiste ad un progressivo aumento dell'aspettativa di vita per la DS, dall'altro si evidenzia pure un corrispettivo incremento del rischio di sviluppare patologie neurologiche associate ad un invecchiamento precoce, in particolare demenza. L'aumentato rischio di insorgenza di demenza e soprattutto di AD è caratteristico della DS e non si riscontra nei soggetti affetti da altre differenti forme di disabilità.

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi per comprendere i meccanismi alla base dei processi di degenerazione neuronale e di invecchiamento precoce ed accelerato che caratterizzano i pazienti affetti da DS e la correlazione tra AD e DS, con il principale scopo di introdurre nuove strategie terapeutiche.

5. Correlazione fra deficit immunitari ed invecchiamento precoce nella sindrome di Down

La demenza, in particolare AD, e la degenerazione neuronale non rappresentano le uniche espressioni di invecchiamento precoce nella DS; esistono infatti altre manifestazioni cliniche e markers biochimici indicativi di "early aging"; fra questi in particolare la produzione di auto anticorpi e lo sviluppo di patologie autoimmuni.

Alcuni autori hanno correlato la presenza di elevati livelli di auto anticorpi e la comparsa di malattie autoimmuni nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti affetti da DS, con un precoce invecchiamento del sistema immunitario¹⁹.

Ancora oggi non è chiaro se le alterazioni del sistema immunitario osservate nella trisomia 21 siano semplicemente la conseguenza di un difetto intrinseco funzionale delle cellule linfocitarie o siano espressione di early aging.

Infatti, nella DS, anche il sistema immunitario, così come il sistema nervoso, sembra andare incontro a precoce invecchiamento: i deficit immunitari caratteristici della DS sono espressione di un difetto intrinseco iniziale, durante lo sviluppo, in presenza di trisomia 21; questo deficit primario sarebbe responsabile di un processo di prematuro invecchiamento del sistema immunitario.

Nei pazienti con DS si osservano molteplici anomalie immunologiche, fra cui alterazioni delle sottopopolazioni cellulari linfocitarie, disfunzioni delle cellule del sistema immunitario, sviluppo di cellule tumorali e produzioni di autoanticorpi; si tratta di anomalie più frequentemente età-correlate e fanno appunto parte del quadro di "early aging", caratteristico di DS.

Un'altra caratteristica dei soggetti con DS è rappresentata dalla progressiva espansione di cellule con originaria attività di natural killer non funzionali: ne consegue un deficit della stessa attività natural killer.

6. Lo stress ossidativo, le mutazioni del dna mitocondriale e l'invecchiamento precoce nella sindrome di Down

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi relativamente a due principali eventi alla base dei fenomeni neurodegenerativi e del processo di invecchiamento precoce nella DS: lo stress ossidativo e le mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA).

E' noto che diverse patologie neuromuscolari degenerative sono associate a progressivo accumulo di danno ossidativo nel mtDNA del tessuto nervoso e numerose mutazioni di mtDNA stesso sono la causa di gravi malattie trasmesse per via materna. Oltre a mutazioni ereditarie, il mtDNA è soggetto ad un elevato tasso di mutazioni somatiche poiché è una molecola scarsamente protetta da proteine (al contrario del DNA nucleare che è protetto da molecole istoniche) ed inoltre si trova nelle immediate vicinanze dei siti di produzione dei radicali liberi dell'O₂.

Le cellule dei mammiferi possiedono da 100 a più di 1000 mitocondri, ciascuno dei quali può avere da 2 a più di 100 copie di mtDNA; mtDNA è una piccola molecola circolare di DNA di 16569 bp presente in molte copie all'interno di ciascun mitocondrio, è ereditato solo per via materna e rappresenta l'unico deposito di informazioni genetiche al di fuori del nucleo.

Il mtDNA codifica per 22 tRNA, 2 rRNA e 13 polipeptidi componenti essenziali dei complessi della catena respiratoria necessaria per la produzione di A TP; tale produzione è essenziale per tutto il metabolismo cellulare ed il mantenimento dell'organismo. La principale funzione dei mitocondri non è solamente produrre A TP attraverso la catena respiratoria, ma anche regolare la formazione e lo smaltimento di reagenti dell'ossigeno (ROS, reactive-oxygen-species) e quindi di radicali liberi dell'ossigeno.

Il numero e la funzione dei mitocondri sono regolati da una serie di proteine codificate dal DNA mitocondriale e nucleare.

Lo stress o danno ossidativo è definito come uno sbilanciamento tra processi biochimici che portano alla produzione di ROS e quelli responsabili della loro rimozione, la cosiddetta "cascata cellulare antiossidante": un evento di stress ossidativo si produce all'interno di una cellula quando si verifica uno squilibrio tra la produzione di radicali liberi e la capacità del sistema antiossidante di neutralizzarli.

Il danno ossidativo si accompagna generalmente a difetti della respirazione mitocondriale e della fosforilazione ossidativa.

E' stato recentemente dimostrato che il difetto di riparazione del danno ossidativo di mtDNA ha un ruolo fondamentale nel processo di invecchiamento.

La "teoria mitocondriale" dell'invecchiamento, revisione della "teoria dei radicali liberi", sostiene che, con il passare del tempo, si realizza un progressivo accumulo di mutazioni a carico di mtDNA, con conseguente perdita di funzione e successiva morte accelerata delle cellule; il danno età-correlato degli enzimi della catena respiratoria comporta non solo una ridotta sintesi di ATP, ma anche un'aumentata produzione di ROS e di radicali liberi così che il mtDNA, non protetto da istoni e 10 volte più suscettibile a mutazioni rispetto al DNA nucleare, viene esposto al danno ossidativo. Con il trascorrere degli anni, in particolare già a partire dalla terza decade, le mutazioni a carico di mtDNA tendono sempre più ad aumentare così come risulta sempre più deficitaria sia la funzione bioenergetica sia l'efficienza trascrizionale dei mitocondri ed altrettanto compromessa sarà la capacità di riparazione del danno ossidativo. Nell'invecchiamento si assiste ad un progressivo declino dell'attività e delle funzioni dei sistemi antiossidanti mitocondriali con conseguente accumulo di danno ossidativo tissutale.

La protezione delle strutture citoplasmatiche dal danno ossidativo avviene attraverso l'azione di tre sistemi enzimatici antiossidanti: la superossido dismutasi (SOD), la catalasi (Cat) e la glutazione perossidasi (GPx); la cellula presenta un'omeostasi enzimatica in grado di neutralizzare la produzione di radicali liberi di origine esogena ed endogena, attraverso l'azione sinergica di SOD, Cat, GPx e della carbonil reduttasi (CBR): i principali enzimi antiossidanti danneggiati sono MnSOD (Mn²⁺-dependent superoxide dismutase), Cu/Zn SOD (copper/zinc superoxide dismutase), GPx (glutathione peroxidase), GR (glutathione reductase), and CAT (catalase).

Le mutazioni di mtDNA sono più frequentemente delezioni a carico di geni che codificano per tRNAs e mRNAs, essenziali per le funzioni mitocondriali; alcuni geni di mtDNA risultano più esposti allo stress ossidativo e quindi più suscettibili alle delezioni; in generale mtDNA è 20 volte più esposto al danno ossidativo rispetto al DNA nucleare.

Il progressivo accumulo di ROS nell'invecchiamento determina non solo mutazioni di mtDNA, ma induce l'apoptosi cellulare attraverso le alterazioni mitocondriali conseguenti al danno ossidativo(60): la riduzione del numero di cellule attraverso l'apoptosi, in un tessuto/organo, ne determina la perdita di funzione: rimangono ancora da definire come vengano compromessi i processi enzimatici che regolano l'apoptosi cellulare.

Nell'invecchiamento, vi è quindi una stretta correlazione fra down-regulation dell'apoptosi cellulare e danno ossidativo/ mutazioni di mtDNA.

Per concludere si può affermare che il declino della funzione respiratoria, la produzione mitocondriale di ROS, lo stress ossidativo e la suscettibilità all'apoptosi cellulare, connessi fra loro, rappresentano gli eventi cruciali del processo di invecchiamento (FIG. 4).

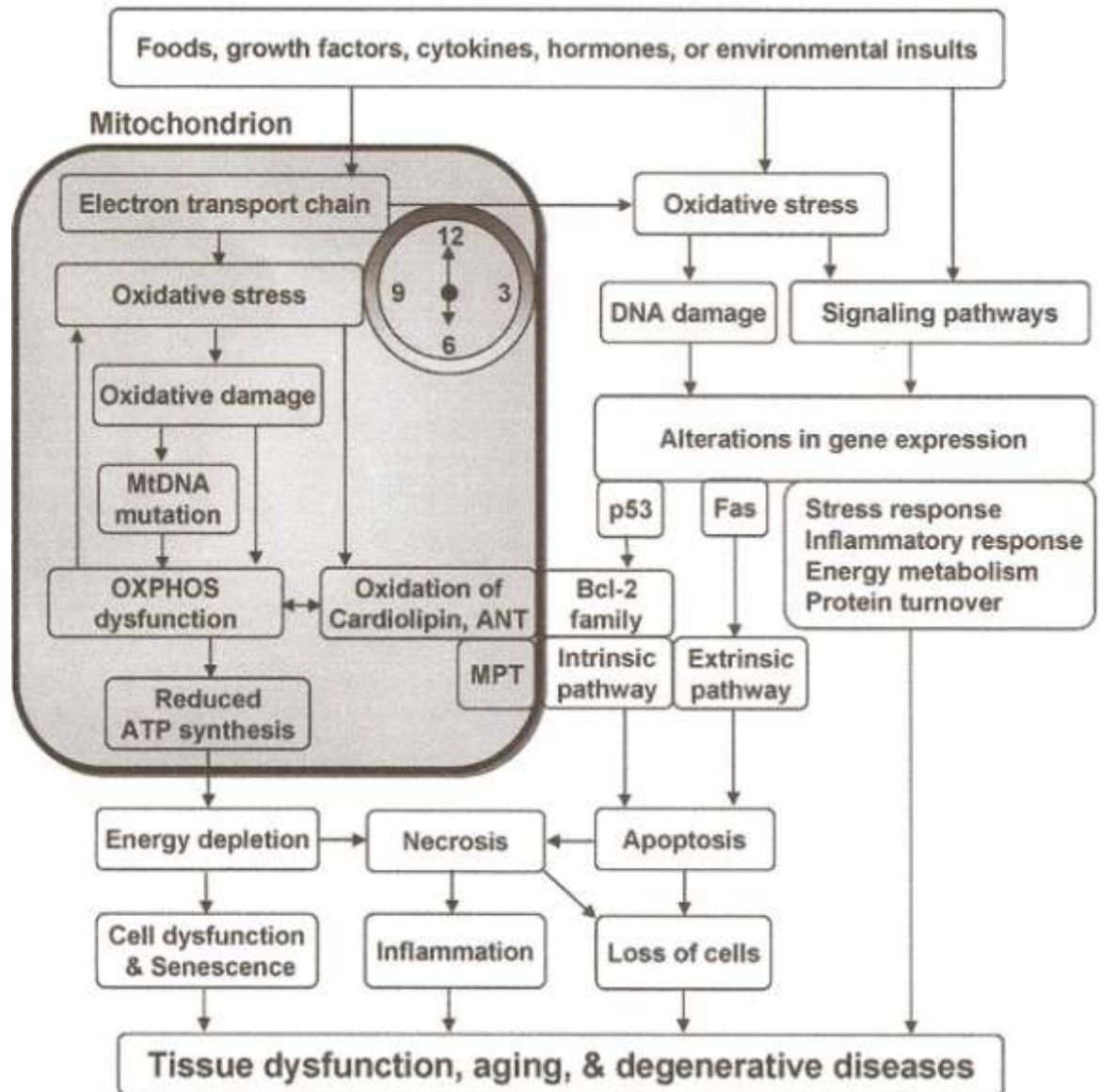
Una sovraespressione di questi eventi, In presenza della trisomia di Hsa21, ed in particolare un aumentato stress ossidativo costituirebbero la causa dell'invecchiamento precoce ed accelerato nella DS: i pazienti affetti da DS infatti presentano una precoce condizione di suscettibilità al danno ossidativo¹ e i principali markers di stress ossidativo sono già elevati nell'infanzia, in particolare è riportata una sovraespressione di superossido dismutasi (SOD), il cui gene mappa nella DSCR (21q22.11), e di GPx.

Nel processo di invecchiamento il danno ossidativo e le mutazioni di mtDNA si accumulano causando una progressiva perdita della funzione bioenergetica e dell'azione mitocondriale antiossidante. Di conseguenza si realizza un declino funzionale dei tessuti ed apoptosi/necrosi cellulare. L'alimentazione, il sistema ormonale, i fattori di crescita e l'esposizione a danni esterni, influiscono sul metabolismo mitocondriale, sullo stress ossidativo e sull'espressione genica.

FIG. 4: RUOLO DEL MITOCONDRIO NEL PROCESSO DI INVECCHIAMENTO

Una parte dell'ossigeno della catena respiratoria non viene completamente ridotto e si generano ROS e radicali liberi dell'ossigeno, che generalmente vengono smaltiti dalla funzione coordinata dei sistemi enzimatici antiossidanti. Se questo meccanismo fallisce i ROS possono causare danno ossidativo e mutazioni di mtDNA.

Ne consegue un'alterazione dei processi di trascrizione delle proteine codificate con ridotta efficienza nella sintesi di ATP ed ulteriore produzione di ROS.



7. Alterazioni del metabolismo dell'omocisteina ed iperucemia nella sindrome di Down: correlazione con lo stress ossidativo.

L'omocisteina (tHcy) è un prodotto del metabolismo della metionina, aminoacido essenziale introdotto con la dieta.

Normalmente il metabolismo di tHcy comprende 2 vie principali: 1) via della remetilazione, in cui sono coinvolti gli enzimi metionina-sintasi, metilene-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR), betaina-sintasi, con metionina come catabolita finale; 2) via della transulfurazione, che sfrutta l'enzima cistationina-b-sintasi (CBS) e produce la cisteina.

Nella via della remetilazione, tHcy può essere remetilato a metionina mediante due processi; nel primo, "ciclo dei folati", in cui è fondamentale la presenza dell'acido folico, MTHFR riduce il 5,10-metilene-tetraidrofolato a 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF); quest'ultimo fornirà poi, in presenza della vitamina B12, il gruppo metilico necessario per la riconversione di tHcy in metionina; nel secondo processo, la reazione di remetilazione è svolta dall'enzima betaina-sintasi che produce metionina catalizzando il trasferimento di un gruppo metilico dalla betaina a tHcy.

Nella via metabolica della transulfurazione invece CBS, coadiuvato dalla vitamina B6, catalizza la reazione di condensazione tra omocisteina e serina con formazione di cistationina che successivamente viene degradata a cisteina.

Pertanto diverse vitamine del gruppo B, l'Acido Folico (vitamina B9), la Betaina (Trimetilglicina), la Cianocobalamina (vitamina B12), la Piridossina (vitamina B6) influenzano il metabolismo di tHcy e risultano essenziali per la riduzione dei livelli plasmatici di questo amminoacido.

Da alcuni anni è noto che un aumento dei livelli plasmatici di omocisteina, senza alcuna differenza di sesso, costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e vascolari periferiche. E' emerso inoltre che l'iperomocisteinemia è un fattore di rischio per lo sviluppo della demenza e della malattia di Alzheimer.

I soggetti affetti da DS presentano livelli di tHcy ridotti; infatti il gene che codifica per CBS è stato mappato sul cromosoma 21 ed in presenza di trisomia di Hsa21 viene sovraespresso; attraverso un'iperattivazione della transulfurazione, si determina una riduzione dei livelli plasmatici di tHcy; questo indirettamente determina da un lato una riduzione dell'attività della metionina-sintasi, dall'altro un accumulo di 5-MTHF.

La ridotta attività della metionina-sintasi comporta una ridotta conversione di 5-MTHF tetraidrofolato (THF), che rappresenta la forma metabolicamente attiva del folato fondamentale per la produzione di nucleotidi per la sintesi di RNA e DNA: nei pazienti da DS, pertanto si può avere un deficit funzionale di folati, pur in presenza di livelli plasmatici normali.

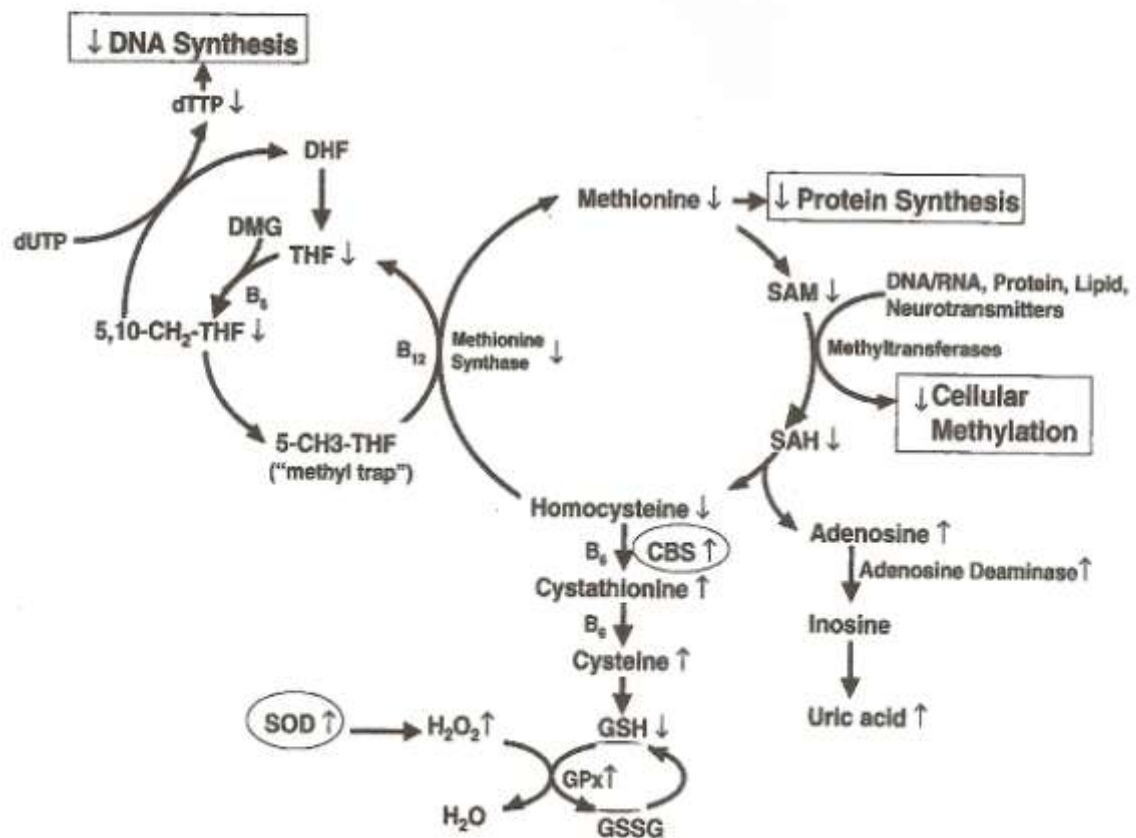
Esistono tuttavia dei polimorfismi del gene che codifica per la metionina sintasi (MTR), associati ad iperomocisteinuria (tHcy > 15 micromol/L) nei soggetti con DS.

Le alterazioni del metabolismo di tHcy, in presenza di trisomia 21, sono strettamente correlate con lo stress ossidativo e, si ritiene, siano la causa principale dell'iperuricemia dei soggetti con DS nei quali si riscontrano anche aumentati livelli plasmatici di adenosina, precursore dell'acido urico, ed iperattività dell'adenosina deaminasi; secondo alcuni autori l'iperuricemia in presenza di trisomia 21 è causata da eccessiva produzione di purina secondariamente a sovraespressione del gene GARS-AIRS-GART, presente in Hsa21; recentemente si sostiene invece che la sovra espressione di CBS, attraverso una iperproduzione di adenosina, sia la principale causa di iperuricemia nella DS.

Infine l'aumento dei livelli di acido urico e del suo corrispettivo prodotto ossidativo, l'allantoina, nei soggetti affetti da DS, è correlato ad un incrementato danno ossidativo. Nella FIG. 5 sono descritte le alterazioni dei processi metabolici di tHcy nella DS.

FIGURA 5: La sintesi e la riparazione del DNA da un lato e la metilazione cellulare dall'altro sono 2 processi metabolici che si intersecano con la sintesi della metionina, vitB12/folati dipendente: la metionina viene prodotta a partire dalla omocisteina e, contemporaneamente, si produce tetraidrofolato indispensabile per la sintesi di DNA/RNA.

Nella sindrome di Down, i due geni CBS e SOD, presenti entrambi sul cromosoma 21, risultano sovraespressi con conseguenti alterazioni dirette ed indirette dei processi metabolici in cui sono coinvolti.



CAP. 3 ATTIVITA' FISICA E SALUTE MENTALE

1. I benefici dell'attività sportiva

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, regolare, adeguata attività fisica e una dieta sana sono due fattori importanti nel promuovere e mantenere una buona salute nel corso della vita intera.

Per salute, l'OMS intende “uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non la semplice assenza dello stato di malattia o di infermità” (1948). Tale definizione è stata in seguito ampliata e chiarita attraverso successivi documenti; in particolare la salute come benessere emerge quale risultato di un processo complesso e dinamico in cui interagiscono diversi fattori, soprattutto quelli ambientali e le politiche di promozione e di difesa della salute e del benessere.

Il termine benessere rimanda a star bene o a esistere, vivere bene. Lo si può interpretare come un dato oggettivo e soggettivo insieme: il benessere oggettivo rimanda alle possibili opportunità sociali, ambientali e comunitarie che possono favorire una migliore condizione di vita dal punto di vista fisico, mentale e sociale e, quindi, alla necessità di intraprendere azioni che promuovano benessere attraverso l'interazione di diversi sistemi; da un punto di vista soggettivo, invece, il benessere rinvia alla percezione del proprio star bene, valutato dalla persona in relazione alle sue possibilità, al contesto di vita, alle aspettative e in relazione alla rete di rapporti e di sostegno alla promozione del proprio benessere in una dimensione che include il rapportarsi e il relazionarsi con la promozione del benessere degli altri e di tutti.

Molti studi scientifici hanno dimostrato che l'attività fisica, e in particolar modo lo sport, produce benefici positivi sia a livello fisico che psicologico.

Il movimento e una buona forma fisica riducono la possibilità che si verifichino diversi problemi di salute quali malattie cardio-vascolari, ipertensione, obesità, osteoporosi, diabete. Inoltre, praticare una costante attività sportiva aumenta le prestazioni fisiche, migliora l'efficienza dell'apparato cardiocircolatorio, diminuisce la pressione arteriosa sotto sforzo e diminuisce la frequenza cardiaca ad un dato sforzo. Ancora, favorisce una maggiore capillarizzazione, aumenta il volume sanguigno e della massa di globuli rossi, riduce la tendenza ad eventi trombotici, migliora la funzionalità del sistema polmonare, dà minore frequenza e profondità respiratoria, riduce l'incidenza di asma e allergie. Infine, migliora la funzionalità intestinale, contrasta la perdita dei minerali ossei, dona un miglior aspetto della cute, determina una maggiore tolleranza allo sforzo e una minore percezione della fatica, aumenta il tono muscolare con maggior protezione delle cartilagini articolari, previene alcuni tumori, riduce il colesterolo cattivo e quello totale e riduce i trigliceridi nel sangue.

Il benessere fisico si riflette anche sul benessere psicologico ed emotivo, infatti è risaputo che l'attività sportiva ha effetti benefici anche a livello psicologico.

Innanzitutto praticare sport ha effetto sulla depressione, o comunque su condizioni di umore "basso". È stato anche osservato che gli effetti positivi sul tono dell'umore si manifestano immediatamente, cioè al termine di una sessione d'esercizio in soggetti a lungo sedentari, ma ovviamente la pratica continuativa permette di raggiungere il massimo effetto terapeutico.

Prove scientifiche indicano inoltre quanto l'attività fisica possa ridurre le conseguenze negative legate allo stress, in particolare un dato che emerge abbastanza chiaramente riguarda gli effetti a breve termine dell'attività fisica: infatti nelle ore successive le persone si sentono più rilassate e meno stressate. Le spiegazioni meramente fisiologiche fanno

riferimento all'ipotensione postesercizio, al rilascio di beta-endorfine, al coinvolgimento del fattore neurotrofico BDNF e della noradrenalina che sembrano ridurre gli effetti deleteri dello stress; inoltre l'attività fisica previene l'abbassamento dei livelli di noradrenalina che si ha in genere in seguito a stress.

Andando avanti nell'analisi dei benefici dell'attività sportiva bisogna inoltre fare riferimento agli effetti positivi che l'esercizio fisico ha sugli stati d'ansia. In particolare le persone che praticano regolarmente attività fisica notano un effetto calmante e tendono a riportare minori sintomi ansiosi (De Moor et al.,2006).

Inoltre, l'attività sportiva ha effetti positivi sul livello di autostima della persona migliorandone il senso di autoefficacia e di fiducia in se stessi, in quanto implica il darsi degli obiettivi che, per quanto piccoli, aiutano a sentirsi più capaci e più fiduciosi nelle proprie possibilità di raggiungere delle mete.

In particolare, Adriano Ossicini (1990) afferma che lo sport contribuisce allo sviluppo delle tre grandi determinanti della psicologia umana: 1) l'unità psico fisica; 2) l'unità coscienza-inconscio; 3) le relazioni sociali. A livello psicofisico lo sport permette di percepire e prendere coscienza del proprio corpo, delle sue capacità di interagire con l'ambiente e dei suoi limiti. Inoltre, la sua dimensione ludica ed agonistica, investono pienamente la sfera psicodinamica e sociale.

2. Attività sportiva e funzioni cognitive

Fin dall'antichità è noto che l'attività fisica, soprattutto quella sportiva, contribuisce al benessere della mente e non solo del corpo. Tale relazione infatti non è nuova se si pensa alla massima latina tratta dalla Satira X di Giovenale, "*mens sana in corpore sano*". Questa espressione ricorda quanto le condizioni e il benessere fisico siano strettamente connessi con quelli cognitivi e più in generale con il benessere e l'armonia della persona.

Spesso si sottolineano soltanto le conseguenze positive che l'attività motoria ha sulla "salute fisica" (sistema cardiovascolare e respiratorio, sistema muscolo-scheletrico, modificazione della composizione corporea), solo recentemente, grazie alle neuroscienze, disponiamo di numerose ricerche inerenti ai benefici "mentali" dell'attività fisica e sportiva.

Negli anni più recenti numerosi lavori hanno precisato i termini della relazione tra attività fisica e funzioni cognitive.

Quando parliamo di funzioni cognitive facciamo riferimento a tutti quei processi attraverso i quali selezioniamo, manipoliamo, e immagazziniamo le informazioni relative alle nostre esperienze. Più precisamente ci riferiamo ad aspetti quali il linguaggio, la percezione, la memoria, l'attenzione, l'apprendimento, il ragionamento e l'intelligenza.

Alcuni ricercatori hanno messo in rilievo l'importanza, ai fini del miglioramento delle funzioni cognitive, della continuità nel tempo dell'attitudine motoria.

Gli studi che hanno analizzato la relazione fra esercizio fisico e sviluppo cognitivo hanno messo in evidenza come l'esercizio fisico di tipo aerobico, come il semplice camminare, favorisce selettivamente il mantenimento di specifiche funzioni cognitive, dette esecutive (Hillman et al., 2009; Tomporowski, 2008).

Riprendendo il discorso precedente della connessione esistente tra la funzione fisica e quella cognitiva, poiché l'abilità cognitiva è essenziale per condurre compiti motori e compiendo compiti fisici, di contro, si riesce ad aumentare o mantenere l'abilità cognitiva, gli studiosi hanno iniziato a condurre una serie di studi epidemiologici per verificare l'esistenza delle associazioni tra l'esercizio fisico e la funzione cognitiva, chiedendosi: poiché l'esercizio fisico mantiene e migliora la funzione fisica, può apportare di conseguenza anche dei benefici a livello cognitivo?

Sebbene l'esercizio è stato a lungo messo in associazione ad una migliore salute fisica, ci sono ora estensive ricerche che mostrano che ci sono sostanziali benefici anche per il cervello: un crescente corpo di studi ha dimostrato che l'attività fisica ha effetti positivi non solo sul sistema fisiologico, ma anche le funzioni cognitive traggono vantaggio da una pratica regolare di attività fisica.

Basandosi sui risultati degli studi che indagavano le basi neurobiologiche degli effetti positivi dell'esercizio fisico sul cervello, gli studiosi sono venuti a conoscenza che il fitness svolge un'importante funzione neuroprotettiva, in quanto protegge sia la struttura che la funzione del cervello.

Partendo da una descrizione generale dei cambiamenti molecolari e cellulari del SNC apportati dall'attività motoria, il miglioramento delle funzioni cognitive è dovuto al fatto che l'esercizio fisico comporta: un aumento del flusso sanguigno al cervello, quindi un aumento della vascolarizzazione, dovuto ad un aumento sia del numero dei capillari che trasportano il sangue, sia del numero delle connessioni tra le sinapsi neuronali; un aumento della neurogenesi in quanto influenza le proteine che stimolano la crescita neuronale, in maniera prominente il fattore neuro-trofico nell'ippocampo, che è l'area

centrale per l'apprendimento e per la memoria ed è particolarmente affetto nelle demenze; un aumento della capacità dei neurotrasmettitori; una migliore efficienza neuronale.

In particolare, la forma fisica svolgerebbe un ruolo significativo: le persone che hanno un migliore fitness cardiovascolare ottenuto grazie ad attività fisica regolare mostrano cambiamenti fisiologici nel cervello e migliori prestazioni cognitive.

Nello specifico l'esercizio fisico migliora i livelli di alcuni neurotrasmettitori, come serotonina, noradrenalina e dopamina.

Potter e Keeling (2005) affermano che alterazioni nei valori di questi neurotrasmettitori possono svolgere un ruolo chiave in vari aspetti del funzionamento cognitivo, apportando, ad esempio, un miglioramento nella memoria di lavoro.

Ricerche in campo neurologico suggeriscono inoltre che l'esercizio fisico influisce sulle funzioni elettriche nella corteccia cerebrale e, quindi, anche sulle funzioni cognitive. Le funzioni elettriche, infatti, sono particolarmente sensibili ai cambiamenti corporei e all'allenamento aerobico (Colcombe e Kramer, 2003; Kramer, Hahn, McAuley, Cohen, Banish, et al., 2001; Nakamura, Nishimoto, Akamatu, Takahashi e Maruyama, 1999).

L'attività fisica può inoltre ritardare il deterioramento cognitivo nelle persone che hanno già deficit cognitivi o hanno sviluppato una demenza. Si è visto che l'attività fisica riesce a ridurre l'atrofia cerebrale nelle persone con Alzheimer e che tra le persone con deficit cognitivi quelle più attive presentano un aumento del volume dell'ippocampo (Heyn, Abreu e Ottenbacher, 2004).

In sintesi, riassumendo le recenti considerazioni di carattere scientifico che si sono soffermate sui meccanismi di tipo fisiologico, è possibile sostenere l'importanza dell'attività sportiva per le funzioni cognitive e come quest'ultime ne traggono un rilevante

beneficio su molteplici ambiti dalle funzioni più semplici come i tempi di reazione a quelle più complesse come le funzioni esecutive.

3. I benefici dell'attività fisica in persone con disabilità intellettiva

Parecchi studi hanno dimostrato che i soggetti con disabilità intellettiva presentano tassi significativamente più bassi di attività fisica rispetto ai soggetti sani. Questi studi hanno anche dimostrato che i tassi di attività fisica nelle persone con disabilità intellettiva variano in relazione al livello di compromissione (da lieve a grave), ma a prescindere da questo essi presentano comunque tassi di attività fisica più bassi rispetto ai soggetti senza questo tipo di disabilità. L'importanza di praticare regolare attività fisica risulta quindi maggiore per questi soggetti nei quali si riscontra già a partire dalla giovane età un declino funzionale in termini di ridotta mobilità e di abilità adattive deficitarie.

La ricerca ha infatti dimostrato che i soggetti con disabilità intellettiva possono trarre beneficio dell'esercizio fisico.

Per comprendere l'aspetto terapeutico dello sport e la sua importanza nella riabilitazione fisica, psicologica e sociale nel soggetto con disabilità mentale, bisogna considerare il fatto che in passato la società vedeva il disabile come un individuo incapace di realizzare qualcosa di positivo. Negli ultimi decenni si è avuto un notevole cambiamento di questa visione in quanto si è fatto strada il concetto della riabilitazione.

L'azione riabilitativa dello sport nei soggetti portatori di disabilità intellettiva o deficit cognitivo deve essere intesa come evocazione e recupero di funzioni alterate sia fisiche che psichiche e come mantenimento delle abilità già esistenti. Essa si riferisce alla possibilità

di migliorare la capacità di adattamento di tali persone che induce il soggetto a mettere in opera le sue facoltà psichiche e motorie per integrarsi nella realtà socioculturale.

E' da considerare che le situazioni nuove che la pratica sportiva presenta (muoversi in ambienti con determinate caratteristiche, prendere una decisione, mangiare da soli) aiutano la persona in un processo di crescente autonomia.

I soggetti con deficit cognitivo, attraverso la pratica di una disciplina sportiva, possono affinare la propria capacità di organizzazione spazio-temporale. Egli infatti si troverà a muoversi e ad agire in uno spazio definito, nel quale dovrà imparare ad ambientarsi, cogliendone i limiti e le caratteristiche; sarà impegnato a praticare un'attività sportiva nella quale dovrà avere una percezione del tempo e affinare il suo orientamento spazio-temporale, da intendersi come capacità di percepire il susseguirsi di determinati eventi.

Recenti studi indicano come lo sport sia fondamentale nei soggetti con disabilità intellettiva in quanto apporta alcune rilevanti modificazioni delle funzioni cognitive superiori, migliorando la plasticità cerebrale. In particolare è possibile osservare un sensibile miglioramento della capacità di percepire uno stimolo e di rispondere a esso.

È da considerare che l'attività sportiva, può permettere al soggetto con disabilità intellettiva di esprimere l'aggressività in modalità socialmente accettate e di imparare un auto-controllo della stessa. Essa infine, permette di acquisire una crescente autonomia offrendo numerose occasioni di socializzazione ed integrazione in un contesto nuovo, più ampio e ricco, in cui vi sono le condizioni per nuovi e stimolanti contatti umani che permettono al soggetto di esprimersi e confrontarsi anche al di fuori del suo mondo familiare.

In conclusione, se il movimento provoca un miglioramento nelle condizioni fisiche dei soggetti normodotati (apparato cardiocircolatorio, apparato respiratorio, tono muscolare,

connessioni neuronali, funzioni neuro-vegetative, ecc.), tanto più tali benefici risulteranno accentuati in soggetti con ritardo mentale che, pur non presentando disabilità fisiche particolari, per la loro storia tendono ad una vita sedentaria, che risulta poco stimolante verso gli aspetti dinamici anche più banali (camminare, correre, saltare) che solitamente caratterizzano o dovrebbero caratterizzare la vita quotidiana.

4. Sport e Sindrome di Down

Gli effetti benefici correlati alla pratica sportiva sono comunemente riconosciuti per le persone cosiddette normali ma, lo sono ancor di più per le persone con Sindrome di Down, in quanto vanno ad agire su quadri di sofferenza o disagio, bisognosi di aiuto, sostegno, alleviamento, allontanamento dalla propria difficile realtà. Pertanto, laddove il movimento provoca un miglioramento nelle condizioni fisiche del soggetto (apparato cardiocircolatorio, respiratorio, tono muscolare, connessioni neuronali, ecc.), tanto più troveremo i benefici di questo miglioramento amplificati in queste persone che, pur non avendo difficoltà motorie particolari, per la loro storia tendono ad una vita sedentaria, che è poco stimolante verso gli aspetti dinamici anche più banali (camminare, correre, saltare, salire e scendere scale, prendere l'autobus, andare in bicicletta, ecc...), che solitamente caratterizzano o dovrebbero caratterizzare la vita quotidiana delle persone.

Una mancata esperienza di movimento produce nel disabile una condizione ancor più sfavorevole per l'esplicarsi delle connessioni neuronali che stanno alla base sia dei possibili apprendimenti motori sia di quelli cognitivi. Per questo sarebbe ancor più fondamentale una pratica motoria fin dai primi anni di vita, periodo in cui si struttura lo schema

corporeo, cioè l'immagine interiorizzata del nostro corpo e delle sue possibilità d'azione (Bertani P. 2001). Se, ad esempio, un bambino ha la possibilità di sperimentare una gamma di movimenti (capovolta in avanti, all'indietro, ecc.) la più ampia possibile, aumenterà esponenzialmente il numero delle sinapsi neuronali, cioè di quelle connessioni tra cellule nervose, che rimarranno nel suo patrimonio neurofisiologico e che saranno utili per lo sviluppo armonico del soggetto nel suo complesso, dagli aspetti cognitivi a quelli mnemonici, da quelli emozionali a quelli intrapsichici (Bertani P. 2001). Quando ci si rivolge a persone ormai adulte, possiamo intervenire solo nel mantenimento delle prassi acquisite o al più nell'apprendimento di movimenti semplici o basati su azioni già sperimentate. Ma le abilità motorie non sono l'unico aspetto importante. Fondamentale risulta l'ambito psicologico relazionale: i fattori motivazionali, emozionali, interpersonali sono sempre stimolabili e rinnovabili, possono migliorare.

Cap 4 OGGETTO DI STUDIO

1. Introduzione

Alla luce di queste considerazioni teoriche, l'obiettivo di questo studio pilota è stato quello di esaminare l'efficacia di un integrato programma di esercizi (allenatore e famiglie) in tre bambini con sindrome di Down e lieve ritardo intellettuale, al fine di migliorare le loro abilità motorie e cognitive, compreso il tempo di reazione e la memoria di lavoro. Sono stati scelti i bambini con sindrome di Down a causa delle loro limitazioni tipicamente maggiori sia nel linguaggio verbale che dei componenti visuo-spaziali della memoria di lavoro e conseguente impoverimento delle prestazioni della memoria di lavoro in compiti verbali. Lo scopo di questo studio pilota è stato quello di valutare il miglioramento di capacità motorie e cognitive, come il tempo di reazione e la memoria di lavoro, a seguito di un integrato programma di esercizi (allenatore e famiglia) nei tre bambini. Abbiamo usato un disegno di studio a singolo soggetto in cui i soggetti servivano come propri controlli.

2. Materiali e Metodi

I partecipanti erano tre bambini con sindrome di Down, di quali due erano ragazzi e uno era una ragazza. Il primo ragazzo (M1) aveva una età cronologica di 10,3 anni e un'età mentale di 4,7 anni. Il secondo ragazzo (M2) aveva un età cronologica di 14,6 anni e un'età mentale di meno di 4 anni. La ragazza (F1) aveva una età cronologica di 14,0 anni e un'età mentale inferiore di 4 anni. Tutti e tre i soggetti sono stati impegnati in logopedia strutturata e attività psicomotoria dalla prima infanzia. I bambini non frequentano ulteriori programmi di attività fisica dentro o fuori dalla scuola. Tutti e tre i soggetti provengono da contesti socio-economici medi e frequentano la scuola. Sono stati reclutati attraverso una associazione non-profit che fornisce il supporto e le risorse della comunità alle persone con sindrome di Down e le loro famiglie (Associazione Famiglie Persone Down, Palermo, Italia).

Il nostro disegno sperimentale comprendeva:

- una valutazione preliminare (T0) per determinare: l'età cronologica e mentale, il peso corporeo, l'altezza, le abilità motorie, la memoria di lavoro, e l'attenzione e competenze;
- una valutazione di base (T1) dopo 2 mesi di tempo, nei quali i soggetti hanno preso familiarità con i principali esercizi del protocollo di allenamento e con l'allenatore, e sono stati valutati per lo sviluppo motorio, la memoria di lavoro, e l'attenzione e competenze;
- il programma di esercizio fisico;
- una valutazione post-test (T2) dopo 2 mesi di allenamento in cui le misurazioni antropometriche e i test per lo sviluppo motorio, la memoria di lavoro e l'attenzione sono state ripetute.

2a misure antropometriche

Altezza e il peso corporeo sono stati misurati secondo le pratiche standard raccomandato alla conferenza Airline. Altezza è stata valutata utilizzando un stadiometro (altezza massima registrabile, 220 centimetri; risoluzione, 1 mm) con i soggetti a piedi nudi e in piedi. Il peso corporeo è stato misurato utilizzando una bilancia elettronica Seca (massimo registrabile peso, 300 kg; risoluzione, 100 g; Seca Deutschland, Amburgo, Germania). Indice di massa corporea è stato calcolato con il peso corporeo diviso per l'altezza al quadrato (kg/m^2).

2b valutazione dell'età mentale

Il test Organizzazioni Logiche (OL) è stato somministrato ai partecipanti al fine di determinare la loro età mentale. Il test OL si compone di 18 items suddivisi in tre aree di operazione logica, vale a dire, l'ordinamento, la numerazione e classificazione. La valutazione è stata per ogni item, con il segno 1 attribuito a ciascun item corretto e 0 per ogni item errato. I dati grezzi così ottenuti sono stati poi trasformati in una misura di età mentale (range 4-8 anni) utilizzando appropriate tabelle di conversione. Il test OL mostra buona validità, con 0.68 correlazione con la Wechsler Intelligence Scale e 0,78 correlazione con il Maturity Scale Columbia Mental, e l'affidabilità del test OL è 0.87.

2c valutazione dello sviluppo motorio

I soggetti sono stati valutati per la capacità locomotoria utilizzando un test di sviluppo motorio. Questo test indaga due aspetti diversi dello sviluppo motorio, cioè la locomozione (che richiede ai soggetti di correre veloce più velocemente possibile per 15 metri, galoppo per una decina di metri, correre su una gamba sola per cinque metri, salto in avanti, fare un salto in lungo, e fare qualche salto in avanti e lateralmente) e il controllo degli oggetti (che richiede ai soggetti di prendere una palla con una racchetta da tennis, palleggiare, afferrare una palla, calciare il pallone in corsa, e lanciare una palla con la

mano). I due sub-test combinati danno il quoziente di capacità motoria lordo (QSGM). Le Performance dei partecipanti sono state videoregistrate con una videocamera digitale che ha permesso di analizzare sequenze di movimenti separatamente e di assegnare punteggi. Per ottenere una validità superiore, al soggetto è stato richiesto di ripetere la prova tre volte e un punteggio di 1 è stato assegnato se il soggetto eseguiva la prova o 0 se il soggetto non la eseguiva. La somma dei punteggi ottenuti per ogni criterio (massimo totale 48 score) è stato trasformato in punteggi standard in base all'età del bambino. Abbiamo valutato livello di sviluppo motorio sulla base di punteggi QSGM suggerito nel manuale d'istruzione, cioè, **35-69** (capacità motorie molto basse, VL-MA); **70-79** (capacità motorie basse, L-MA); **80-89** (sotto la media delle capacità motorie, UA-MA); **90-110** (media capacità motoria, A-MA); **111-120** (sopra la media delle capacità motorie, OA-MA); **121-130** (capacità motorie alto, H-MA); e **131-165** (capacità motorie molto alte, VH-MA). I Cronbach di coefficiente alfa è 0.91 e il coefficiente di correlazione per il test-retest è 0.96.

2d valutazione della memoria di lavoro

La memoria di lavoro verbale e visuo-spaziale sono state valutate mediante due test derivati. Il primo test, per la memoria di lavoro verbale, noto come "richiamo parola avanti", è costituito da un elenco di otto sequenze di parole con crescente livello di difficoltà secondo la lunghezza di ogni prova il numero di parole andava da 2 a 5 unità. Le prime due sequenze sono composte da due parole ciascuno e così via fino alle ultimi due sequenze, che sono composte da cinque parole ciascuna. Le parole sono caratterizzate da elevati livelli di concretezza e familiarità, come la "mamma (madre), "Papa" (padre), "cane" (cane), "casa" (casa), "palla" (palla), "Gatto" (gatto), "mela" (mela), e "luna" (la luna). Il bambino è tenuto a ripetere immediatamente e nello stesso ordine dell'elenco le parole. La prova viene interrotta quando il bambino non riesce a ripetere

in entrambi gli elenchi della stessa lunghezza. Di conseguenza, il punteggio è definito dal numero di elementi ricordati correttamente.

Il test di memoria di lavoro visuo-spaziale utilizzato è stato la "memoria per le posizioni" in cui è richiesto il bambino di ricordare entro 10 secondi il percorso con la posizione iniziale e finale di una rana verde all'interno delle celle riempite in verde su una scacchiera 3×3 o 4×4 . Il compito si compone di otto prove con quattro livelli di difficoltà in base al numero del percorso da ricordare (da 2 a 4) e la dimensione della scacchiera, cioè, 3×3 o 4×4 , ogni livello ha due serie di percorsi. Il test viene interrotto quando il bambino non riesce a ricordare elementi dello stesso livello di difficoltà. Il punteggio viene definito correttamente dal numero di elementi ricordato.

2e valutazione dei tempi di reazione

Il tempo di reazione è stato valutato mediante un semplice compito derivato dal test "Attenzione e Concentrazione". Usando questo test, il tempo di reazione viene misurato dalla quantità di tempo che intercorre tra l'apparizione sullo schermo del computer dello stimolo, dato da una stella blu, e la risposta del bambino. Il compito comprende 30 stimoli e il bambino è tenuto a sistemare il dito indice sul tasto barra spaziatrice e premere il tasto più velocemente possibile appena appare lo stimolo. All'inizio, lo sperimentatore presenta le istruzioni e permette prove pratiche. Due parametri vengono valutati, cioè, gli items mancanti e il tempo di reazione (indicato in secondi) mancante. Il coefficiente di affidabilità del test è $\alpha = 0.82$.

3. Programma di allenamento

I partecipanti a questo studio, noti come maschio 1 (M1), maschio 2 (M2), e femmina 1 (F1), hanno partecipato a un programma di allenamento specifico, che comprendeva diversi esercizi per migliorare la loro capacità locomotoria e la capacità di controllo degli oggetti. I soggetti sono stati allenati due volte a settimana per un periodo di 2 mesi. La formazione è stata svolta in gruppo, praticando attività specifiche di rilevanza per il bambino. I genitori sono stati coinvolti nel processo di definizione degli obiettivi, sono stati partecipanti attivi negli allenamenti. Ogni sessione di allenamento (Tabella 1) è durata circa 60 minuti e ha incluso le seguenti fasi: una fase di interazione sociale tra i bambini, allenatore e genitori (circa 5 minuti) per migliorare la motivazione a partecipare; un periodo di riscaldamento (~ 5 minuti); un periodo centrale (~ 40 minuti) che includevano delle piccole filastrocche e diverse attività volte a migliorare le abilità motorie di base come correre, saltare, lanciare, e rotolare; un periodo di defaticamento (~ 5 minuti); e una fase di feedback (~ 5 minuti) per esplorare livello di soddisfazione del bambino. Ogni attività nella fase centrale è stata ripetuta inizialmente 6-10 volte; il numero di set e ripetizioni per ogni esercizio è stato gradualmente aumentato quando i bambini erano in grado di eseguirlo con sicurezza. In particolare, il volume di carico del lavoro è aumentato in settimane, aumentando la complessità e il numero delle serie e ripetizioni per diversi esercizi.

Table I Model of exercise training program

Phase	Activities	Minutes
1. Social	Presentation of the activities	-5
2. Warm-up	Children performed warm-up exercises (running, speed walking, joint mobility) in order to increase their total body temperature and to prepare the muscles and ligaments of joints for physical activity	-5
3. Central	Nursery rhyme game	-40
	Children sang a nursery rhyme and exercised their hand-eye coordination	
	Animal imitation games	30'
	Children imitated movements of several animals (ant, dog, cat, kangaroo, hare) and performed several training activities (eg, throwing a ball) in order to improve their basic motor abilities such as running, jumping, throwing, and rolling	
Nursery rhyme game	5'	
4. Cool-down	Children performed breathing exercises in order to allow body transition from an excited state to a resting one	-5
5. Feedback	Discussion on the activities and farewell	-5
	Total	- 60

4. Risultati

I bambini non hanno mostrato alcuna differenza rilevante nel corpo, nel peso, nell'altezza, nell'indice di massa corporea o nel QSGM dopo il periodo di familiarizzazione (T0 vs T1). Tuttavia, tutti e tre i soggetti hanno mostrato una riduzione dell'indice di massa corporea e un aumento nei punteggi del QSGM dopo il periodo di allenamento (T1 vs T2). Per quanto riguarda le abilità motorie, sulla base di punteggi QSGM suggerito dalle istruzioni del manuale, abbiamo scoperto che i soggetti maschili hanno aumentato le loro abilità motorie da basse o da sotto la media (L-MA, UA-MA) alla media (A-MA). Il soggetto femminile ha migliorato il suo punteggio QSGM da molto basso (VL-MA) a sotto la media (UA-MA), dopo il periodo di allenamento. In particolare, M1, M2, e la F1 hanno spostato la loro QSGM da 85 (UA-MA) a 103 (A-MA), da 79 (L-MA) a 109 (A-MA), e da 46 (VL-MA) a 88 (UA-MA), rispettivamente, dopo il programma di allenamento (Tabella2 e Figura1).

Table 2 Values for body weight, height, and BMI

Child	T0			T1			T2		
	Height (m)	Weight (kg)	BMI	Height (m)	Weight (kg)	BMI	Height (m)	Weight (kg)	BMI
M1	1.33	41	23.2	1.33	42	23.8	1.34	41	22.8
M2	1.45	55	26.1	1.45	56	26.6	1.46	53	24.8
F1	1.40	36	18.3	1.40	37	18.8	1.41	36	18.1

Abbreviations: T0, preliminary evaluation; T1, baseline; T2, post-test; BMI, body mass index; M, male; F, female.

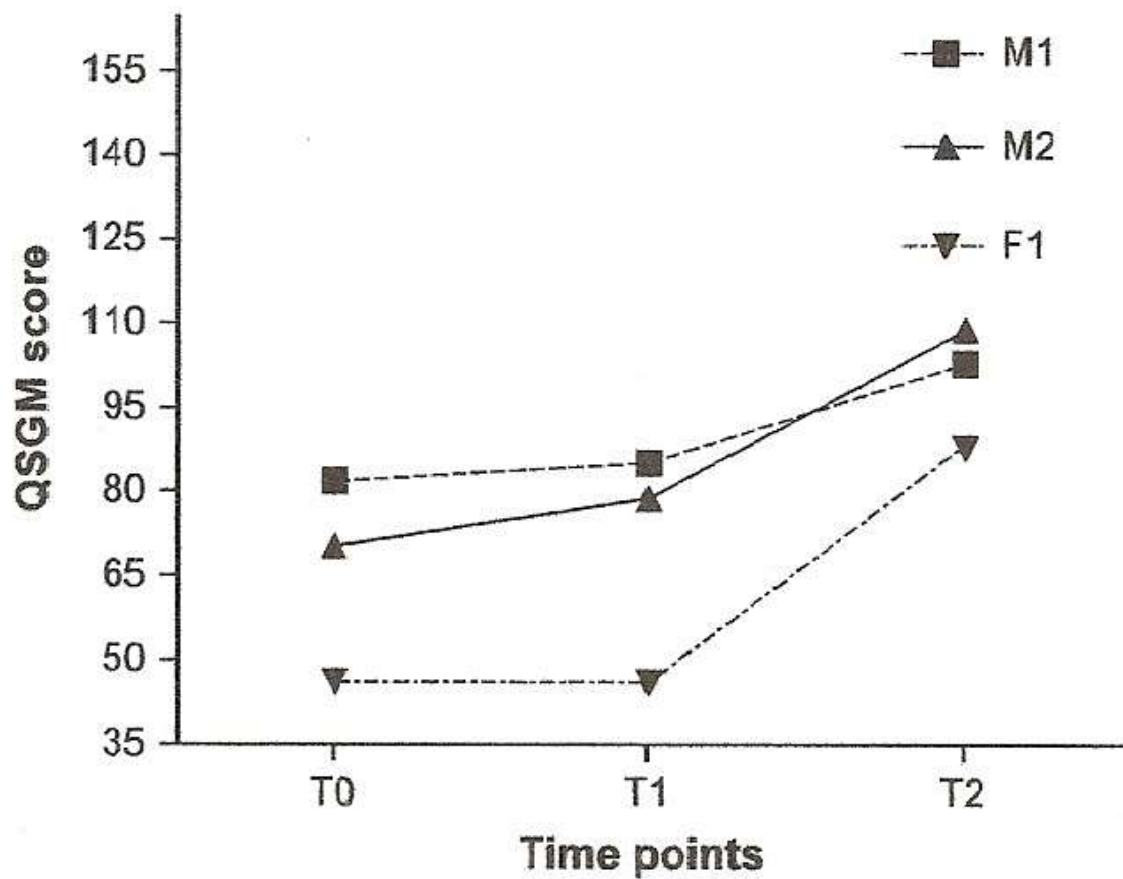


Figure 1 Changes on Quotient of Gross-Motor (QSGM) ability for all children.
Abbreviations: T0, preliminary evaluation; T1, baseline; T2, post-test; M, male; F, female.

Riguardo al profilo cognitivo, tutte le misure, comprese memoria di lavoro verbale e visuo-spaziale, tempo di reazione, non ha mostrato alcuna differenza da T0 a T1 per ogni soggetto.

Sono state riscontrate differenze globali quando abbiamo confrontato pre-test (T1) e post-test (T2). In particolare, il soggetto M1 ha mostrato miglioramenti nella memoria di lavoro verbale e visuo-spaziale da T1 al T2. Allo stesso modo, la sua performance sulla "memoria per le posizioni" è migliorata da 4 a 5 per le sequenze ripetute di percorso corretto. Il Confronto del pre-test ed i risultati del post-test hanno mostrato un miglioramento maggiore nel tempo di reazione. Il soggetto M2 ha mostrato meno miglioramenti nella memoria di lavoro verbale e visuo-spaziale da T1 a T2. Miglioramenti maggiori sono apparsi nel tempo di reazione da T1 a T2. Infine, il soggetto F1 non ha mostrato alcun miglioramento nella memoria di lavoro verbale da T1 al T2 e solo un limitato miglioramento nella memoria visuo-spaziale dal T1 al T2. Più consistente è la diminuzione nel tempo di reazione dal T1 al T2 e di stimoli mancanti da T1 a T2 (Tabella3).

Table 3 Scores on cognitive tests

Child	Verbal working memory			Visuospatial working memory			Missing stimuli			Reaction time		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
	M1	2	2	4	4	4	5	11	11	6	1.14	1.14
M2	0	0	1	0	0	2	12	12	10	1.15	1.15	0.44
F1	0	0	0	0	0	1	29	29	25	1.85	1.85	1.50

Notes: Verbal working memory indicates number of words correctly repeated; visuospatial working memory refers to the number of path correctly repeated; missing stimuli, indicates number of missing items; reaction time is given as seconds between occurrence of the stimulus and the child's response.

Abbreviations: T0, preliminary evaluation; T1, baseline; T2, post-test; M, male; F, female.

5. Discussioni

Lo scopo di questo studio era di confrontare i miglioramenti motori e delle abilità cognitive, come il tempo di reazione e la memoria di lavoro, a seguito di un programma integrato di allenamento (allenatore e famiglie) in tre bambini con Sindrome di Down e da lieve a grave ID (deficit intellettivo). Anche se tutti tre soggetti sembravano mostrare differenze dal pre-test al post-test, il bambino con ID lieve ha mostrato maggiori miglioramenti rispetto a quelli con ID grave. Questo risultato è coerente con l'ipotesi che l'efficacia dei programmi motori è influenzata dalla severità del ID. Gli individui con un livello lieve di ID sono in grado di migliorare maggiormente rispetto a quelli con un livello grave di ID, dopo allenamenti motori specifici. In particolare, per quanto riguarda le capacità motorie, tutti i bambini in questo studio hanno mostrato un miglioramento nei punteggi QSGM dopo il periodo di allenamento. I soggetti di sesso maschile hanno aumentato le loro capacità motorie da sotto il livello medio (QSGM punteggio 79-85) ad un livello medio (103-109). Tuttavia, il soggetto femminile ha migliorato il suo punteggio QSGM da 46 (molto bassa capacità motoria) a 88 (sotto la capacità media motoria) dopo il periodo di allenamento. Pertanto, a seguito di otto settimane di uno specifico programma di allenamento fisico, tutti e tre i bambini con sindrome di Down sono stati in grado di migliorare le loro capacità motorie.

Abbiamo scoperto che l'organizzazione delle unità formative in diverse sottofasi (sociale, riscaldamento, centrale, raffreddamento, e la fase feedback) era un modo adatto per migliorare la partecipazione dei bambini. In particolare, l'inclusione di un "gioco" filastrocca prima e dopo i giochi d'imitazione era innovativo e originale nel nostro studio. Questa fase, non è inclusa nei programmi di allenamento consueti, ed è stata introdotta per promuovere la motivazione e l'aderenza con il programma di allenamento. Per quanto riguarda la memoria di lavoro, degni di nota sono le differenze di performance

verbale e visuo-spaziale. La capacità visuo-spaziale sembra essere più sensibile agli effetti dell'allenamento motorio. Ciò è in linea con altre ricerche in materia di memoria in bambini con sindrome di Down; più specificamente, persone con sindrome di Down sono segnalati per avere più compromissione verbale che dei componenti visuo-spaziali della memoria di lavoro. Pertanto, nel nostro studio, la componente visuo-spaziale sarebbe dovuta aumentare più che la componente verbale. Ciò è stato confermato dal notevole miglioramento nella memoria, per il compito delle posizioni, dimostrato da tutti e tre i bambini.

Le differenze nel compito dei tempi di reazione da T1 a T2 sembrava essere più coerente. Tutti e tre i soggetti hanno mostrato una diminuzione nell'intervallo di tempo tra la presentazione dello stimolo e la risposta. Questo risultato è coerente con un precedente studio di Yildirim, che ha trovato che giovani individui con ID hanno mostrato miglioramenti significativi nella reazione seguendo un programma strutturato fisico di 12 settimane rispetto ad un gruppo di controllo.

6. Conclusioni

I nostri risultati supportano l'ipotesi che la capacità motoria e intellettuale sono altamente interconnessi in individui con lo sviluppo atipico. Inoltre, i nostri risultati sottolineano il ruolo potenziale del movimento nello sviluppo cognitivo, a partire nella prima infanzia. I benefici di un regolare esercizio fisico, come ad esempio migliorare il benessere e la salute fisica e cognitiva, sono diventati sempre più rilevanti per le persone con ID. Il dibattito per quanto riguarda l'approccio globale alle persone con ID è ora supportato dalla Classificazione Internazionale del Funzionamento, della disabilità, e la salute. Questa prospettiva multidimensionale sottolinea la stretta interazione tra l'individuo e il contesto. Più specificamente, si tratta di un approccio focalizzato sul corpo, la persona e la società, che si ritiene essere i componenti principali che caratterizzano il funzionamento, sia in salute che nella disabilità.

Inoltre, da un punto di vista educativo, i nostri risultati incoraggiano lo sviluppo di un intervento multiforme, programmi basati sul coinvolgimento simultaneo dei bambini ed i loro genitori volti a promuovere uno stile di vita attivo in persone con sindrome di Down. Tuttavia, è importante sottolineare che questo studio pilota è sulla base di un piccolo caso studio e riconosciamo i suoi difetti. In primo luogo, non abbiamo incluso un gruppo di controllo con il tipico sviluppo. Ciò solleva la possibilità che alcuni dei cambiamenti osservati potrebbero in parte riflettere la crescita e la maturazione dei bambini che partecipano al nostro studio. In secondo luogo, lo studio è stato effettuato a breve termine quindi può limitare la sua generalizzazione. Sarebbe interessante effettuare uno studio di 3 o 6 mesi per valutare se i miglioramenti osservati possono essere mantenuti. Ulteriori ricerche sono necessarie per esaminare gli effetti di questo programma di allenamento in campioni più grandi e negli individui con altri deficit.

BIBLIOGRAFIA

- Alesi M., Battaglia G., Roccella M., Testa D., Palma A., Pepi A., “*Improvement of gross motor and cognitiveabilities by an exercise training program: three case report*”, Dovepress: Neuropsychiatric Disease and Treatment,10, 479-485, 2014
- Anderson D., “*Adolescent Girls’ Involvement in Disability Sport: Implications for Identity Developmet*”, Journal of Sport and Social Issues, 33(4), 427-449, 2009.
- Antonelli F., Salvini A. “*Psicologia dello Sport*”, Lombardo Editore, Roma 1978.
- Bandura A. “*Autoefficacia. Teoria e applicazioni*”, Erickson, Trento 2000.
- Barr M., Shild N., (2011). *Identifying the barriers and facilitators to participation in physical activity for children with Down syndrome*, Journal of Intllectual Disability Research, n.55, pp. 1020-1033.
- Bernstein N. “*Fisiologia del movimento*”, Società Stampa Sportiva, Roma 1989.
- Bartlo P., Klein P.J., “*Physical Activity Benefits and Needs in Adults With Intellectual Disabilities: Systematic Review of the Literature*”, American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, v. 116, n. 3, 220-232, 2011.
- Batshaw M. L., Shapiro B. (2005). *Il ritardo mentale*, in *Le Disabilità del bambino e dell’adolescente* (a cura di De Negri M.), Piccin, Padova, pp. 289-309.
- Bertani P., (2001). *Sport ed Handicap mentale*, Editore HP Parlante.
- Besana D., Carbonara C., Citernesesi M., Croci G. F., Danesino C., Di Cagno L., Faienza C., Guareschi Cazzullo A., Gobbi G., Grosso E., (1994). *Aggiornamento sulla genetica del ritardo mentale in età evolutiva*, Giornale di Neuropsichiatria dell’Età Evolutiva, n.14 (3), pp. 187-199.
- Bisacchi P. S., Saviolo N. N., (2005). *Neuropsicologia dello sviluppo. Principali patologie genetiche e neurologiche*. Carocci Editore, Roma.
- Brizzolara D., (1994). *Lateralizzazione emisferica*, in Contardi A., Vicari S. (eds), *Le persone Down*, Milano, Franco Angeli.

- Brown J. H., Johnson M. H., Patterson S. J., Gilmore R., Longhi E., Karmiloff-Smith A., (2003). *Spatial representation and attention in toddlers with Williams syndrome and Down syndrome*, *Neuropsychologia*, n.41, pp. 1037-1046.
- Cancrini L. “*Bambini <<diversi >> a scuola*”, Boringhieri, Torino 1974.
- Canevaro A. “*Handicap e scuola. Manuale per l'integrazione scolastica*”, NIS, Roma 1987.
- Capelli M., Cocchi G. “*Sindrome di Down e fattori di rischio nel declino neurodegenerativo*”.
- Carmeli E., Merrick J., Berner Y. N., (2004). *Effect of training on health and functional status in older adult with intellectual disability*, *International Journal of Therapy and Rehabilitation*, n.11, pp. 481-485.
- Carmeli E., Barak S., Morad M., Kodesh E., “*Physical exercises can reduce anxiety and improve quality of life among adults with intellectual disability*”, *International SportMed Journal*, 10, 77-85, 2009.
- Caselli M. C., Capirci O., Vicari S., Volterra V., (2003). *Profili neuropsicologici nel Ritardo Mentale: Sindrome di Down e Sindrome di Williams*, *Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva*, n.23, pp. 256-270.
- Churchill J. D., Golvez R., Colcombe S., Swain R. A., Kramer A. F., Greenoungli W. T., (2002). *Exercise, experience and the again brain*, in << *Neurobiology of Again*>>, n.23, pp. 941-955.
- Cianchetti C., Sannio-Fancello G., Fratta A. L., Muntoni F., Pintor M., Marrosu M.G., (1990). *Profili neuropsicologici in soggetti affetti da ritardo mentale a diversa etiologia: confronto X Fragile verso Trisomia 21*, *Neuroni Mente e Corpo*, n.2 (1), pp. 415-417.
- Cianchetti C., Sannio-Fancello G., Fratta A. L., Torrioli M.G., Mariotti P., Bianchi E., Capece G., Pascotto A., Martini A. Battaglia A., Pfanner P., (1992). *Metodologia per lo studio neuropsicologico di soggetti con insufficienza mentale su base genetica*, *Atti del Congresso Nazionale S. I. N. P. I.*, Bari 14-17, n.1, pp. 353-357.
- Colcombe S. J. & Kramer A. F., (2003). *Fitness effect on the cognitive function of older adult: A meta-analytic study*, in << *Psychological Science*>>, n.14. pp. 125-130.

- Colcombe S. J., Kramer A. F., Erickson K. I., Scalf P., McAuley E., Cohen N. J., (2004). *Cardiovascular fitness, cortical plasticity and aging*, Proceedings of the National Academy of Science, n.101, pp. 3316-3321.
- Cornoldi C., Lanfranchi L., Vianello R., (2004). *Memoria di lavoro verbale e visuo-spaziale a diversi livelli di controllo in minori con Sindrome di Down*. American Journal on Mental Retardation.
- Cratty J. B. “*Espressioni fisiche dell’intelligenza*”, Società Stampa Sportiva, Roma 1985.
- Deb S., Hare M., Prior L., “*Symptoms of dementia among adults with Down’s syndrome: A qualitative study*”, Journal of Intellectual Disability Research, 51, 726-739, 2007.
- De Moor M. H. M., Been A. L., Stubbe J. H., Willemsen G., de Gens E. J. C., (2006). *Regular exercise, anxiety depression and personality: A population based study*, in << Preventive Medicine >>, n.42 , pp. 273-279.
- De Negri M., (1990). *Il ritardo mentale nella società contemporanea*, Neuroni Mente e Corpo, n.2 (suppl. 1) 1, pp. 7-17.
- Di Nuovo S., (2000). *Attenzione e concentrazione. 7 test e 12 training di potenziamento*, Trento: Edizioni Centro Study Erickson.
- Dykens E.N., Hodapp R. M., Finucane B. M., (2000). *Genetics and mental retardation Syndromes. A new look at Behavior and Intervention*, Paul Brooks Publishing (trad. 2003 Ritardo Mentale: sindromi a base genetica. Nuove prospettive nella comprensione del comportamento e nell’intervento. Azzano S. Paolo (Bg): Edizioni Junior).
- Donati D. “*Psicologia e Scuola*”, Giunti, Firenze Ottobre-Novembre 2004.
- Down H. L., (1866). *Observations on an ethnic classification of idiots*, London Hospital clinical lecture and Report, n.3, pp. 259-262.
- Fiori G., Lanfranchi S., Moalli E. & Vianello R., (2006). *La sindrome di Cornelia de Lange*, Giornale italiano delle Disabilità, n.2,6, pp. 52-59.
- Fowler A. E., (1990). *Language abilities in children with Down syndrome: evindence for a specific syntactic delay*, in: Cicchetti D., Beghly M., (eds), Children with Down Syndrome: a developmental perspective, Cambridge (Mass.): Cambridge University Press.
- Frey G. C., (2004). *Comparison of physical activity levels between adults with and without mental retardation*. Journal of Physical Activity and Health, n.1, pp. 235-245.

- Gobbo C. “*Lo sviluppo della metamemoria nei bambini: ricerche empiriche e questioni teoriche*”, *Ricerche di psicologia*, 1, 7-48, 1986.
- Guareschi Cazzullo A., Lenti C., Musetti L., (1990). *Aspetti neurologici dell'insufficienza mentale*. *Neuroni Mente e Corpo*, II (suppl. 1),1, pp. 39-50.
- Harris C. S., Haber R. N. “*Selective attention and coding in visual perception*”, *Journal of Experimental Psychology*, 65, 1963.
- Heyn P., Abren B. C., Ottenbacher K. S., (2004). *The effect of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A meta-analysis*, in << *American Journal of Physical Medicine e Rehabilitation* >>, n.85, pp. 1694-1704.
- Hillman C.H., Erickson K. I., & Kramer A. F., (2008). *Be smart, exercise your heart: exercise effect on brain and cognition*, *Nature Reviews Neuroscience*, n.9, pp. 58-64.
- Howard L., Nixon II, “*Constructing Diverse Sports Opportunities for People With Disabilities*”, *Journal of Sport and Social Issues*, V. 31 N. 4, 417-433, 2007.
- Hutzler Y., Korsensky O., “*Motivational correlates of physical activity in person with an intellectual disability: a systematic literature review*”, *Journal of Intellectual Disability Research*, v. 54, part 9, 767-786, 2010.
- Ianes D., (1990). *Ritardo mentale e apprendimenti complessi*, Erickson Trento.
- ICD-10, Decima revisione della *Classificazione Internazionale delle sindromi e dei disturbi psichici e comportamentali*. OMS, Milano: Masson, 1994.
- Karmiloff-Smith A., (1993). *Self-organization and cognitive change*, in: Johnson M. H. (ed), *Brain development and cognition. A reader*, Blackwell. Cambridge.
- Korenberg J.R., Kawashima H., Pulst S. M., et al., (1990). *Down Syndrome: toward a molecular definition of the phenotype*. *Am J Med genet Supplement*, n.7.
- Kramer A. F. et al., (2005). *Fitness, aging and neuro cognitive function*, in << *Neurobiology of Aging* >>, pp. 123-127.
- Kramer A. F., Hahn S., McAuley E., Cohen N. J., Banish M. T., Harrison C., Chason J. et al., (2001). *Exercise, Aging and Cognition: Healthy Body, Healthy Mind?*. In a. D. Fisk e W. Rogers (Eds), *Human Factor Interventions for the Health Care of older Adult*, pp. 91-120. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

- Kristen L., Patriksson G., Fridlund B., “*Conceptions of children and adolescents with physical disabilities about their participation in a sports programme*”, *European Physical Education Review*, V. 8(2), 139-156, 2002.
- Lanfranchi S., Cornoldi C. e Vianello R., (2002). *Working Memory Deficits in Individuals with and without Mental Retardation*, *Journal of Cognitive Education and Psychology*.
- Lanfranchi S., Cornoldi C. e Vianello R., (2004). *Verbal and Visuospatial Working Memory Deficits in children with Down Syndrome*, *American Journal on Mental Retardation*, n.109 (6), pp. 456-466.
- Lanfranchi S. e Vianello R., (2004). *Sindrome di X Fragile: aspetti cognitivi*. *Psicologia clinica dello sviluppo VIII*, n.3, pp. 437-458.
- Lorenzetti L. M. “*La dimensione estetica della conoscenza*”, *Atti del 1° convegno nazionale su L’uomo espressivo e la totalità della persona. La Comunicazione non verbale con disabili gravi*, Roma, 17-19 ottobre 1996.
- Luckasson R., Coulter D.L., Polloway E. A., Reiss S., Schalock R. L., Snell M. E., Spitalnik D. M., Stard J. A., (1992). *Mental retardation: definition classification and systems of support*, Washington (DC), American Association of Mental Retardation.
- Lurija A. R. “*Speech and the development of mental processes in the child*”, Penguin books Ltd., Harmondsworth 1971.
- *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, (trad. it.) DSM-IV. American Psychiatric Association (APA), Masson, Milano 1996.
- *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, (trad. it.) DSM-IV-TR, Test Revision. American Psychiatric Association (APA), Masson, Milano 2001.
- *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, DSM-V, American Psychiatric Association (APA), 5° edizione, 2013.
- Masi G., Stella G., (1995). *Il ritardo mentale*, *Neuropsicologia del ritardo mentale*, in *Manuale di Neuropsicologia dell’età evolutiva* (a cura di G. Sabbadini), Zanichelli, Bologna, pp. 505-538.
- Margiotta U. “*Riforma del curricolo e formazione dei talenti*”, Armando Editore, Roma 1997.

- Meazzini P. *“Handicap. Passi verso l'autonomia”*, Giunti, Firenze 1997.
- Menkes J. H., (1985). *Trattato di neurologia pediatrica*, Traduzione italiana (a cura di) C. Faienza, Piccin, Padova
- Marteniuk R., G. *“Information processing in motor skill”*, Holt, Rinehart & Winston, New York 1976.
- Nakamura Y., Nishimoto K., Akamatu M., Takahashi M. e Maruyama A., (1999). *The effect of jogging on P300 event related potentials*. *Electromyography Clinical Neurophysiology*, n.39, pp. 71-74.
- O'Connor N., Hermelin B. *“Linguaggio e pensiero nel subnormale grave”*, Armando, Roma 1967.
- Organizzazione Mondiale della Sanità, ICF. *Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute* (versione breve); curatore dell'edizione italiana Matilde Leonardi, Trento, Erickson 2002.
- Ossicini A., (1990). *Lo Sport è terapia*. Società Stampa Sportiva.
- Pantaleoni C., D'Arrigo S., (2003). *Sindromi dismorfico-genetiche con coinvolgimento cerebellare e ritardo mentale*, *Giornale di Neuropsichiatria evolutiva*, n.23, pp. 185-192.
- Plante T. G. & Rodin J., (1990). *Physical fitness and enhanced psychological health*. *Current Psychology Research Review*, n.9, p. 3-24.
- Potter D. & Keeling D., (2005). *Effect of moderate exercise and circadian rhythms on human memory*, *Journal of Sport and Exercise Psychology*, n.27, pp. 117-125.
- Port R. F., Van Gelder T. *“Mind as motion: Explorations in the dynamics of cognition”*, MIT Press, Cambridge.
- Rimmer J.H., Heller T., Wang E., Valerio I., *“Improvements in physical fitness in adults with Down syndrome”*, *American Journal on Mental Retardation*, 109, 165-174, 2004.
- Riva D., Zorzi C., Devoti M., Pantaleoni C., Milani N., (1992). *Fenotipi cognitivi e neuropsicologici nelle sindromi mal formative genetiche con insufficienza mentale*, *Atti XV Congresso Nazionale S. I. N. P. I.*, Bari, n.1, pp. 337-344.
- Riva D., Nichelli S., Bulgheroni S., (2003). *La neuropsicologia del Ritardo Mentale*, *Giornale di Neuropsichiatria dell'età evolutiva*, n.23, pp. 230-241.

- Roccella M., (2000). *Fenotipi neuropsicologici nelle sindromi genetiche malformative con deficit cognitivo in età evolutiva*, Carbone Editore, Palermo.
- Roccella M., (2008). *Neuropsichiatria infantile*, Piccin, Padova.
- Sabbadini G., (1995). *Manuale di neuropsicologia dell'età evolutiva*, Zanichelli, Bologna.
- Salvini A. "Avviamento allo Sport", CONI Scuola dello sport, Roma 1982.
- Saunders S., (2000). *Fragile X syndrome. A guide for teachers*, David Fulton Publishers, (trad. 2004, La Sindrome di X Fragile. Una guida operativa. Azzano S.Paolo (Bg): Edizioni Junior).
- Schalock R. L., Bortwick-Duffy S. A., Bradley V. J., Bruntinx B. W. H. E., Coulter D. L., Craig E. M. et al., (2010). *Intellectual Disability: Definition, Classification and Systems of Supports*, American Association of Intellectual and Development Disability (AAIDD), Washington, DC.
- Schmidt R. A., Wrisberg C. A., "Apprendimento motorio e Prestazione", Società Stampa Sportiva, Roma 2000.
- Serra G., Mastropaolo C., (2003). *L'eziopatogenesi del Ritardo Mentale: importanza e ruolo delle cause genetiche*, Giornale di Neuropsichiatria dell'età evolutiva, n.23, pp. 169-184.
- Serra G., Mastropaolo C., (2003). *L'epidemiologia del Ritardo Mentale*, Giornale di Neuropsichiatria dell'età evolutiva, n.23, pp. 193-209.
- Singer R. N., "L'apprendimento delle capacità motorie", Società Stampa Sportiva, Roma 1984.
- Temple V. A., Frey G. C., Stanish H. I., (2006). *Physical activity of adult with mental retardation. Review and research needs*, American Journal of Health Promotion, n.21, pp. 2-12.
- Tomporowski P. D., Davis C. L., Miller P. H. & Noglieri J. A., (2008). *Exercise and Children's intelligence, cognition and academic achievement*, in << Educational Psychology Review >>, n.20, pp. 111-131.
- Varela F. J., "Quattro pilastri per il futuro della scienza cognitiva", Pluriverso, V, 2, 2000.
- Varela F. J., Thompson E., Rosch E. "The embodied mind. Cognitive science and human experience", MIT Press, Cambridge 1991.

- Weiner B. “*The role of affect in rational (attributional) approaches to human motivation*”, Educational Researcher, 9 1980.
- Vianello R., (2006). *La Sindrome di Down. Sviluppo psicologico e integrazione dalla nascita all’età senile*, Bergamo. Ed. Junior.
- Vianello R., (2008). *Disabilità intellettive. Per studenti di laurea magistrale*, Bergamo. Ed. Junior.
- Vianello R. & Marin M. L., (1997). OLC. Dal pensiero intuitivo al pensiero operatorio-concreto: prove per la valutazione del livello di sviluppo. Azzano S.Paolo (Bg): Edizioni Junior.
- Wang P. P., Bellugi U., (1993). *Williams sndrome, Down syndrome and cognitive neurosciences*, Am J. Dis Child.

