



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA IN
PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**VALUTAZIONE DEL PROFILO NEUROPSICOLOGICO DI SOGGETTI
CON SINDROME DI WILLIAMS-BEUREN MIRATA AD UN SUPPORTO
DELLA TRANSIZIONE LAVORATIVA**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa OLIMPIA PINO

Controrelatore:

Chiar.mo Prof. STEFANO ZAGO

Laureando:

DIEGO MICHAEL CACCIATORE

ANNO ACCADEMICO 2020-2021

INDICE

Capitolo 1

• Riassunto	4
• Abstract	5
• La Sindrome di Williams-Beuren	
❖ 1.1 Introduzione	6
❖ 1.2 Correlati genetici, neurobiologici e clinici	9
❖ 1.3 Aspetti psicologici	18
❖ 1.4 Sfera emotiva	22
❖ 1.5 Fenotipo cognitivo	24
❖ 1.6 Dinamiche socio-comportamentali	30
❖ 1.7 Fase di transizione e prospettive di inserimento lavorativo	33

Capitolo 2

• Analisi della dimensione cognitiva per una transizione lavorativa agevolata	
❖ 2.1 Obiettivo della ricerca	36
❖ 2.2. Materiali e metodi	37
○ 2.2.1 Partecipanti	37
○ 2.2.2 Procedura	37
○ 2.2.3 Strumenti neuropsicologici	37
1. Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition	38
2. Montreal Cognitive Assessment	40
3. Frontal Assessment Battery	40

4. Matrici Attentive	41
5. Trial Making Test	41
6. Test di Fluenza Verbale	42
7. Test dei Gettoni	43
8. Span di Cifre	44
9. Span di Corsi	45
10. Apprendimento di Coppie di Parole	45
11. Rievocazione di un Breve Racconto	46
12. Test della Torre di Londra	47
13. Test di Stroop	48
14. Story-based Empathy Task	49
15. Test di Orientamento di Linee di Benton	50
16. Specific Level Of Functioning	51
❖ 2.3 Analisi statistiche	52
❖ 2.4 Risultati	53
❖ 2.5 Discussione	58
❖ 2.6 Discussione di un caso singolo	62

<i>Bibliografia</i>	64
---------------------	----

RIASSUNTO

La Sindrome di Williams-Beuren è una rara patologia causata dalla delezione di un pacchetto di geni del cromosoma 7 nella regione q11.23. Essa si caratterizza per una configurazione facciale tipica (faccia 'elfina'), anomalie scheletriche e cliniche. Solitamente si osservano anche alterazioni comportamentali, socio-affettive e cognitive. In ambito lavorativo si riscontrano tra le maggiori difficoltà che queste persone devono affrontare durante la loro vita. L'obiettivo del presente studio è di verificare la possibilità di stabilire un pattern comune di risorse cognitive che possano favorire un avviamento lavorativo mirato praticabile da questa popolazione, considerando infine un caso singolo. Al fine di raggiungere tale scopo, è stata eseguita un'ampia valutazione mediante strumenti neuropsicologici tarati e standardizzati sulla popolazione italiana, al fine di catturare il profilo neuropsicologico degli individui coinvolti nel progetto lungo gran parte dello spettro cognitivo (attenzione, linguaggio, memoria, abilità prasso-costruttive, visuo-spaziali e fronto-esecutive). Le analisi descrittive hanno mostrato un'incongruenza tra le performance del campione con la popolazione generale. Le matrici di correlazione comprendenti le prove neuropsicologiche e l'indice di capacità lavorativa non hanno fornito risultati statisticamente significativi. I dati raccolti sottolineano l'ampia variabilità interindividuale delle risorse intellettive già descritta in letteratura e in generale è stata osservata una funzionalità cognitiva ridotta di questi individui rispetto alla popolazione generale. Le capacità lavorative risultano essere moderatamente preservate e mirano soprattutto all'individuazione di occupazioni a basso contenuto cognitivo, anche in considerazione dei risultati ai test neuropsicologici. Il presente studio non vuole dunque porsi come una strategia risolutiva ed univoca della difficoltosa transizione lavorativa di persone con Sindrome di Williams-Beuren, ma vuole essere un punto di partenza e spunto di riflessioni di uno dei più impegnativi problemi che queste persone e le relative famiglie devono affrontare durante il corso della loro vita.

ABSTRACT

Williams-Beuren Syndrome is a rare disease caused by deletion of a packet of genes in q11.23 region of chromosome 7. It is characterized by a typical facial configuration ('elfin' face), skeletal and clinical anomalies. Behavioral, socio-affective and cognitive alterations are also usually observed. In the workplace there are some of the greatest difficulties that these people have to face during their life. Therefore, the aim of this study is to identify the cognitive variables that can allow people with Williams-Beuren Syndrome a targeted job start in relation to their working skills. In order to achieve this aim, a broad assessment was carried out using a subscale for work skills and neuropsychological tools calibrated and standardized on the Italian population in order to capture the neuropsychological profile of the individuals involved in the project along a large part of the cognitive spectrum (attention , language, memory, prasso-constructive, visuo-spatial and fronto-executive skills). The descriptive analyzes showed an inconsistency between the performance of the sample with the general population. The correlation matrices including neuropsychological tests and the work capacity index did not provide statistically significant results. The data collected underline the wide inter-individual variability of intellectual resources already described in the literature and in general a reduced cognitive function was observed of these individuals compared to the general population. Work skills are moderately preserved and are aimed above all at identifying jobs with a low cognitive content, also in consideration of the results of neuropsychological tests. The present study therefore does not want to be a solution and univocal strategy of the difficult transition to work of people with Williams-Beuren Syndrome, but wants to be a starting point and a hint for reflections on one of the most challenging problems that these people and their families face. they have to face during the course of their life.

Capitolo 1

LA SINDROME DI WILLIAMS-BEUREN

1.1 Introduzione

L'origine della storia clinica della Sindrome di Williams-Beuren (SWB) si attesta attorno l'inizio degli anni '50, quando il pediatra svizzero Guido Fanconi et al. (1952) riportarono una prima descrizione dettagliata di bambini con alcune caratteristiche condivise e peculiari, come: ipercalcemia, ovvero alti livelli di calcio nel flusso ematico; bassa statura; diverse malformazioni congenite. Qualche anno dopo, a seguito di un'epidemia di ipercalcemia infantile in Inghilterra, risolta integrando nella dieta una maggiore quantità di vitamina D, Stapleton et al. (1957) notarono una persistenza dei sintomi in alcuni individui, ai quali



Figura 1. Fotografia di una persona adulta affetta da Sindrome di Williams-Beuren.

aggiunsero un rallentamento della crescita, un ritardo dello sviluppo e dei mormorii sistolici. Poco tempo dopo, Joseph e Parrott (1958) descrissero alcune caratteristiche facciali tipiche di queste persone (Fig. 1), tra cui una faccia "elfina", naso arricciato, guance piene, creste orbitali pronunciate e bocca larga. Inoltre, venne riscontrata e studiata una defezione cardiaca inquadrabile con la Stenosi Sopra-valvolare dell'Aorta (*Supravalvular Aortic Stenosis* – SVAS), ovvero un restringimento del lume dell'aorta, o di altre arterie, ostacolando il flusso ematico che in genere si sviluppa nel periodo pre-natale (Williams et al., 1961; Beuren et al., 1962). Successivamente vennero descritti dei fenotipi socio-comportamentali frequentemente associati a questo gruppo di individui, comprendenti un'elevata loquacità, frequenti stati d'ansia e spiccata amichevolezza (Beuren et al., 1964). Tutte queste osservazioni indipendenti hanno posto le basi per un nuovo profilo clinico caratteristico denominato Sindrome di Williams-Beuren. Un'ipotesi iniziale sull'eziopatogenesi della

sindrome fu sviluppata da Friedman e Roberts (1966), i quali osservarono fragilità aortiche e malformazioni cranio-facciali nei feti di conigli esposti ad elevate dosi di vitamina D. A tal proposito, è interessante notare come sia stata fatta in seguito un'associazione tra l'eccesso di vitamina D nell'organismo ed una riduzione nella sintesi della proteina elastina (Morris, 2010), costituente principale del tessuto connettivo elastico, particolarmente presente nelle arterie, la cui deficienza o riduzione può provocare una fragilità del sistema cardio-vascolare (come si può leggere nel Dizionario di Medicina della Treccani: https://www.treccani.it/enciclopedia/elastina_%28Dizionario-di-Medicina%29/).

Queste problematiche genetiche e metaboliche dei SWB inficiano negativamente sulla dimensione emotiva, cognitiva, socio-comportamentale e sulla transizione lavorativa. È noto, infatti, come questi individui siano caratterizzati in genere da elevati stati d'ansia, da una moderata o severa compromissione intellettiva, da difficoltà relazionali e una scarsa attitudine alla vita autonoma, con complicazioni occupazionali (Brawn & Porter, 2014; Dodd & Porter, 2009; Dykens, 2003a; Howlin et al., 2006). Relativamente all'ultimo punto, i SWB vengono supportati fintanto che frequentano la scuola, non esiste ad oggi un programma standardizzato per la loro gestione sul piano clinico o per favorirli nella transizione lavorativa. Lo scarso sostegno riservato a questa popolazione ha delle ripercussioni anche sui genitori, che manifestano solitamente una pervasiva insoddisfazione per lo scarso aiuto sociale, mentale e medico riservato ai propri figli soprattutto nell'età adulta (Davies et al., 1998; Elison et al., 2010; Howlin et al., 2006). Una delle cause di questa carenza risiede nel fatto che lo studio di questa sindrome risulta essere complesso a causa di un fenotipo cognitivo e comportamentale non omogeneo (Bedeschi et al., 2010). Infatti, è possibile trovare uno spettro relativamente ampio di caratteristiche dettato da differenze genetiche, ambientali e dall'interazione tra queste due componenti, in cui sembrerebbe che anche l'età ed il genere abbiano un ruolo importante (Dodd & Porter, 2009). Questa eterogeneità la si può riscontrare non solo in ambito medico ma anche psicologico, specialmente nelle dimensioni cognitive, emotive e socio-comportamentali. Tutto questo ha delle ripercussioni sulla vita quotidiana, determinando delle traiettorie evolutive anche molto diverse tra loro durante il ciclo di vita (Einfeld et al., 1992; Karmiloff-Smith et al., 2012). Un ulteriore ostacolo nel definire chiaramente i confini di un tipico profilo psicopatologico risiede nella sovrapposizione di alcuni tratti con i caratteri di altri disordini o patologie. Ad esempio, Leyfer et al. (2006) individuarono 9 bambini SWB tra i 4 e 16 anni che soddisfacevano i requisiti per una diagnosi da Disturbo dello Spettro Autistico (*Autistic Spectrum Disorders – ASD*). Sembrerebbe che

queste due patologie condividano disfunzioni simili nella Default Mode Network, Self-Representation Network, Social Brain Network, circuito della ricompensa e nel circuito dei neuroni specchio (Haas et al., 2013; Järvinen et al., 2013; Leyfer et al., 2006). Questo potrebbe comportare anche similitudini nel comportamento e nel profilo cognitivo (Niego & Benitez-Burraco, 2021). Vennero riscontrate anche caratteristiche attentive simili tra i SWB e soggetti con ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*; Leyfer et al., 2006; Rhodes et al., 2010). Infatti, sempre nello studio di Leyfer et al. (2006) circa il 65% delle persone con Sindrome di Williams-Beuren, in un campione di 119 individui, erano in linea con i criteri del DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994) per una diagnosi di ADHD. Sembrerebbe che anche l'età possa essere una variabile che gioca un ruolo nell'eterogeneità di questa sindrome. Infatti, è stato visto come soggetti SWB tendano a migliorare con l'età in varie dimensioni, tra cui: salute fisica; cura di sé; competenze lavorative e sociali; comportamenti adattativi (Elison et al., 2010). Anche se queste conclusioni non sono definitive, in quanto sono in parziale contrasto con i dati di Howlin et al. (1998), nel cui studio hanno riportato come le competenze sociali non siano una dimensione che migliora con il passare degli anni. Per quanto riguarda le abilità cognitive non sembrano esserci differenze significative in base all'età (Poher & Morris, 2009; Porter et al., 2007). Inoltre, è stato ipotizzato che i SWB possano essere oggetto di un processo di invecchiamento moderatamente accelerato in età adulta, caratterizzato da una morte precoce, ingrigimento dei capelli, cataratta e perdita di udito per le alte frequenze (Cherniske et al., 2004). In genere, l'aspettativa di vita di questa popolazione è drasticamente ridotta rispetto alla popolazione generale. Ad esempio, la durata media della vita di una persona residente in Italia si attesta attorno a 82 anni, come riportato nelle tabelle di mortalità per singole età del sito ISTAT (http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_MORTALITA1), mentre per i soggetti SWB, date le numerose complicazioni sul piano medico, il numero di individui che sopravvive fino all'età adulta è esiguo. La morte più comune in genere è di origine cardio-vascolare, per cui nel tempo può sopraggiungere un insufficiente flusso arterioso a carico dei polmoni (Morris, 2010). Circa il 70% dei SWB presenta una diagnosi di malformazioni cardiache, di cui circa il 30% deve sottoporsi ad un'operazione chirurgica correttiva (Collins et al., 2010), anche se le percentuali possono variare in base allo studio.

Nonostante la mole di studi scientifici dedicati a questa patologia, ad oggi non sono ancora chiare le cause promotrici della sindrome. Passi in avanti sono stati fatti per comprendere meglio lo spettro Williams nelle sue sfumature, anche se ulteriori ricerche sono necessarie per disegnarne un profilo dettagliato, soprattutto durante

l'età adulta. Infine, non sono presenti modelli standardizzati per il trattamento delle fragilità della sindrome, rendendo cruciale un follow-up specifico e multidisciplinare a lungo termine su questa popolazione (Bedeschi et al., 2010).

1.2 Correlati genetici, neurobiologici e clinici

La Sindrome di Williams-Beuren è un disturbo genetico multi-sistemico raro, con una prevalenza in popolazione generale di 1/7500 nati vivi (Strømme et al., 2002). Essa è causata da una delezione emizigote di circa 25 geni del cromosoma 7, nella regione q11.23 (Bedeschi et al., 2010), rilevabile con un test denominato FISH (*Fluorescence in-situ Hybridization*; Korenberg et al., 2000) (Fig. 2). La tecnica citogenetica FISH può essere utilizzata per rilevare e localizzare la presenza o l'assenza di specifiche sequenze di DNA nei cromosomi. Essa utilizza delle sonde a fluorescenza che si legano in modo estremamente selettivo ad alcune specifiche regioni del cromosoma e per individuare il sito di legame si utilizzano tecniche di microscopia a fluorescenza (Huber et al., 2018).

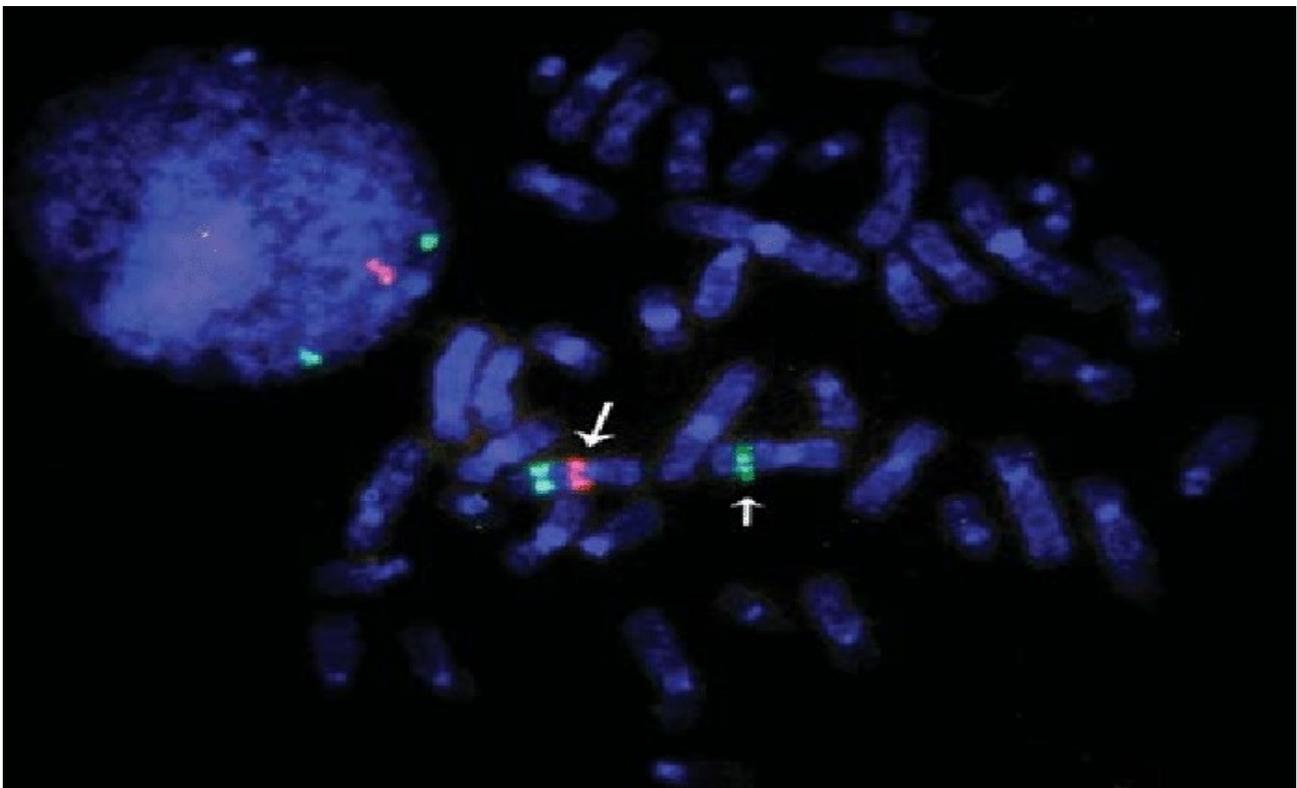


Figura 2. Tecnica FISH usata per diagnosticare la Sindrome di Williams-Beuren. L'immagine mostra il cromosoma di controllo avente sia il segnale verde sia il segnale rosa, indicato dalla freccia lunga. La freccia corta indica il cromosoma di un SWB che presenta solo il segnale verde, mostrando quindi la delezione (de Souza et al., 2007)

Questa tecnica citogenetica può essere usata per confermare una diagnosi di Sindrome di Williams-Beuren nel 95% dei casi (Perez-Jurado et al., 1998). L'elisione sul cromosoma 7 comprendente diversi geni che possono essere implicati nel fenotipo clinico e neuropsicologico dei soggetti SWB. Tra quelli più studiati oggi troviamo: ELN; LIMK1; RFC2; FZD9; STX1A; GTF2I; CYLN2 (Ewart et al., 1993b; Frangiskakis et al., 1996; Hoogenraad et al., 2002; Perez-Jurado et al., 1998). Il gene ELN è stato associato alla sintesi della proteina elastina, che potrebbe contribuire allo sviluppo di anomalie cardiache come la SVAS (Ewart et al., 1994). Questo gene potrebbe essere coinvolto anche in alcune caratteristiche fisiche dei SWB, come la voce rauca, alcuni tratti facciali tipici e un derma delicato (Morris, 2010). Alcuni studi, però, non ritengono la relazione tra gene ELN e queste caratteristiche esclusiva, in quanto è stato osservato che soggetti con una mutazione focale di ELN non presentano caratteri corporei e cognitivi simili ai SWB (Donnai & Karmiloff-Smith, 2000). Invece, LIMK1 sembrerebbe essere associato ai deficit visuo-spaziali tipici di questa popolazione (Ewart et al., 1993; Frangiskakis et al., 1996). Ad esempio, una ricerca su ratti knock-out in cui venne eliminato selettivamente il gene *Limk1*, omologo del gene umano LIMK1, ha evidenziato come questi avessero dei deficit spaziali, con difficoltà durante il Morris Water Maze (Meng et al., 2002). Questi ratti geneticamente modificati presentavano anche delle anomalie nella struttura sinaptica e della colonna vertebrale, con problemi scheletrici simili ai SWB (Bedeschi et al., 2010; Broadbent et al., 2014). Inoltre, sembrerebbe che LIMK1 possa essere implicato nella strutturazione del citoscheletro dei neuroni, aventi un ruolo anche nella migrazione neuronale e nello sviluppo di fibre assoniche che connettono aree ben precise dell'encefalo (Marenco et al., 2007). Questa ipotesi ha trovato supporto nello studio di ratti knock-out a cui è stato selettivamente eliminato il gene *Limk1* e che presentavano anomalie nelle spine dendritiche degli assoni e nella funzionalità sinaptica (Meng et al., 2002). Questa mancanza nei ratti è stata correlata ad un aumento della risposta di paura ed a difficoltà nell'apprendimento spaziale, con possibili disfunzioni dell'amigdala e dell'ippocampo (Meng et al., 2002), congruenti con la Sindrome di Williams-Beuren (Crespi & Hurd, 2014; Meyer-Lindenberg et al., 2005). Anche la mutazione del gene *Cyln2* nei modelli murini presenta congruenze con la Sindrome di Williams-Beuren come una crescita ridotta, alterazioni nella materia bianca e in quella grigia, disfunzioni ippocampali e difficoltà nella coordinazione motoria (Hoogenraad et al., 2002). Un'altra supposizione riguarda la relazione tra il gene GTF2I con il comportamento pro-sociale e una riduzione dell'ansia nei SWB. In particolare, è stato osservato come ad una riduzione nell'espressione di tale gene possa seguire un'elevata ansia sociale (Li et al.,

2009). Inoltre, è stato ipotizzato come un polimorfismo di un singolo nucleotide di GTF2I (*Single Nucleotide Polymorphism* – SNP) si possa associare all'ansia sociale, a tratti autistici, ad una reattività dell'amigdala legata al senso di minaccia e all'estroversione (Crespi & Hurd, 2014; Swartz et al., 2017). Più in dettaglio, nelle persone a sviluppo neuro-tipico un comune polimorfismo del gene GTF2I risulta essere l'rs13227433, legato ad una bassa ansia sociale e una ridotta attività amigdaloidea in risposta a stimoli di minaccia (Swartz et al., 2017). Questi stessi risultati potrebbero essere estesi anche a persone con Sindrome di Williams-Beuren, in quanto il polimorfismo rs13227433 è stato riscontrato spesso anche in individui di questa popolazione e potrebbe avere un ruolo nel funzionamento socio-affettivo (Crespi & Hurd, 2014; Swartz et al., 2017). Sul punto, data l'influenza di GTF2I sugli aspetti sociali, è possibile che esso sia implicato nelle alterazioni funzionali di strutture come l'insula e la corteccia orbito-frontale (*Orbitofrontal Cortex* – OFC), notoriamente associate alla cognizione sociale (Crespi & Hurd, 2014; Meyer-Lindenberg et al., 2005). Potrebbe essere plausibile supporre che SNPs di certi geni nei SWB, ma anche in popolazione generale, possano indurre lo sviluppo di profili comportamentali differenti. Infine, il gene STX1A potrebbe essere associato all'alterato metabolismo del glucosio e che può evolvere in diabete, malattia frequentemente riscontrata nei SWB (Pober & Morris, 2007). È necessario puntualizzare, però, come non sarebbe verosimile che la soppressione o l'elisione di singoli geni possa comportare un fenotipo variegato come nella Sindrome di Williams-Beuren. Infatti, il singolo gene LIMK1 da solo potrebbe non essere sufficiente a comportare i tipici deficit visuo-spaziali di questa popolazione (Broadbent et al., 2014). Invece, è plausibile supporre che l'assenza di specifici pattern genetici contribuisca allo sviluppo di un profilo SWB. A tal proposito, sono state proposte porzioni del cromosoma 7 interessate nella delezione e contenenti geni per l'adeguato funzionamento cognitivo ma anche per le anomalie facciali. In particolare, Tassabehji et al. (1999) suggeriscono che alcuni deficit cognitivi siano associati a geni compresi nella regione telomerica da WSTF a LIMK1. Per quanto riguarda la morfologia cranio-facciale è stato ipotizzato che i geni responsabili possano trovarsi nella regione telomerica tra STX1A a GTF2I (Botta et al., 1999). Dunque, sembrerebbe che focali alterazioni genomiche siano necessarie ma non sufficienti per l'estrinsecarsi del tipico fenotipo dei SWB. La Sindrome di Williams-Beuren non può essere attribuita in modo eccessivamente riduzionistico alla sola sfera genetica, ma devono essere contemplate altre possibili cause. Tra queste andrebbero considerate la variabilità interindividuale nell'espressione genica e l'interazione gene-ambiente, specialmente quello familiare (Brawn & Porter, 2014; Korenberg et al., 2000).

Nonostante questi passi in avanti per lo studio genetico della patologia, non è del tutto chiaro quale sia il pattern di geni alla base dei loro problemi psicologici e clinici.

L'interesse per questa sindrome peculiare non si esaurisce per i soli tratti genetici ma sono stati eseguiti studi relativi anche la dimensione neuroanatomica e neurofisiologica. È stata riscontrata un'alterata organizzazione neuronale nella corteccia primaria, con un anormale addensamento di neuroni ed un aumento della densità, con specifico riferimento alla corteccia calcarina (Galaburda et al., 1994). Questi dati, aggiunti ad un sistema vascolare immaturo e ad una alterata disposizione orizzontale dei neuroni in alcuni strati corticali, hanno permesso di suggerire un arresto dello sviluppo tra la fine del secondo trimestre e l'ultima parte del secondo anno di vita (Galaburda et al., 1994). Un'altra anomalia strutturale dell'encefalo dei SWB riguarda un aumento della girificazione corticale, ovvero con un numero maggiore di solchi e scissure rispetto ad individui a sviluppo neuro-tipico (Schmitt et al., 2002). Questo aumento di pieghe corticali è stato osservato soprattutto in regioni parietali bilaterali, occipitali dell'emisfero di destra e frontali dell'emisfero di sinistra (Schmitt et al., 2002). Ulteriori studi mostrano come siano presenti alterazioni nella struttura encefalica, che possono essere generali o focali. Attraverso l'analisi volumetrica e morfometrica basata sui voxel è stata riscontrata un'anomalia sia della materia grigia sia di quella bianca in individui con questa sindrome (Reiss et al., 2004). In particolare, venne riportata una riduzione generale della materia grigia di circa l'11% rispetto ai soggetti di controllo, soprattutto in regioni per l'elaborazione visuo-spaziale. Il riferimento è diretto al talamo, al giro paraippocampale bilaterale, a regioni parietali e occipitali superiori e ad alcune strutture del tronco-encefalico, come i collicoli superiori ed inferiori. Di contro, vennero osservati aumenti di volume e densità della materia grigia in regioni corticali adibite alla cognizione sociale, soprattutto per la sfera emotiva e l'analisi dei volti. In questo caso si considerano: l'amigdala; la corteccia orbitale; la corteccia prefrontale mediale; la corteccia cingolata anteriore; il giro fusiforme; l'insula; il giro temporale superiore (Morris et al., 1998; Reiss et al., 2004). Alcune regioni corticali e sottocorticali sopra citate sono legate tra loro da un grosso fascio di fibre, che prende il nome di fascicolo fronto-occipitale inferiore (*Inferior Fronto-Occipital Fasciculus* – IFOF). Nei SWB questo covone assonico sembrerebbe caratterizzato da una modifica strutturale delle fibre ed un aumento della mielinizzazione (Haas et al., 2013). Questo comporterebbe una connettività anomala tra le regioni solitamente collegate dall'IFOF (Sarpal et al., 2008) e che possono spiegare in parte le alterazioni socio-cognitive. Potrebbe essere interessante approfondire il funzionamento della corteccia insulare nei SWB. Situata

nelle profondità della Scissura di Silvio, questa regione risulterebbe essere uno dei poli dell'empatia, ovvero la capacità di sintonizzarsi sullo stato mentale dell'altro, e del comportamento sociale (Caruana et al., 2011). Specificatamente per la popolazione SWB, nello studio di Jabbi et al. (2012) è stata riscontrata una riduzione della materia grigia nell'insula anteriore dorsale bilaterale ed un aumento di volume della regione ventrale destra. Nello stesso articolo gli autori riportarono anche una menomazione nell'integrità del fascicolo uncinato, che collega l'insula con altri centri per la cognizione sociale, come l'OFC e l'amigdala, interferendo con la loro normale attività. Si potrebbe ipotizzare che queste alterazioni permettano l'estrinsecarsi di un profilo socio-comportamentale peculiare, caratterizzato da un'eccessiva propensione e ricerca dell'altro. Per suffragare quanto riportato poc'anzi si possono citare ricerche che hanno interessato l'OFC. Questa piccola regione frontale sembra essere implicata nella motivazione, negli aspetti emotivi della cognizione sociale e compone il circuito della ricompensa (Adolphs, 2001). Nelle persone con Sindrome di Williams-Beuren è stata osservata un'attività anomala dell'OFC, permettendo di supporre che sia implicata nell'eccessiva amichevolezza e ricerca di un contatto con l'altro (Meyer-Lindenberg et al., 2005). Affine al comportamento e alla sfera affettiva, è stato sottoposto a studi approfonditi in questa popolazione anche uno dei poli principali del sistema limbico, ovvero l'amigdala. Una delle funzioni di questo agglomerato neuronale prevede la rilevazione di stimoli pericolosi ed una attività nei processi caratterizzati dall'emozione di paura (Aggleton, 2000). Inoltre, questa struttura prevede l'esistenza di connessioni bidirezionali con la corteccia prefrontale, particolarmente con l'OFC, permettendo la regolazione inibitoria del comportamento di fronte a stimoli emotigeni (Avery et al., 2012; Ghashghaei & Barbas, 2002). Tramite la tecnica del *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) è stata osservata nei SWB una scarsa quantità di fibre bidirezionali tra l'amigdala e le regioni frontali dell'encefalo, che potrebbero spiegare parzialmente un'assenza di paura per l'estraneo, il manifestarsi di frequenti fobie e una sovra-eccitabilità del corpo amigdaloidale (Avery et al., 2012). Quest'ultima particolarità sembra derivare soprattutto da stimoli di natura non sociale (Avery et al., 2012), utile a chiarire meglio il profilo pro-sociale e i frequenti stati ansiosi e fobici. Infine, un'altra alterazione afferente a questa struttura è una sua riduzione in volume nella porzione posteriore (Galaburda et al., 1994) che, insieme alla formazione di circuiti neurali anomali, potrebbero sottostare ad una attitudine amicale inusuale approcciando persone normalmente evitate, come accade in persone con lesione bilaterale dell'amigdala (Bellugi et al., 1999). Così come per l'OFC, anche la corteccia cingolata anteriore ha un'influenza inibitoria sull'amigdala, soprattutto per

gli stati d'ansia e la regolazione di emozioni negative (Avery et al., 2012). Nei SWB è stato riscontrato un aumento di volume e di materia grigia nella corteccia cingolata anteriore, ipotizzando uno scambio di informazioni atipico tra queste due strutture in risposta a stimoli emotigeni (Reiss et al., 2004). Indagando la sfera percettiva, è stata riscontrato un volume corticale ridotto nelle regioni parietali dorsali, temporali dorsali ed un assottigliamento del corpo calloso, che potrebbero influire nei tipici deficit visuo-spaziali e nelle capacità uditive di questa popolazione (Galaburda et al., 1994). Infatti, è stata osservata una riduzione del fascicolo longitudinale superiore (*Superior Longitudinal Fasciculus* – SLF), che connette diverse aree adibite all'elaborazione di informazioni sensoriali dei lobi frontali, parietali e temporali (Arlinghaus et al., 2011). Questo potrebbe determinare uno scambio di informazioni ed attività di queste regioni che influenzano negativamente le dimensioni visive e spaziali. Anche il corpo calloso non sembra essere risparmiato dalla sindrome, esso presenta infatti una forma irregolare nella parte anteriore ed una ridotta percentuale di sostanza bianca all'altezza dello splenio, dove troviamo fibre per uno scambio di input tra i lobi occipitali dei due emisferi (Arlinghaus et al. 2011; Tomaiuolo et al., 2002). Anche il lobo parietale dei SWB è stato studiato in relazione alle loro difficoltà percettive, dove interessanti sono gli studi condotti sull'attività della “via dorsale”. I neuroscienziati Ungerleider e Mishkin all'inizio degli anni '80 scoprirono due densi fasci di fibre che dalla corteccia visiva si proiettano verso alcune regioni parietali. Esse vennero definite “via dorsale” e “via ventrale”, gergalmente dette “via del dove” e “via del cosa” rispettivamente (“*where stream*” e “*what stream*”). La prima venne rinominata da Milner e Godale (1992, 1993) “via del come”, in quanto codificante il modo di afferrare un oggetto più che individuarlo nello spazio, mentre la “via del cosa” ne permette il riconoscimento (Ungerleider & Mishkin, 1982; Mishkin et al., 1983). Attraverso l'uso di tecniche di neuroimaging, come la risonanza magnetica funzionale (*Functional Magnetic Resonance Imaging* – fMRI), è stata riscontrata un'ipoattivazione della “via dorsale” nei SWB, durante l'elaborazione delle forme 3D, del movimento e della posizione nello spazio degli oggetti, supportando l'ipotesi di un suo coinvolgimento nei deficit visuo-spaziali (Atkinson et al., 2003; Meyer-Lindenberg et al., 2005). Collegato a quest'ultimo aspetto, venne osservata anche una riduzione della materia grigia nel solco intra-parietale (*Intra-Parietal Sulcus* – IPS), destinazione di una parte della “via dorsale” e generalmente associato a funzioni visive con connessioni sia con il lobo frontale che temporale (Meyer-Lindenberg et al., 2004). Nonostante le note difficoltà visuo-spaziali dei SWB, sembra intatta la capacità di riconoscere i volti, suggerendo un risparmio della “via ventrale”, adibita principalmente

all'analisi delle caratteristiche degli stimoli (Mishkin et al., 1983; Ungerleider & Mishkin, 1982). Si è visto anche un aumento dello spessore della corteccia del solco temporale superiore (*Superior Temporal Sulcus* – STS), area importante per l'elaborazione delle configurazioni facciali e dello sguardo (Kanwisher et al., 1997). Da studi precedenti, usando la rilevazione dei potenziali evento-correlato (*Event-Related Potential* – ERP), si è vista una iper-eccitabilità neuronale durante il processamento di stimoli uditivi, che potrebbero riferirsi a circuiti neurali diversi rispetto a quelli riscontrabili in popolazione generale (Bellugi et al., 1992; Levitin et al., 2003). Inoltre, sembra che i SWB abbiano una spiccata propensione musicale (Martens et al., 2008) e si sono studiati i meccanismi sottostanti tale peculiarità. Da persone a sviluppo neuro-tipico ci si attenderebbe che l'elaborazione di stimoli melodici dipenda da un'attivazione del giro temporale superiore bilaterale, giro temporale medio e STS (Levitin et al., 2003). Sembrerebbe però che i SWB abbiano un'attivazione corticale generalizzata, includendo anche strutture sottocorticali come l'amigdala, il cervelletto e il tronco encefalico (Levitin et al., 2003). Dunque, nei SWB potrebbe essere presente un circuito neurale parzialmente nuovo, che amplificherebbe l'elaborazione musicale. Dagli studi precedenti, si potrebbe dedurre che lo spessore degli strati della corteccia possa influenzare le funzioni cognitive e comportamentali degli individui, sia a sviluppo neuro-tipico sia con ipo-dotazione intellettiva. Però, è necessario puntualizzare come non sempre un aumento o una diminuzione della materia grigia di un'area ne comporti necessariamente una migliore o peggiore funzionalità. Ad esempio, un aumento dello spessore in regioni peri-silviane è stato osservato in soggetti con Sindrome Fetale Alcolica, senza comportare necessariamente un miglioramento funzionale di tali aree (Sowell et al., 2002b). Sempre collegato all'analisi di stimoli sonori, nei SWB sono state riscontrate anomalie a livello di strutture sottocorticali. Ad esempio, sembrerebbe esserci una riduzione di volume nelle regioni posteriori del proencefalo (Galaburda et al. 1994) ed una forte attività dell'amigdala destra rispetto a soggetti a sviluppo neuro-tipico durante l'ascolto di un brano musicale (Levitin et al., 2003). Quindi, l'attività amigdaloidea permette l'analisi non solo di stimoli visivi ma anche uditivi ed una sua disfunzionalità potrebbe portare ad un giudizio adulterato di queste sollecitazioni. Un'altra struttura filogeneticamente antica soggetta a studi nella patologia di Williams-Beuren è la formazione ippocampale (*Hippocampal Formation* – HF), situata nella regione ventro-mediale dei lobi temporali. Da lavori sui modelli murini, scimmie non antropomorfe ed antropomorfe è emerso come l'ippocampo sia coinvolto nei processi di memoria dichiarativa e di navigazione visuo-spaziale (Squire et al., 2004). Nei soggetti SWB sembrerebbe che questa struttura sia meno coinvolta

dalla circolazione sanguigna durante lo stato di quiete, mostrando una leggera alterazione nella forma e un'assenza di risposta differenziale agli stimoli, soprattutto nella zona anteriore (Meyer-Lindenberg et al., 2005). Parte di questi risultati rispecchiano quanto riscontrato nei modelli animali. In particolare, è stato visto come in ratti knock-out in cui sono stati eliminati selettivamente i geni *Limk1* e *Cyln2*, omologhi dei geni *LIMK1* e *CYLN2* nell'uomo, si possa osservare un flusso ematico ridotto in HF, anche se il suo volume apparirebbe inalterato. La ridotta irrorazione di HF è stata osservata anche in patologie che ne intaccano l'integrità, come accade nell'Alzheimer precoce (Kogure et al., 2000), permettendo di ipotizzare un'influenza di queste alterazioni metaboliche nelle difficoltà cognitive dei SWB. Per esempio, i deficit visuo-spaziali potrebbero in parte dipendere da quanto detto poc'anzi, in quanto la formazione ippocampale è interessata non solo nelle funzioni mnesiche ma anche di navigazione nello spazio (Meyer-Lindenberg et al., 2005). Non tutte le ricerche però concordano sugli aspetti neuroanatomici dei SWB. Difatti, Galaburda et al. (1994) hanno riscontrato una generale riduzione del volume corticale con una preservazione delle aree anteriori e temporo- limbiche, che possono spiegare in parte il risparmio delle capacità linguistiche di questa popolazione. Alcune ricerche si sono concentrate anche sugli aspetti neuro-funzionali dei SWB, come lo studio di Greer et al. (2021), in cui è stato utilizzato un elettroencefalogramma (EEG) a 32 canali durante lo stato di quiete ad occhi chiusi. I risultati mostrano una piccola alterazione dell'onda alfa alta, similmente per quanto osservato in persone con ADHD, mentre per quanto concerne l'onda beta non sono state trovate difformità tra i SWB ed i controlli. In questo studio si fa riferimento all'onda alfa, la quale è associata allo stato di vigilanza, ai processi attentivi, inibitori e allo stato di coscienza (Palva & Palva, 2007). Da questi dati si può capire come la morfologia e gli aspetti neurofisiologici dei SWB sia particolarmente differente rispetto ai soggetti a sviluppo neuro-tipico. Queste difformità produrrebbero dei profili peculiari e variegati tra loro, andando a costituire un vero e proprio spettro fenotipico, potendo spiegare, almeno in parte, alcune caratteristiche tipiche dei soggetti con questa patologia.

Le caratteristiche cliniche tipicamente associate ai SWB possono essere diverse. A livello metabolico l'ipercalcemia è considerata la malattia più frequente in questi individui, nonostante le cause siano ancora oggi sconosciute (Pober & Morris, 2007). Questa alterazione sembra essere presente nel 15% dei bambini SWB e se non tratta adeguatamente può mantenersi anche nell'individuo adulto, sfociando in una nefrocalcinosi (i.e. eccesso di calcio depositato nei reni), calcificazione delle pareti vascolari e ipercalciuria (i.e. elevata

concentrazione di calcio nelle urine che può contribuire alla formazione di calcoli) (Morris et al., 1990). Inoltre, è stato documentato anche uno scarso assorbimento del glucosio che può sfociare in diabete nel 75% dei casi (Cherniske et al., 2004). È possibile che i problemi metabolici di questa popolazione fungano da base per l'invecchiamento accelerato, suggerito da Cherniske et al. (2004), accompagnandosi ad una bassa statura in età adulta. Infatti, è stato registrato che l'altezza media di un individuo con Sindrome di Williams-Beuren di sesso maschile sia di circa 1.65 metri, mentre per la controparte femminile si aggirerebbe attorno ai 1.52 metri (Cherniske et al., 1999). I problemi nefrologici sono stati riscontrati nel 18% dei casi, tra i quali si annoverano: agenesia renale; nefrocalinosi; reflusso vescicurinario; alterazioni nel tratto urinario con infezioni dello stesso, soprattutto nel genere femminile (Pober et al., 1993). Sempre a livello ghiandolare troviamo ipotiroidismo, a volte legato ad una riduzione del volume tiroideo (Donnai & Karmiloff-Smith, 2000; Cherniske et al., 2004). Si possono riscontrare frequentemente mali cardio-vascolari, come SVAS, stenosi polmonare sopra-valvolare e stenosi polmonare periferica che possono peggiorare nel tempo se non trattate adeguatamente (Pober & Morris, 2007). Nella ricerca di Collins et al. (2010) ben all'82% del campione era stata diagnostica una defezione cardiaca, le più frequenti erano nel 45% dei casi SVAS e nel 37% stenosi polmonare periferica, ma il 20% del campione aveva entrambe. Sono stati documentati anche altri problemi cardiaci come il prollasso della valvola mitrale (15%) e la stenosi sopra-valvolare polmonare (12%) (Collins et al., 2010). Nel 21% dei casi queste problematiche vengono risolte con un intervento chirurgico, dove la maggior parte viene eseguita prima dei 5 anni di vita e la probabilità di sopravvivenza varia in base all'età del paziente, 91% per soggetti di 1 anno e 62% per persone di 40 anni (Collins et al., 2010). Sempre a livello cardio-circolatorio troviamo spesso diagnosi di ipertensione, che si aggira attorno al 10 – 60%, in base allo studio di riferimento, e che possiamo riscontrare sia in bambini che in adulti della popolazione SWB (Broder et al., 1999). Anche la scarsa igiene dentale sembra essere tipica di questa patologia, dove otturazioni ed estrazioni dentali sono comuni (Pober & Morris, 2007). Vengono riportate inoltre aplasie dentali, ipoplasie dentali e malformazione della forma coronarica (Hertzberg et al., 1994). Si può riscontrare anche un'andatura peculiare con ginocchia leggermente piegate che non sembra essere collegata ad un rallentamento nella maturazione muscolo-scheletrica, ma potrebbero fare riferimento alla tipica debolezza delle giunture o a disfunzioni cerebellari (Chapman et al., 1995; Cherniske et al., 2004; Pober & Morris, 2007). Anche il tono muscolare risulta essere problematico in questa popolazione, in particolare si riscontra un'ipotonia nei bambini

che si tramuta in un'ipertonia negli adulti (Chapman et al., 1995). Purtroppo, la gamma di manifestazioni mediche che si possono riscontrare in questa particolare categoria di persone risulta essere ancora più ampia. Infatti, vengono descritte anche: perdita dei neuroni sensoriali uditivi; iperacusie; complicazioni gastro-intestinali; celiachia; problemi articolari; problemi ortopedici come scoliosi e lordosi (Bedeschi et al., 2010; Chapman et al., 1996; Giannotti et al., 2001; Pober & Morris, 2007). Queste fragilità possono persistere per tutto il ciclo di vita dei SWB, come le defezioni cardio-vascolari, mentre altre possono essere più accentuate in determinate fasi di vita o se non trattate, come l'ipercalcemia (Cherniske et al., 2004). Altre difficoltà sono associabili al sonno, in generale sembra che persone caratterizzate da un ritardo nel neuro-sviluppo siano più colpite da questo tipo di problemi, con ripercussioni nella vita quotidiana (Goldman et al., 2009). Si assisterebbe a frequenti interruzioni del riposo notturno, una difficoltà nell'addormentamento e un sonno non ristoratore che si tradurrebbe in una maggiore sonnolenza durante il giorno, comportando difficoltà dell'apprendimento, nella performance lavorativa e in problemi comportamentali (Goldman et al., 2009). Nel caso specifico della Sindrome di Williams-Beuren, lo studio di Arens et al. (1998) ha permesso una parziale conferma di questa problematica, dove 28 bambini SWB, dopo una intervista telefonica a 16 *caregiver*, sembravano soffrire di disagi notturni che potrebbero mantenersi anche nell'adulto, contribuendo agli elevati stati d'ansia e fobici (Goldman et al., 2009; Pober & Morris, 2007). Tutto ciò potrebbe essere un fattore di rischio per apnea ostruttiva del sonno o per la sindrome delle gambe senza riposo, che potrebbero mantenersi anche nell'adulto contribuendo agli elevati stati d'ansia e fobici (Goldman et al., 2009). È interessante sottolineare come l'apnea ostruttiva del sonno sia associata ad ipertensione, fragilità cardio-vascolari ed anomala tolleranza al glucosio, che ritroviamo nella Sindrome di Williams-Beuren (Cherniske et al., 2004). Infine, è possibile riscontrare anche nicturia (i.e. urinare frequentemente durante la notte) di questa popolazione, che potrebbe contribuire alle difficoltà del riposo notturno (Goldman et al., 2009).

1.3 Aspetti psicologici

È stato osservato come soggetti con compromissione intellettiva siano più esposti a distress emotivi e patologie mentali con una prevalenza del 33 – 40% (Kennedy et al., 2006). Però, nella popolazione SWB sembra che i disturbi comportamentali ed emotivi siano molto più frequenti, con una probabilità che si attesta drammaticamente attorno all'80% anche in assenza di familiarità con malattie psicologiche (Kennedy et al.,

2006). Queste si possono trovare solo in fasi specifiche dello sviluppo oppure in tutte le età dell'individuo. In letteratura sono state documentate molte problematiche psicologiche associate alla Sindrome di Williams-Beuren, tra cui: disturbo d'ansia generalizzato (*Generalized Anxiety Disorder* – GAD); disturbi fobici; disturbo depressivo; ADHD; comportamento distruttivo; condotte perseverative; scarso senso del pericolo; comportamento egocentrico; disturbi del sonno (Cherniske et al., 2004; Dodd & Porter, 2009; Dykens, 2003a; Gagliardi et al., 2011; Goldman et al., 2009; Stinton et al., 2010). È stato osservato come alcuni di questi disturbi si associno più frequentemente di altri alla popolazione SWB. Nello studio di Dodd e Porter (2009) è stato stimato come il 38% dei SWB fosse in linea con i criteri del disturbo d'ansia generalizzato, il 20% per l'ADHD, il 14% per disturbi depressivi e solo nel 42% non apparivano evidenti difficoltà psicologiche. Risultati analoghi sono stati ottenuti da Dykens (2003b), registrando inoltre come circa il 35% dei loro soggetti soddisfacessero i criteri per il disturbo da fobia specifica (*Specific Phobia* – SP). Ad oggi esisterebbe una condivisione di opinioni secondo cui i SWB siano affetti da disturbi di natura ansiosa e depressiva con una frequenza più alta rispetto ad altre psicopatologie (Stinton et al., 2010; Woodruff-Borden et al., 2010). Per comprendere questa associazione tra la Sindrome di Williams-Beuren e l'ansia basti pensare che il GAD viene riscontrato nel 3% dei casi in popolazione generale, mentre tra i SWB la percentuale si alza drammaticamente attorno al 55 – 60% nel genere femminile (Switaj, 1999). Questa elevata prevalenza è coerente con le anomalie funzionali e strutturali dell'amigdala, della corteccia cingolata e dell'OFC descritte nel paragrafo precedente (Avery et al., 2012; Crespi & Hurd, 2014; Swartz et al., 2017), con particolare riferimento alle ultime due e alla loro scarsa funzione inibitoria. Per illustrare meglio il profilo clinico dei SWB e di come alcune fragilità siano frequenti, potrebbe essere utile fare dei parallelismi con altre patologie genetiche. Ad esempio, sembrerebbe che sia gli ASD sia i SWB si associno spesso ad elevati stati d'ansia e ad un comportamento ripetitivo (Rodgers et al., 2011), anche se le cause scatenanti sembrano essere diverse. Infatti, per i primi l'ansia potrebbe derivare dal non comprendere le dinamiche sociali (Rodgers et al., 2011), mentre per i secondi potrebbe dipendere da fonti esogene inattese, favorite anche da uno scarso controllo inibitorio (Riby et al., 2011). Mentre il comportamento ripetitivo e ritualizzato in entrambe le sindromi potrebbe essere un meccanismo per lenire lo stato d'ansia e alleviare lo stress, che però in questi soggetti verrebbe portato all'eccesso (Switaj, 1999). È interessante notare come esistano anche dei caratteri opposti tra queste due popolazioni per quanto riguarda la dimensione sociale. Infatti, i SWB sono più amichevoli ed empatici, con

una maggiore propensione verso gli altri, anche se faticano ad instaurare un profondo legame di amicizia (Bellugi et al., 2000; Riby & Back, 2010). Al contrario, gli ASD sono caratterizzati da una maggiore difficoltà ad ingaggiare un'interazione sociale, legato ad un disinteresse nel creare legami (Newschaffer et al., 2007). Anche tra la Sindrome di Prader-Willi (PWS) e i SWB sono state documentate delle somiglianze. Infatti, entrambe le popolazioni sembrano predisposte ad elevati livelli d'ansia, comportamenti ossessivo-compulsivi ed impulsività (Dykens, 1999a). Troviamo anche una predisposizione ad aspetti pro-sociali ed una spiccata amichevolezza in entrambe le sindromi (Einfeld et al., 1997). Però, così come i SWB, anche i PWS possono soffrire di isolamento sociale e scarse relazioni con i pari nonostante si rivelino socievoli (Dyken & Rosner, 1999b). Entrambe le popolazioni presentano comportamenti ossessivo-compulsivi, ma mentre i PWS presentano un'ossessione per il cibo e per l'accumulo di oggetti, i SWB si osservano soprattutto nel il mantenimento di una routine (Davies et al., 1998; Dykens & Rosner, 1999). Non esistono però solo somiglianze tra queste due patologie e nonostante le coerenze manifestate nell'ambito affettivo, sociale e del comportamento ossessivo-compulsivo, sembra che i SWB e PWS le attuino per cause diverse (Dykens & Rosner, 1999b). Ad esempio, la propensione sociale dei SWB potrebbe essere dovuta ad uno scarso controllo inibitorio da parte delle aree frontali della corteccia (Riby et al., 2011), mentre per i PWS potrebbe essere ascrivibile all'aumento di ossitocina nel liquor (Martin et al., 1998). L'ossitocina è un neuropeptide che regola il comportamento animale ed una condizione simile potrebbe essere ascrivibile anche alle persone con Sindrome di Williams-Beuren. Un altro paragone può essere fatto con la Sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2 (22qDS), trovando caratteristiche cliniche in parte sovrapponibili con quelle dei SWB. Infatti, le persone affette da 22qDS presentano deformazioni facciali tipiche, malformazioni cardiache, immunodeficienza ed ipercalcemia (Bearden et al., 2002). Queste due categorie di persone sono simili anche nella struttura neuroanatomica, poiché entrambe presentano analoghe riduzioni del volume della corteccia parietale ed occipitale (Eliez et al., 2000; Galaburda & Bellugi, 2000). Vi sono alterazioni cerebellari nelle due sindromi, che però risultano essere opposte. Infatti, nei SWB troviamo un aumento del volume del cervelletto e del verme cerebellare (Wang et al., 1993), mentre nei 22qDS è presente una riduzione (Eliez et al., 2000). Le somiglianze riguardano anche una compromissione intellettuale moderata, con difficoltà nell'apprendimento e un fenotipo comportamentale caratteristico (Bearden et al., 2002). In aggiunta, è stato visto come molti 22qDS sono in linea con i tratti di quello che viene definito il Profilo Cognitivo della Sindrome di Williams-

Beuren (*Williams Syndrome Cognitive Profile*, WSCP; Bearden et al., 2002). Infatti, nel lavoro di Mervis et al. (2000) circa il 63% dei pazienti testati con questa patologia ha mostrato una sovrapposizione per quanto riguarda il profilo cognitivo con il WSCP. Infine, anche questa rara patologia sembra essere associata a disturbi psichiatrici di natura depressiva, ansiosa, fobici ed a ADHD (Anstheil et al., 2006). Date le molte affinità tra queste due sindromi potrebbe essere interessante utilizzare, ed eventualmente modificare, un intervento già in uso per i 22qDS anche sulla popolazione SWB.

Non tutti i sintomi attinenti alla Sindrome di Williams-Beuren rimangono costanti nel tempo ma in base all'età cronologica dei soggetti si assiste al loro esacerbarsi o alla loro risoluzione. Infatti, sembrerebbe che i SWB in età infantile ed adolescenziale, siano più predisposti a sviluppare tratti tipici dell'ADHD, mentre gli adulti tendono a sviluppare disturbi depressivi ed ansiosi (Dodd & Porter, 2009). Anche il genere è una variabile che ha un ruolo nella eterogeneità di questa sindrome. Infatti, si è registrata una maggiore frequenza di problemi legati all'ansia nelle femmine (Blomberg et al., 2006; Dykens, 2003; Switaj, 1999), mentre non sembrano esserci incongruenze nei due generi legate ai tratti di ADHD o a comportamenti ossessivo-compulsivi (Leyfer et al., 2006; Switaj, 1999). Sembra quindi che le diversità tra maschi e femmine possano essere legate solo a specifici disturbi mentre altri rimangono invariati. È necessario eseguire ulteriori approfondimenti in merito alla relazione tra le caratteristiche e le difficoltà dei SWB con alcuni fattori individuali, per verificare accuratamente lo spettro patologico di questa popolazione. Sul punto, è importante sottolineare l'uso di test standardizzati per una popolazione infantile su soggetti adulti in alcuni lavori, rendendo i risultati meno attendibili (Dykens, 2003a). In questo senso, Stinton et al. (2010) suggeriscono che alcune ricerche possano essere affette da bias interpretativi. Queste problematiche però non riguarderebbero esclusivamente le batterie di test standardizzati, ma anche le interviste ai *caregiver* che potrebbero riscontrare limiti metodologici e di valutazione (Arnold et al., 1995; Davies et al., 1998). Ad esempio, secondo Moss et al. (1996) circa un terzo delle informazioni di interesse non verrebbero registrate se utilizzato un solo informatore. Un'altra difficoltà potrebbe essere relativa alla scarsa preparazione dei genitori nel cogliere segni sintomatologici, nella loro omissione o non considerarli significativi ai fini diagnostici. Infine, molti studi sono caratterizzati da un numero esiguo di soggetti SWB o da un campione molto eterogeneo per quanto riguarda l'età cronologica, che ne limita la generalizzazione dei risultati (Cherniske et al., 2004; Kennedy et al., 2006). È importante sottolineare come non esistano dei test standardizzati che permettano una valutazione ed

interpretazione più accurata dei risultati per questo tipo di popolazione, limitando l'attendibilità delle prove e l'efficacia dei trattamenti. Concludendo, si evidenzia la necessità dello sviluppo di una batteria di test standardizzati per questo tipo di patologia, a cui dovrebbe seguire un programma di monitoraggio periodico e di supporto per le condizioni mediche e psicologiche in cui vertono queste persone.

1.4 Sfera emotiva

In letteratura ormai sono molti i lavori che concordano sulle fragilità emotive delle persone con Sindrome di Williams-Beuren ed è noto come queste possano sfociare in: fobia specifica; agorafobia; disturbo d'ansia generalizzato; disturbo da stress post-traumatico (*Post-Traumatic Stress Disorder* – PTSD); ansia sociale (*Social Anxiety* – SA); attacchi di panico con e senza agorafobia in comorbilità (Cherniske et al., 2004; Dykens, 2003a; Kennedy et al., 2006; Leyfer et al., 2006). La gamma di manifestazioni psicopatologiche può comprendere anche patologie psichiatriche, tra cui il disturbo depressivo (10 – 14%), la distimia (10%), il disturbo maniaco-depressivo (5%), il disordine per il controllo degli impulsi (5%) e l'ipomania (3%) (Stinton et al., 2010). In particolare, una delle principali complicazioni emotive che colpisce questa popolazione sono gli elevati livelli d'ansia, più frequenti che in popolazione generale o in altri individui con una compromissione intellettiva, che si mantengono anche in età adulta (Dykens, 2003a). I primi a descrivere la tipica personalità ansiosa dei SWB furono Jones e Smith (1975), riportando come questi soggetti sembrassero preoccuparsi eccessivamente della salute dei propri cari, della propria e quella degli estranei. Questo tratto si manifesta soprattutto in relazione a cambiamenti nella vita quotidiana, di fronte ad ambienti nuovi o per una sovrastima di minaccia di stimoli esterni in linea con la disfunzione dell'amigdala (Donnai & Karmiloff-Smith, 2000). In letteratura gli eccessivi stati d'ansia esperiti dai SWB sono stati collegati anche dallo sviluppo carente delle funzioni esecutive ed al comportamento disregolato che colpisce tipicamente questi individui (Woodruff-Borden et al., 2010). A seguito di un'intervista svolta su genitori di SWB venne riportato come i figli sperimentassero una forte ansia in anticipo rispetto ad un evento ed a seguito di un cambio della routine o dei piani giornalieri (Switaj, 1999). È stata riportata da parte dei genitori anche una difficoltà nel consolare i propri figli e come questo non sembrasse servire ad aumentare le loro capacità adattive nel gestire situazioni simili in futuro (Greenberg, 1990). Dunque, potrebbe rivelarsi utile affiancare questo accudimento genitoriale ad esercizi di auto-rilassamento e yoga (Pober & Morris, 2007). Sono presenti anche preoccupazioni

sproporzionate per la propria salute o quella degli altri, che possono sfociare nell'ipocondria (Elison et al., 2010). Esistono anche fattori esogeni che possono influire negativamente sul benessere mentale di queste persone come un possibile fallimento in un compito e la possibile critica, che sembrano pesare per tutta la vita dell'individuo (Dykens, 2003a). Gli stati d'ansia possono anche essere favoriti da fenomeni internalizzanti, ovvero lo sviluppo e il mantenimento di problemi emotivi all'interno della persona senza manifestarli all'esterno, che possono favorire l'esacerbarsi di comportamenti maladattivi (Brawn & Porter, 2014). Queste problematiche affettive sembrano essere croniche, ovvero non legate all'età, quindi una diagnosi di disturbo d'ansia può essere formulata a qualunque età dei SWB (Woodruff-Borden et al., 2010). Secondo taluni autori l'iperacusia potrebbe avere un ruolo nelle dinamiche ansiogene e fobiche di questa popolazione, soprattutto in relazione a suoni improvvisi (Blomberg et al., 2005; Dykens, 2003b). Un'altra ipotesi valuta in senso positivo l'elevata sensibilità sonora, in quanto predisporrebbe ad una maturazione di abilità musicali che proteggerebbe dagli stati ansiosi (Dykens, 2003b). Infatti, un aspetto peculiare di questa patologia risiede in una maggiore propensione per la musica rispetto ad individui a sviluppo neuro-tipico. Alcuni manifestano semplicemente un interesse spiccato per la musica, altri mostrano un talento che adoperano nell'uso di vari strumenti, nonostante le difficoltà nell'elaborazione del ritmo (Don et al., 1999; Dykens, 2003b). Un fattore interessante venuto alla luce è la relazione tra la melodia e l'emozione nei SWB. Infatti, è stata registrata un'ampia gamma di reazioni emotive durante l'ascolto di brani musicali, per cui due soggetti potevano esperire anche emozioni molto diverse in relazione alla stessa canzone (Don et al., 2000). Questi dati potrebbero rispecchiare una disfunzione dell'amigdala, generalmente riscontrabile in questa popolazione (Avery et al., 2012; Crespi & Hurd, 2014; Swartz et al., 2017), che potrebbe amplificare una risposta emotigena relativa ad un certo tipo di stimoli. All'interno della sfera emotiva l'età potrebbe giocare un ruolo all'interno delle fragilità di questi individui. Sul punto, è stato osservato un inasprimento dei sintomi legati all'ansia e alla depressione in età adulta, mentre per soggetti a sviluppo neuro-tipico la traiettoria sembra essere inversa (Dodd & Porter, 2009; Dykens, 2003a). Oltre al fattore cronologico, esisterebbe anche un effetto del genere, dove gli stati di paura ed ansia vengono associati maggiormente alle femmine di questa popolazione (Blomberg et al., 2005; Switaj, 1999). Un altro disordine comune tra i SWB è la fobia specifica, la cui prevalenza si attesta attorno al 37 – 56%, mentre in popolazione generale si riscontra nel 7 – 9% dei casi, come riportato nel manuale diagnostico DSM-5 (*American Psychiatric Association*, 2013). Con l'aumentare dell'età i sintomi di questo disordine sembrano

affievolirsi, mentre non sono state trovate influenze da parte del genere e del livello intellettuale (Pitts et al., 2016). Inoltre, è stata riscontrata una maggiore probabilità di ricevere una diagnosi di SP a seguito di comportamenti disregolati (Pitts et al., 2016). All'interno della sfera emotiva sono state documentate delle differenze di genere tra i SWB, per cui le femmine appaiono meno stabili emotivamente ed allegre dei maschi, con una frequenza maggiore a sviluppare disturbi d'ansia e fobici (Blomberg et al., 2006; Gosch & Pankau, 1997). Infine, rilevante è la presenza di sentimenti di solitudine e tristezza che possono affliggere queste persone, che nel peggiore dei casi possono tramutarsi in un disturbo depressivo. Quest'ultimo sembra avere una prevalenza che varia in base all'età del campione considerato. Gosch e Pankau (1997) hanno stimato che il disturbo depressivo nella popolazione SWB possa riscontrarsi con una prevalenza maggiore nei soggetti adolescenti e secondariamente anche negli adulti, mentre nei bambini non c'erano sovrapposizioni con i criteri per una diagnosi di questo tipo. L'insorgenza di questa ulteriore problematica potrebbe essere in linea con la discrepanza tra il desiderio di relazionarsi agli altri e lo scarso successo con il quale ci riescono (Fisher et al., 2020). A peggiorare la situazione troviamo la difficoltà dei genitori nel consolare i propri figli SWB (Greenberg, 1990) che potrebbe rendere questi sentimenti negativi stabili nel tempo, aumentando la possibilità di andare incontro ad una diagnosi di disturbo depressivo. Per cercare di spiegare queste criticità della sfera emotiva si potrebbe ipotizzare che l'assenza di freni inibitori ed impulsività tipici della sindrome lascino poco spazio alla possibilità di adattarsi alle varie situazioni, accentuando così i disturbi di matrice affettiva. In questi studi viene mostrato come la dimensione emotiva della Sindrome di Williams-Beuren non possa essere completamente racchiusa in un unico profilo, ma esisterebbe una diversità interindividuale da tenere in considerazione, utile a promuovere il maggior benessere possibile per questa categoria di individui. Viene inoltre evidenziata l'importanza di un sostegno psicologico utile sia ai SWB sia ai *caregiver* (Gosch & Pankau, 1997), che si trovano a dover gestire i problemi fisici e psicologici dei figli senza avere un supporto a cui affidarsi.

1.5 Fenotipo cognitivo

La Sindrome di Williams-Beuren comporta in genere una ipo-dotazione intellettuale caratterizzata da alcune menomazioni nella sfera cognitiva, anche se studi approfonditi hanno evidenziato come ci siano capacità risparmiate ed altre addirittura preminenti rispetto agli individui a sviluppo neuro-tipico. Le ricerche degli

ultimi decenni hanno disegnato un profilo cognitivo eterogeneo di questa sindrome, contrariamente a quanto proposto con il WSCP, presentando dei punti di forza e di debolezza. Tra i primi possiamo trovare una forte socievolezza, un vocabolario ricco e buone capacità espressive, invece ai secondi appartengono le difficoltà nella coordinazione motoria sia grossa che fine, ridotte capacità aritmetiche e deficit visuo-spaziali (Davies et al., 1997; Meyer-Lindenberg et al., 2005). È importante puntualizzare come le persone con la Sindrome di Williams-Beuren non sembrano ultimare il proprio sviluppo cognitivo in tutte le sue dimensioni. Ad esempio, è stato osservato come non ci sia una traiettoria lineare del quoziente intellettivo (QI; *Intelligence Quotient* – IQ) dall'età infantile a quella adulta (Davies et al., 1997; Searcy et al., 2004). Infatti, è stato mostrato come l'età mentale di questi soggetti da adulti si attesti attorno ai 6 – 8 anni (Howlin et al., 1998). Queste evidenze sottolineano l'importanza di includere negli studi anche un sotto-campione di soggetti paragonabili per quanto riguarda il livello delle abilità cognitive e non solo in base all'età cronologica.

Il punteggio del QI viene derivato da batterie di test standardizzati, ad esempio le scale Wechsler (e.g. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition* – WAIS-IV; Wechsler, 2008), che evidenzia il potenziale cognitivo insito in una persona. Attraverso queste scale si possono attribuire dei punteggi che ricadono in fasce mirate a categorizzare le abilità cognitive individuali. In particolare, si tende ad attribuire un'intelligenza media a persone che rientrano in un range di 90 – 100 punti e questo valore tende a rimanere stabile per la maggior parte della vita dell'individuo (Schaie & Willis, 1983). Generalmente nei soggetti con Sindrome di Williams-Beuren questo indicatore si attesta attorno ai 50 – 70 punti, risultando sotto la media ed inquadabile con una compromissione intellettiva che può variare da moderata a severa (Howlin et al., 1998). Solitamente le abilità cognitive si sviluppano e si rafforzano nelle diverse fasi del ciclo di vita, aspettandoci che il QI cresca di conseguenza, raggiungendo il picco massimo verso la fine dell'adolescenza. Nelle persone SWB questo non sembra accadere, evidenziando difformità rispetto alle persone a sviluppo neuro-tipico ed è proprio su questa incongruenza che Udwin et al. (1996) e Howlin et al. (2010) si trovano in disaccordo. La prima ha riscontrato un QI crescente tra l'adolescenza e la prima età adulta, invece la seconda non ha osservato differenze in queste due fasi dello sviluppo. Non è ancora del tutto chiaro quale sia la traiettoria dell'evoluzione cognitiva di questa sindrome nel tempo, ma altri risultati lasciano presumere una somiglianza con quella documentata in popolazione generale (Searcy et al., 2004). Questo andamento è simile a quello riferito ad altre patologie genetiche, come per la Sindrome di Down in cui l'abilità cognitiva tende a crescere durante l'adolescenza,

stabilizzandosi in età adulta e declinando attorno ai 35 anni (Fenner et al., 1987). Diversa è la situazione per individui affetti da X-fragile, dove sembrerebbe con il quoziente intellettivo cresca fino alla prima adolescenza, per poi iniziare a decrescere (Dykens et al., 1989). Questo calo sembrerebbe essere più rapido per punteggi superiori di QI rispetto a quelli con un valore inferiore (Dykens et al., 1989). Quest'ultimo dato potrebbe essere ipotizzabile anche su individui con Sindrome di Williams-Beuren, promuovendo studi in tal senso con una attenzione maggiore in fasi avanzate della loro vita.

Direttamente collegata all'abilità intellettiva si può citare la corteccia frontale, sulla quale si sono concentrate molte indagini per la popolazione SWB, supponendo che possa esercitare un controllo atipico sulle funzioni esecutive (FE; *Executive Functions* – EF) (Greer et al., 2017). Queste sono definite come l'insieme di processi cognitivi superiori che regolano ed organizzano il comportamento negli scopi e nella direzione (Hocking et al., 2015). Le FE contemplano la flessibilità cognitiva, la capacità di iniziare o inibire un'azione, una pianificazione ed organizzazione di un comportamento, la regolazione delle emozioni e l'insieme di processi sottostanti la memoria di lavoro (Hocking et al., 2015; Willner et al., 2010). È plausibile che alcune caratteristiche dei SWB, come la disinibizione sociale, l'assenza di paura per l'estraneo e le scarse capacità inibitorie, possano dipendere da una menomazione di queste particolari funzioni. Infatti, è stato visto nello studio di Greer et al. (2013), in un compito di detezione di uno stimolo target, come gli adulti di questa patologia commettevano più falsi allarmi rispetto ai soggetti di controllo, in linea con le performance di individui con lesioni frontali. Sempre afferente alla corteccia frontale troviamo anche la memoria di lavoro (*Working Memory* – WM), identificata come l'insieme di processi atti a mantenere temporaneamente le informazioni allo scopo di elaborarle ed utilizzarle per un certo compito (Jarrold et al., 1999) La funzionalità della WM può venire esaminata attraverso l'uso di diversi test neuropsicologici, come il digit span e il test di Corsi (De Renzi & Nichelli, 1975; Wechsler, 1945), che valutano la memoria di lavoro verbale e visuo-spaziale. Nel primo i soggetti devono tenere a mente e ripetere delle sequenze numeriche nell'ordine proposto dallo sperimentatore, nel secondo è necessario che imitino il professionista toccando i cubetti nella successione corretta. Alcune ricerche si sono concentrate sulla valutazione dello span verbale e visuo-spaziale della WM nei SWB, trovando delle prestazioni inferiori nel secondo caso, come ci si attenderebbe date le abilità visive e spaziali poco sviluppate (Bellugi et al., 1994; Vicari et al., 1996). È interessante aggiungere come questi individui presentino difficoltà anche per la memoria a lungo termine per stimoli visivi, mostrando una generale

menomazione per l'elaborazione di informazioni di questa natura (Vicari et al., 1996). Un'altra dimensione della memoria interessata negli studi della Sindrome di Williams-Beuren è la capacità di richiamare un evento passato, ovvero la memoria episodica. In questo senso, le capacità di recupero di informazioni sono ridotte rispetto ad individui di controllo e l'età potrebbe predire la performance. In generale, sembra che la memoria episodica migliori durante lo sviluppo, ma inizi a declinare in età adulta, dove le prestazioni peggiorano passando dalla prima età adulta all'età avanzata (Greer et al., 2014). Interessante è il confronto tra la memoria episodica di SWB con soggetti di controllo della stessa età cronologica e mentale, osservando una performance inferiore rispetto ai primi e simile nei secondi (Greer et al., 2014). In aggiunta, sono state investigate anche le sotto-dimensioni di questa categoria mnestica, ovvero: il ricordo e la familiarità. Il primo sembra rientrare nell'insieme di abilità colpite dalla sindrome, mentre il secondo sembrerebbe risparmiato, mostrando in questo modo una dissociazione nello sviluppo di queste componenti (Costanzo et al., 2013). È stato proposto infatti come ricordo e familiarità possano basarsi su circuiti neurali diversi, afferenti all'ippocampo e alla corteccia peririnale rispettivamente (Yonelinas et al., 2007). Ulteriori indagini si sono concentrate sulla memoria semantica e purtroppo anche in questa dimensione troviamo delle difficoltà, con una velocità di nominare gli stimoli inferiore rispetto a soggetti di controllo (Thomas et al., 2007). Se però vengono forniti dei priming semanticamente congruenti agli item, ad esempio l'immagine di una mela come prime e di una pera come target, la velocità di denominazione è comparabile con quella di persone a sviluppo neuro-tipico (Tyler et al., 1997). Anche la memoria implicita ed esplicita sono state investigate, in cui la prima viene definita come un cambiamento o facilitazione nella memoria, automatico e non intenzionale, attribuibile ad informazioni o capacità apprese in esperienze precedenti (Graf & Schacter, 1985). La seconda identifica un tipo di memoria accessibile alla consapevolezza, richiamando episodi della propria vita sia verbalmente sia non verbalmente (Squire et al., 2004). I dati indicano che nei SWB non dobbiamo aspettarci dei cambiamenti nella memoria implicita dipendenti dall'età o dal QI, che invece ritroviamo per la memoria esplicita (Krinsky-McHale et al., 2003, 2005). Sarebbe utile sviscerare queste relazioni, in quanto il calo delle prestazioni nel richiamo di eventi passati potrebbe essere dovuto al fenomeno dell'invecchiamento precoce, di natura dementigena oppure ad entrambe. Continuando a dispiegare l'ampia sfera della cognizione, una sua componente fondamentale è l'attenzione, che permette di rilevare e reagire a stimoli ritenuti salienti. Purtroppo, anche in questo caso si riscontrano criticità nei SWB, con particolare riferimento all'attenzione selettiva, quella

sostenuta e al suo disingaggio (Greer et al., 2013; Rhodes et al., 2010), in linea con le alterazioni neuroanatomiche e funzionali riscontrate nei collicoli superiori e nel talamo (Reiss et al., 2004). Allo scopo di indagare questo costrutto, alcuni studi si sono serviti del paradigma della presentazione visiva seriale rapida (*Rapid Serial Visual Presentation* – RSVP) per valutare il fenomeno dell'*Attentional Blink* (AB). Questo fenomeno si riferisce all'incapacità di riconoscere il secondo stimolo saliente presentato pochi millisecondi dopo il primo. In particolare, nello studio di Lense et al. (2011) i SWB hanno mostrato un AB prolungato rispetto ai controlli, suffragando l'idea di una scarsa capacità nel disingaggio attentivo. Questo risultato non dovrebbe sorprendere in quanto l'AB si riferisce ad un ampio network fronto-parietale (Lense et al., 2011) e come già descritto questa sindrome risente di anomalie strutturali e funzionali collegate a queste porzioni encefaliche. È stata rilevata anche una propensione prolungata nel fissare i volti e ridotte capacità nel dislocamento dell'attenzione da un canale sensoriale all'altro (Riby et al., 2011; Sampaio et al., 2008). Come già anticipato nei paragrafi precedenti, date queste difficoltà attenzionali si sono svolte ricerche per studiare eventuali somiglianze tra SWB e ADHD. Infatti, è stato visto come esse abbiano dei punti di contatto, soprattutto sembra che condividano deficit simili per le funzioni esecutive e l'elevata distraibilità (Elison et al., 2010; Rhodes et al., 2010). Queste caratteristiche attentive potrebbero avere un ruolo nelle relazioni con gli altri, dove i SWB sembrano avere difficoltà, necessitando di figure di supporto e senza riuscire ad instaurare dei legami amicali profondi. Inoltre, è stato sottolineato come i SWB tendano a prestare maggiore attenzione ad attività musicali rispetto ad attività che non ne prevedono l'impiego (Thakur et al., 2008). Questa propensione potrebbe essere utile a sviluppare interventi che sfruttano i punti di forza di questa popolazione, permettendo di migliorare l'attenzione sostenuta, ma anche l'arousal e il coordinamento grosso e fine (Thakur et al., 2008). Un altro aspetto appartenente alla cognizione riguarda l'abilità visuo-spaziale, notoriamente interessata dalla delezione del cromosoma 7, ed intesa come l'abilità di generare, ritenere, recuperare e trasformare un'immagine visiva ben strutturata (Yang et al., 2014). Per quanto riguarda la ritenzione di informazioni visive esiste un deficit nella memoria a breve termine visuo-spaziale, descritto nella ricerca di Nunes et al. (2013), evidenziando menomazioni nelle capacità di copia, ma anche di disegno libero ed a livello motorio in compiti in cui bisognava camminare su superfici irregolari. È stata approfondita anche l'abilità visuo-spaziale costruttiva, ovvero la capacità di vedere e ricostruire l'oggetto di partenza dopo un'analisi delle singole parti (Muramatsu et al., 2017). Sembra che i SWB abbiano performance inferiori rispetto ai soggetti

di controllo, ma ci sarebbero anche differenze inter-individuali tra di loro nonostante una comune delezione cromosomica (Muramatsu et al., 2017). Nonostante siano ormai noti i problemi nella dimensione visiva e spaziale di questa patologia, in letteratura si trovano risultati incongruenti. Sono state proposte due possibilità che possono spiegare questo deficit: un bias nell'elaborazione globale degli stimoli ma non in quello locale; difficoltà che possono interessare il passaggio dal processamento delle informazioni locali a quelle globali (Dykens, 2003b). In sintesi, sembrerebbe che le problematiche maggiori si possano riscontrare nell'elaborazione globale, anche se in letteratura è stato proposto che i SWB riescano a processare le informazioni spaziali anche ad un livello globale (Dykens, 2003b). Non è ancora chiaro quali siano le effettive criticità né le cause promotrici di questo deficit, nonostante venga spesso associato alla Sindrome di Williams-Beuren. Sono necessari ulteriori approfondimenti affinché si possa svelare la radice e l'estrinsecarsi di un generale calo delle abilità visuo-spaziali. Affrontando il tema delle doti discriminative dei volti, queste appaiono generalmente preservate, anche se faticano nel riconoscere espressioni facciali, ottenendo un risultato dissimile da individui con la stessa età cronologica ma affini a soggetti della medesima età mentale (Bellugi et al., 1994; Gagliardi et al., 2003; Plesa-Skwerer et al., 2006). Similmente, sono state osservate anche ridotte capacità nel riconoscere espressioni facciali abbinate ad una prosodia vocale, ad eccezione della gioia (Plesa-Skwerer et al., 2006). Questa singolarità potrebbe dipendere dalle alterazioni a carico di alcune strutture del sistema limbico, delineate in precedenza, alla quale seguirebbe una maggiore attitudine al rispecchiamento di certe emozioni e non altre, facilitandone o compromettendone il riconoscimento.

Infine, le abilità linguistiche sono ridotte in età infantile compatibilmente con un ritardo dell'apprendimento, per svilupparsi successivamente dotando i SWB di buone capacità comunicative (Davies et al., 1997). In particolare, questi soggetti sono caratterizzati da una buona fluenza, espressività di linguaggio e una grammatica preservata, però è frequente l'uso di clichés e frasi idiomatiche che rendono i discorsi superficiali (Davies et al., 1997). Nonostante la patologia sembri risparmiare la possibilità comunicativa, si possono riscontrare difficoltà in ambito sintattico e pragmatico (Bellugi et al., 1994), con riferimento soprattutto alla costruzione di frasi articolate e alla possibilità di riconoscere una bugia da uno scherno (Dykens, 2003b). Le proprietà linguistiche di un individuo si definiscono anche in base alle proprie capacità di lettura e scrittura. Nel lavoro di Davies et al. (1997) viene riportato come la maggior parte dei soggetti SWB analizzati scriveva in forma semplice, mentre il 19% leggeva solitamente giornali o romanzi e solo il 4% era in grado di scrivere

una lettera. Concludendo, Howlin et al. (1998) proposero che la differenza tra abilità verbali e non verbali, così come tra capacità espressive e di comprensione, fosse ridotta durante l'età evolutiva ma si accentuava negli adulti, avvalorando l'idea di uno sviluppo cognitivo frastagliato. Infine, un aspetto discusso in letteratura ma poco studiato di questi soggetti è la loro abilità empatica. Queste persone riescono a sintonizzarsi con facilità sullo stato socio-affettivo degli altri manifestando una spiccata reattività emotiva (Bellugi et al., 2000; van der Fluit et al., 2011), mentre manifestano difficoltà per stimoli socio-cognitivi traducendosi in una difficoltà a capire gli stati mentali ed intenzioni altrui (Donnai & Karmiloff-Smith, 2000). Questi dati trovano sostegno nelle alterazioni strutturali e funzionali di parte del sistema limbico, con particolare riferimento ad una accentuata reattività amigdaloidea e una disfunzione dell'insula (Donnai & Karmiloff-Smith, 2000; Jabbi et al., 2012). Contrariamente a quanto ci si attenderebbe questa propensione verso le persone e la loro sfera affettiva non si tramuta in un'adeguata espressione emotiva (van der Fluit et al., 2011).

1.6 Dinamiche socio-comportamentali

Tra le peculiarità più spiccate e note di questa sindrome troviamo un fenotipo socio-comportamentale caratterizzato da estrema loquacità, socievolezza ed affettuosità (Tomc et al., 1990). Molte delle criticità tipiche delle persone SWB fanno riferimento alla sfera sociale e comportamentale, influenzando sulla loro vita quotidiana ma anche su quella dei *caregiver*. Sembrerebbe che molte delle difficoltà nell'interazione con un altro individuo siano attribuibili alla cognizione e reciprocità sociale, ovvero al grado di coinvolgimento e alla facilità di approccio con un altro individuo, che si manterrebbero anche in età adulta (Fisher et al., 2017; Järvinen et al., 2015; van der Fluit et al., 2012). Questi tratti caratteristici delineano un profilo iper-sociale, il cui estremo può essere manifestato dalla tipica assenza per l'estraneo provocando la preoccupazione maggiore per i genitori (Bellugi et al., 1999). Esemplificativa è la frase di un paziente riportata nel lavoro di Bellugi et al. (1999): *"There are no stranger, there are only friends"* (pag. 3). Questa affermazione singolare suffraga l'idea di Järvinen et al. (2015), secondo cui queste persone non comprenderebbero la differenza tra parlare e fare amicizia, comportandosi in entrambe le situazioni allo stesso modo. Di particolare rilievo è la disinibizione sociale nelle femmine SWB, in grado di provocare nei genitori una forte angoscia per la salute ed incolumità della figlia, a causa della possibilità di fare incontri spiacevoli (Gosch & Pankau, 1997). Pertanto, questi tratti sono potenzialmente pericolosi per l'individuo stesso, in quanto aumentano la vulnerabilità allo sfruttamento

da parte di un malintenzionato (Davies et al., 1997). Infine, è stato osservato che i problemi comportamentali e l'eccessiva socievolezza verso l'estraneo di questi individui sono più frequenti durante l'età dello sviluppo per poi diminuire in età adulta (Gosch & Pankau, 1997). Paradossalmente, questa esagerata ricerca degli altri potrebbe indurre sensazioni di vulnerabilità e solitudine, causate dalla distanza tra il desiderio di contatto con gli altri e l'effettiva riuscita di tale comportamento (Fisher et al., 2020). Non sempre si verifica questo scenario drammatico, infatti, in uno studio di Fisher et al. (2020) è stato riportato come alcune persone SWB avessero amicizie di buona qualità, con una scarsa familiarità con i sentimenti di solitudine. Il numero esiguo di rapporti amicali potrebbe dipendere da vari fattori come una sovrastima dell'amicizia, un'eccessiva impulsività, una scarsa capacità comunicativa e una disinibizione sociale accompagnata da comportamenti inappropriati, a volte di tipo sessuale (Bellugi et al., 1994; Davies et al., 1998). Un'altra ipotesi contempla la difficoltà nell'interpretare le situazioni sociali ambigue (van der Fluit et al., 2011), ad esempio il sarcasmo, a causa di una insufficiente acquisizione di regole e di pratiche sociali. Un'altra situazione dove sono stati riscontrati dei disagi riguarda la possibilità di instaurare e mantenere un rapporto romantico, plausibilmente dovuto alle criticità sociali poc' anzi esposte e ad un concetto di romanticismo e sessualità deficitario (Davies et al., 1998; Elison et al., 2010). I genitori di persone SWB reputano i propri figli meno in grado di instaurare e costruire una relazione sociale rispetto a genitori con figli a sviluppo neuro-tipico, con Sindrome di Down o con disturbi specifici del linguaggio (van der Fluit et al., 2011). Le difficoltà riferite alla cognizione sociale tenderebbero a peggiorare con l'età, andando a costituire la parte più persistente e pervasiva delle criticità di questa popolazione (Howlin et al., 1998). Un altro costrutto investigato nella popolazione SWB è la vulnerabilità sociale, ovvero lo svantaggio dell'individuo nel vivere come un membro della società (Jawaid et al., 2012). In particolare, è stato possibile prendere coscienza di una distanza tra figli e genitori in questa dimensione, dove i familiari hanno riportato un livello di vulnerabilità sociale dei propri figli superiore rispetto a quello dei SWB su sé stessi, da cui si è ipotizzata una ridotta capacità di auto-monitoraggio (Lough et al., 2016). Questa debolezza farebbe capo alla disinibizione sociale, impulsività e scarsa paura dell'estraneo tipicamente osservate nei SWB (Jawaid et al., 2012; Lough et al., 2016). Non sono state osservate correlazioni significative tra la vulnerabilità sociale e il QI, lasciando supporre che le abilità nella vita quotidiana potrebbero fungere da fattori protettivi più solidi rispetto alle potenzialità intellettive (Lough et al., 2016).

Quando si trattano le psicopatologie associate ad una compromissione intellettiva, un ambito di particolare interesse clinico è il comportamento adattivo, inteso come l'insieme di capacità mirate ad aumentare l'autosufficienza e di rispondere alle richieste quotidiane (Tassé et al., 2012). Il funzionamento adattivo è un altro ambito molto studiato nella Sindrome di Williams-Beuren, in quanto rende problematico il loro pieno inserimento nella società. Sono state documentate scarse capacità adattive rispetto alla popolazione generale (Fu et al., 2015) ed anche difficoltà nel soddisfare alcune pratiche quotidiane, ad esempio per andare al bagno, per lavarsi e per vestirsi (Davies et al., 1997). Altre criticità riguarderebbero l'impiego di strumenti fondamentali per la vita sociale e lavorativa, quali l'uso del telefono, l'amministrazione delle proprie finanze, l'utilizzo del denaro e la guida di un'automobile (Davies et al., 1997). In riferimento allo spostamento personale, è possibile che alcuni SWB riescano a recarsi da soli in luoghi limitrofi alla propria zona residenziale attraverso l'ausilio dei mezzi pubblici o a piedi, ma molti non sono in grado di spostarsi autonomamente (Elison et al., 2010). Di rilievo è la questione finanziaria, dove la capacità di organizzare le proprie economie e la comprensione del valore del denaro sono una delle prerogative della società contemporanea e alla base di una vita indipendente. Con riferimento ai soggetti SWB, molto spesso, sono i genitori a maneggiare e gestire le risorse dei figli, per la quale non sembrano avere un'adatta propensione (Elison et al., 2010). In coerenza con quanto riportato precedentemente, si potrebbe affermare che questa particolare popolazione dipenda fortemente dai genitori anche in età adulta e il numero di individui che riescono a rendersi autonomi, anche in parte, è ridotta. Ad esempio, le persone SWB che sono riuscite a non dipendere totalmente dai genitori sono molto poche, circa il 2% nello studio svolto da Davies et al. (1997) e l'8% in quello di Elison et al. (2010). Altre dinamiche da considerare sono relative alle condotte ripetitive ed una ristretta, quanto peculiare, gamma di attività quotidiane, che ricalcano in parte il profilo comportamentale di persone con una diagnosi di ASD o caratterizzate da un comportamento ossessivo-compulsivo. In tal senso, è curioso come diversi genitori abbiano riportato una tendenza dei propri figli a passare del tempo a scomporre elettrodomestici, toccare determinati oggetti e materiali, lavarsi frequentemente le mani oppure stuzzicarsi la pelle durante gli stati d'ansia (Davies et al., 1998). Con riferimento sempre ai genitori, nell'intervista di Stinton et al. (2010) sono stati riportati nel l'83% del campione problemi comportamentali a seguito di eventi stressanti o per impulsività e comportamenti compulsivi, oltre ai già citati disturbi d'ansia, fobici e d'attenzione. Importanti da tenere in considerazione sono le potenzialità cognitive che potrebbero giocare un ruolo preminente in ambito sociale e

comportamentale, difatti, è stata osservata una relazione tra il QI il comportamento adattivo nei SWB (Elison et al., 2010; Fu et al., 2015; Hocking et al., 2015). In particolare, sembrerebbe esistere una correlazione positiva tra il quoziente intellettivo e tre sotto-domini della scala VABS (*Vineland Adaptive Behavior Scales*; Sparrow et al., 1984), concernenti l'aspetto comunicativo, di socializzazione e di abilità nella vita quotidiana (Davies et al., 1997). Dunque, si potrebbe sostenere che più il QI si avvicini ad un punteggio medio, rispetto alla popolazione generale, maggiori saranno le possibilità di soddisfare le richieste quotidiane personali, familiari e sociali. Però, non tutti concordano su questa relazione e sono state trovate delle differenze significative tra il QI e le capacità adattive (Greer et al., 1997; Mervis et al., 2001), mentre altri hanno riscontrato un legame minimo o modesto (Fisch et al., 2007; Howlin et al., 1998). Nonostante queste prospettive contrastanti, in generale sembra che queste competenze siano sotto-sviluppate se comparate alla sfera cognitiva (Brawn & Porter, 2014; Howlin et al., 1998, 2006; Udwin et al., 1996). Questa affermazione permette di ipotizzare la presenza di potenzialità latenti utili a migliorare lo stile di vita di questa popolazione. Anche in questo caso si rileva una correlazione significativa tra l'età e la capacità di affrontare i fatti di tutti i giorni. In particolare, all'aumentare degli anni sembrerebbe corrispondere un'inferiore predisposizione a soddisfare le richieste giornaliere (Brawn & Porter, 2014; Fisher et al., 2016; Howlin et al., 1998). Però, questo dato è in contrasto con i risultati di Howlin et al. (2010), osservando che con il passare degli anni si poteva assistere ad una migliore efficacia nell'affrontare gli eventi della vita quotidiana ed anche minori condotte maladattive. Contrariamente a quanto riportato per l'età, il genere non sembra avere alcun effetto sulle capacità adattive dei SWB (Brawn & Porter, 2014; Fisch et al., 2007; Greer et al., 1997). Si sottolinea come ulteriori studi approfonditi siano necessari per verificare adeguatamente l'evoluzione di queste dinamiche durante le varie fasi del ciclo di vita.

1.7 Fase di transizione e prospettive di inserimento lavorativo

La fase di transizione è una delle difficoltà maggiori nella quale incorrono le persone con diagnosi di Sindrome di Williams-Beuren e pochi sono coloro che riescono ad ottenere un lavoro. Rari sono gli studi che si sono interessati approfonditamente di questa grossa problematica e ancora oggi non esiste un intervento che possa aiutare questi individui a trovare e mantenere un lavoro. Per iniziare a comprendere la criticità di questa dimensione è possibile fare riferimento al lavoro di Davies et al. (1997), i quali hanno stimato che nel loro

campione solo una persona su circa 70 SWB fosse riuscita ad entrare nel mondo lavorativo. Inoltre, nello studio di Elison et al. (2010) solo sei persone su 49 possedevano un lavoro regolarmente retribuito, gli altri svolgevano attività di volontariato o non erano occupati. In riferimento sempre allo studio di Elison et al. (2010) un'altra caratteristica di questi individui da tenere in considerazione è la scarsa possibilità di spostamento. Erano pochi quelli che riuscivano ad avere e mantenere un'attività fuori casa, nei dintorni della zona residenziale e soprattutto dovevano essere accompagnati dai genitori. Infatti, una delle difficoltà maggiori di questa popolazione è lo spostamento autonomo e per lunghi tragitti, dove l'uso dell'automobile è sconsigliato a causa delle problematiche ansiose, in particolare nel traffico, e dei deficit visuo-spaziali e di coordinazione motoria grossa e fine (Davies et al., 1997). Un'altra criticità che potrebbe inficiare negativamente sulla fase di transizione è la scarsa capacità di adattamento alle situazioni (Greenberg, 1990), che indicherebbe una scarsa flessibilità cognitiva ed inibizione affettivo-comportamentale che sono fondamentali nella vita lavorativa. Da queste ricerche appare evidente come il tema lavorativo sia particolarmente delicato e carente in questa popolazione, sia in termini di possibilità occupazionali sia di programmi supportivi da mettere in atto. Su questo punto, al Bambino Gesù Children Hospital di Roma è stato ideato un piano su misura per un singolo paziente SWB, nel tentativo di migliorare la consapevolezza delle proprie risorse interne ed esterne e nel comprendere meglio come usarle nelle varie attività, soprattutto a scopo lavorativo (De Lorenzo et al., 2017). Da considerare sono anche le problematiche di questi individui sul piano medico ma anche psicologico e comportamentale, che possono inficiare negativamente sul range di possibilità lavorative suggerendo la necessità di una supervisione durante la giornata lavorativa. Ideale sarebbe integrare in questo tipo di interventi anche il supporto familiare, che può essere una risorsa importante in quanto un ambiente familiare coeso e positivo potrebbe favorire lo sviluppo di funzioni socio-affettive e di buone condotte comportamentali in persone a sviluppo neuro-tipico ma anche con ipo-dotazione intellettiva. Per tale ragione, potrebbe essere fondamentale la creazione di un ambiente lavorativo protetto, cercando di evitare una eccessiva fatica fisica, senza situazioni stressanti e in assenza di eccessive aspettative o critiche. Un miglioramento della transizione lavorativa potrebbe avere diversi effetti benefici, ad esempio: una maggiore autonomia dai genitori; un aumento della loro autostima e *self-efficacy* (i.e. la credenza dell'individuo nelle proprie capacità ad eseguire un comportamento necessario a produrre una specifica performance; <https://www.apa.org/pi/aids/resources/education/self-efficacy>); una diminuzione dei sentimenti di

vulnerabilità e solitudine; un minor peso sulle risorse psicologiche e materiali dei familiari (Elison et al., 2010; Howlin et al., 2006). In una prospettiva obiettiva, però, non è pensabile che tutti i SWB possano ottenere e sostenere un lavoro in termini di sforzo fisico e di stress, in linea con il pensiero di De Lorenzo et al. (2017). Pertanto, l'ideale sarebbe investigare le varie dimensioni critiche di ogni singolo paziente per progettare su misura il miglior supporto possibile tenendo conto dei punti di forza e di debolezza per facilitare l'utilizzo delle proprie capacità ed abilità verso un obiettivo. Andrebbero anche considerate le caratteristiche individuali come l'età, il genere, il quoziente intellettivo e le caratteristiche comportamentali. Inoltre, sarebbe utile indagare ogni sfera genitoriale attraverso questionari ed interviste, completando il quadro diagnostico con le informazioni che i test non riescono ad evidenziare.

Alla luce di quanto riportato, potrebbe essere utile istituire uno applicabile già da bambini coinvolgendo anche i familiari, poiché negli adulti alcuni comportamenti tendono a stabilizzarsi divenendo più difficili da trattare e modificare. Tutto questo potrebbe essere svolto all'interno di un ambiente protetto in cui viene assegnato un tutor, adeguatamente informato o addestrato alla patologia, che possa migliorare questa fase critica della vita dei SWB. Potrebbe essere utile prendere spunto da programmi già collaudati per efficacia e riadattarli a questa popolazione (Fisher et al., 2017). Ad esempio, esistono alcuni trattamenti rivolti alla dimensione sociale di persone a sviluppo neuro-tipico, come il *PEERS for Young Adult Program* (Gantman et al., 2012), che si focalizza sugli aspetti conversazionali e sulle difficoltà amicali. Questo programma se adeguatamente modificato per la popolazione di interesse potrebbe essere utile a migliorare le capacità comunicative e relazionali. Un'altra proposta di trattamento è stata suggerita da Lense et al. (2011), ovvero lo sviluppo di un training mirato alle caratteristiche attentive dei SWB. Gli autori suggeriscono l'ipotesi che i problemi comportamentali ed emotivi, come guardare i volti per tempi prolungati o gli elevati stati d'ansia, potrebbero dipendere da bias attentivi verso stimoli sociali o potenzialmente minacciosi. Un'altra possibilità riguarderebbe lo sviluppo delle capacità di auto-monitoraggio, in modo da amplificare la consapevolezza dei SWB sulle proprie risorse, criticità e poter attuare un'auto-correzione del comportamento (De Lorenzo et al., 2017; Lough et al., 2016). Infine, affidandosi all'idea di Pober e Morris (2007) si potrebbe anche implementare questi interventi con sedute di yoga e auto-rilassamento che possano aiutare a controllare gli stati d'ansia e di eventuale iper-attività.

Capitolo 2

ANALISI DELLA DIMENSIONE COGNITIVA PER UNA TRANSIZIONE LAVORATIVA AGEVOLATA

2.1 Obiettivo della ricerca

La sindrome di Williams-Beuren è una condizione clinica caratterizzata principalmente da compromissione psicomotoria di grado variabile, deficit cognitivi di grado variabile e tratti del volto peculiari (Bedeschi et al., 2010). È stata dimostrata in letteratura un'ampia variabilità clinica, sia per gli aspetti cognitivi sia per quelli socio-comportamentali. Oltre ad una disabilità intellettiva di grado variabile, i deficit maggiormente riscontrati riguardano l'integrazione visuo-motoria e l'analisi visuo-spaziale. Si tratta di limitazioni cognitive in grado di interferire negativamente anche sulle prospettive occupazionali di questa tipologia di individui. Questa risulta essere una tematica quasi totalmente trascurata dalla letteratura e pochissimi sono i lavori che si sono occupati dell'inserimento lavorativo.

L'ipotesi di ricerca riguarda la possibilità di associare i punti di forza e di debolezza di persone con Sindrome di Williams-Beuren ad uno o più ruoli occupazionali. Queste potenzialità e criticità potrebbero essere ricavate incrociando i dati presenti in letteratura e i risultati delle prove neuropsicologiche eseguite all'interno del progetto di ricerca. L'idea è di verificare la possibilità di stabilire un pattern comune di risorse cognitive che possano permettere l'identificazione di una possibile tipologia di lavoro praticabile da questa popolazione. Successivamente, si potrebbe entrare nel merito dei singoli casi per formulare delle ipotesi specifiche in merito a ruoli impiegatizi che ogni individuo coinvolto potrebbe sostenere. Dunque, l'obiettivo del presente studio è quello di individuare le variabili cognitive che possano permettere alle persone affette da Sindrome di Williams-Beuren un avviamento lavorativo mirato in relazione alle proprie capacità lavorative. Al fine di raggiungere tale scopo, è stata eseguita un'ampia valutazione mediante una sottoscala per le capacità lavorative e strumenti neuropsicologici tarati e standardizzati sulla popolazione italiana al fine di catturare il profilo

neuropsicologico degli individui coinvolti nel progetto lungo gran parte dello spettro cognitivo (attenzione, linguaggio, memoria, abilità prasso-costruttive, visuo-spaziali e fronto-esecutive).

2.2 Materiali e metodi

2.2.1 Partecipanti

Dodici soggetti affetti da Sindrome di Williams-Beuren sono stati arruolati ai fini della ricerca. Le famiglie sono tutte appartenenti all'Associazione Famiglie Sindrome di Williams (AFSW) e sono state contattate direttamente dal Policlinico di Milano accordandosi sulle date e gli orari in cui eseguire le prove neuropsicologiche. Quindi, è stato composto un campione di convenienza e tutti gli individui erano naive riguardo lo scopo dello studio. I candidati sono stati selezionati in base a caratteristiche anagrafiche e mediche: età compresa tra 18 – 45 anni; diagnosi di Sindrome di Williams-Beuren. Sono stati esclusi dallo studio individui con problematiche psichiatriche in asse I secondo il DSM-5 e/o che presentassero difficoltà sensori-motorie. Dieci soggetti erano caratterizzati da un grado di scolarizzazione riferito alla Scuola Secondaria Inferiore (8aa), mentre due possedevano il diploma di Scuola Secondaria Superiore (13aa).

2.2.2 Procedura

I test sono stati somministrati dal personale di Neuropsicologia Clinica, negli ambulatori del reparto dedicato del Policlinico di Milano, in due sessioni distinte di circa un'ora ciascuna, allo scopo di diminuire il carico di fatica nella singola giornata. Il protocollo del progetto è stato approvato dal Comitato Etico interno del Policlinico di Milano Ospedale Maggiore | Fondazione IRCCS Ca' Granda, in accordo con gli standard etici della dichiarazione di Helsinki e del trattato di Oviedo. Tutte le famiglie coinvolte hanno firmato il consenso informato.

2.2.3 Strumenti neuropsicologici

Data l'assenza in letteratura di prove neuropsicologiche specifiche per la Sindrome di Williams-Beuren, queste sono state selezionate sulla base di un'ampia taratura effettuata sulla popolazione italiana, permettendo

l'indagine di singoli domini cognitivi (funzionamento cognitivo globale, funzioni attentivo-esecutive, memoria, linguaggio, teoria della mente ed abilità visuo-costruttive). Inoltre, è stato utilizzato l'indice "capacità lavorative" dello *Specific Level Of Functioning* (Montemagni et al., 2015) atto a valutare le abilità che gli individui possono impiegare in un ruolo occupazionale. Il fine di questa operazione consiste nella possibilità di operare un confronto con le prestazioni del gruppo dei soggetti con la Sindrome di Williams-Beuren con quelle di soggetti a sviluppo neuro-tipico.

1. Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition

La valutazione neuropsicologica cognitiva è stata effettuata mediante la somministrazione della *Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition* (WAIS-IV; Orsini e Pezzuti, 2013; Wechsler, 2008). Questa scala è volta alla valutazione delle capacità intellettive complessive degli individui da cui è stato ricavato il valore del quoziente intellettivo. Il test è composto da 15 sub-test (10 fondamentali e 5 supplementari, descritti nella Tabella 1) organizzati su quattro indici intellettivi: Comprensione Verbale, comprendente i sub-test fondamentali Somiglianze, Vocabolario ed Informazione; Ragionamento Visuo-percettivo, che comprende i sub-test fondamentali Disegno coi cubi, Ragionamento con le matrici e Puzzle, e anche i due sub-test supplementari Confronto di pesi e Completamento di figura; Memoria di Lavoro, concernente il sub-test fondamentale Memoria di cifre e Ragionamento aritmetico, mentre quelli supplementari sono Riordinamento di lettere e Riordinamento di numeri; Velocità di elaborazione, con i sub-test fondamentali Ricerca di simboli e Cifrario, mentre il sub-test supplementare è la Cancellazione. Il tempo necessario per completare la WAIS-IV è di circa un'ora. I punteggi del QI sono stati utilizzati per individuare il grado di compromissione intellettiva dei soggetti.

INDICI INTELLETTIVI	SUB-TEST	DESCRIZIONE
Comprensione verbale	Somiglianze	Fornisce una stima del ragionamento verbale, della conoscenza lessicale e della memoria.
	Vocabolario	Misura la conoscenza lessicale e la formazione dei concetti verbali.
	Informazione	Misura la capacità di acquisire, mantenere e recuperare le informazioni e la LTM.
	Comprensione (supplementare)	Valuta il ragionamento verbale, la comprensione verbale e l'espressione verbale.
Ragionamento visuo-percettivo	Disegno coi cubi	Permette di misurare la percezione ed organizzazione visiva e di analizzare le relazioni spaziali tra gli stimoli.
	Ragionamento con le matrici	Fornisce una stima del ragionamento induttivo e del ragionamento sequenziale.
	Puzzle	Valuta la percezione visiva e la memoria visuo-spaziale.
	Confronto di pesi (supplementare)	Stima le capacità di ragionamento e la WM.
	Completamento di figura (supplementare)	Misura l'organizzazione percettiva, la capacità di identificazione visiva e l'attenzione selettiva.
Memoria di lavoro	Memoria di cifre	Misura la memoria uditiva a breve termine, la WM e le capacità di concentrazione.
	Ragionamento aritmetico	Valuta il ragionamento quantitativo e le capacità di attenzione e concentrazione.
	Riordinamento di lettere e numeri (supplementare)	Fornisce una stima della memoria uditiva a breve termine e della velocità di elaborazione.
Velocità di elaborazione	Ricerca di simboli	Misura la velocità di elaborazione percettiva la memoria visiva a breve termine, la coordinazione visuo-motoria, la flessibilità cognitiva e le capacità di discriminazione.
	Cifrario	Valuta la velocità di elaborazione della memoria a breve termine, di coordinazione visuo-motoria, di scansione visiva e le capacità attentive.
	Cancellazione (supplementare)	Stima la velocità di elaborazione percettiva e l'attenzione selettiva.

Tabella 1. Struttura della WAIS-IV: nella colonna di sinistra sono indicati domini cognitivi indagati; nella colonna centrale sono indicati i sub-test; nella colonna di destra sono riportate le descrizioni dei sub-test.

2. Montreal Cognitive Assessment

Il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA; Aiello et al., 2021; Nasreddine et al., 2005) è uno strumento neuropsicologico utilizzato per valutare la disfunzione cognitiva dei soggetti. In particolare, è molto utile nelle fasi precoci del deterioramento cognitivo (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) con una affidabilità del 90%, a cui possono seguire delle indagini dominio-specifiche. Questo test permette una veloce analisi di numerosi aspetti cognitivi: attenzione, FE, memoria, linguaggio, orientamento e abilità visuo-spaziali. Lo scopo è di valutare queste sei dimensioni attraverso tredici sub-test, di seguito elencati: Trail-Making Test B, Fluenza fonemica e Capacità di astrazione verbale (FE); Sottrazione in serie inversa, Detezione di lettere e Digit span diretto ed inverso (Attenzione); Confronto di nomi e Ripetizione di frasi (Linguaggio); Copia di cubi in tre dimensioni e il Test dell'orologio (Capacità Visuo-Spaziali); Orientamento Spazio-temporale (Orientamento); Richiamo differito (Memoria). la somministrazione del MoCA impiega circa 10-15 minuti, al termine del quale si effettua la correzione dei punteggi e si confrontano con il valore soglia di 26/30 mentre l'alpha di Cronbach è di 0.81.

3. Frontal Assessment Battery

Il *Frontal Assessment Battery* (FAB; Aiello et al., 2021) è una breve batteria di screening di facile e rapida somministrazione in grado di rilevare la presenza di disfunzioni esecutive di tipo cognitivo e comportamentale. Questo test ha permesso di indagare sei aspetti delle FE con altrettanti sub-test specifici: la formazione concettuale e ragionamento astratto attraverso il compito di somiglianze (es. "In cosa sono simili una banana ed una arancia?"); la flessibilità verbale con il compito di fluenza fonemica verbale (es. "Mi dica tutte le parole che le vengono in mente con la lettera S, tranne nomi di persone o di città"); la programmazione motoria, per la prassia e la programmazione del movimento usando la sequenza motoria di Luria (al soggetto interessato viene fatta

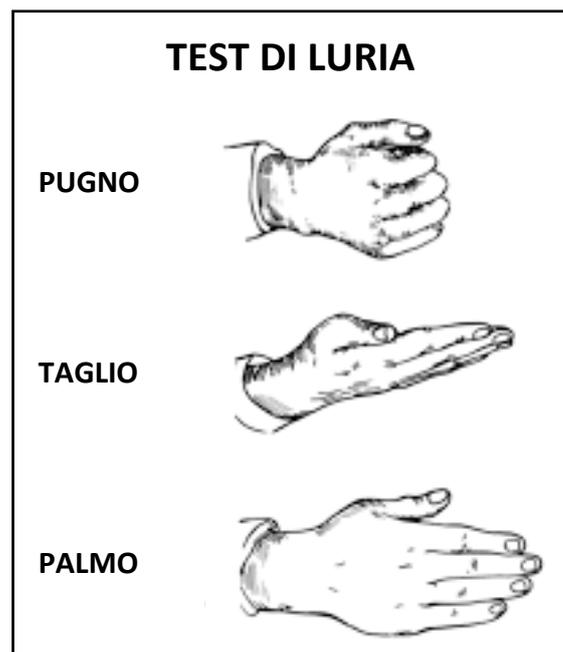


Figura 3. Sequenza del Test di Luria: pugno-taglio-palmo.

inizialmente osservare la serie “pugno-taglio-palmo”, poi deve eseguirla insieme all’esaminatore ed infine deve svolgerla da solo per tre volte; Fig. 3); la sensibilità all’interferenza con il compito di istruzioni contrastanti (es. “Batta il dito una volta quando io lo batto due volte”); il controllo inibitorio attraverso il compito di Go – no-GO (es. “Batta una volta quando io batto una volta” – “Non batta quando io batto due volte”); l’autonomia ambientale con il compito di comportamento di prensione (l’esaminatore osserva se la persona sottoposta al test afferra le sue mani mentre gli tocca le palme). Il tempo necessario allo svolgimento della FAB è di circa 10 minuti, con un valore soglia 13.40/18.

4. Matrici Attentive

Il test delle Matrici Attentive (MA; Spinnler & Tognoni, 1987) ha lo scopo di valutare l’attenzione selettiva, ovvero la capacità di selezione dell’individuo in una situazione di ricerca visiva. Il test delle MA è composto da tre matrici su foglio A4 costituite da 13 righe in cui sono stampati 10 numeri per ogni riga che procedono da 0 a 9 secondo una disposizione casuale. Il compito del soggetto è quello di sbarrare tutti i numeri uguali a quelli stampati in cima alla matrice (“5” nella prima matrice, “2-6” nella seconda, “1-4-9” nella terza). Inizialmente vengono fatte eseguire due righe di prova per assicurarsi che il soggetto abbia capito le istruzioni. Le matrici sono presentate dalla più semplice alla più difficile (i.e. da quella con un solo numero da barrare a quella con tre numeri) e il tempo massimo per cancellare i numeri su ogni matrice è di 45 secondi. Per terminare il compito sono quindi necessari circa 5 minuti e il tempo impiegato dal soggetto viene riportato sul foglio stesso ed utilizzato per estrapolare il punteggio finale, dove il valore soglia è di 30.

5. Trail Making Test

L’utilizzo del *Trail Making Test* (TMT; Siciliano et al., 2018) ha lo scopo di valutare la ricerca visiva e spaziale, le capacità attentive del soggetto e la sua abilità nel passare velocemente da uno stimolo di tipo numerico ad uno alfabetico. Il TMT comprende due prove (Fig. 4): nella prima (prova A) gli stimoli sono costituiti una serie di numeri da 1 a 25, cerchiati e stampati in ordine sparso su un foglio formato A4, dove il numero 1 corrisponde all’inizio e il 25 alla fine; nella seconda (prova B) gli stimoli sono formati sia da numeri che da lettere cerchiati, il numero 1 corrisponde all’inizio e il 13 alla fine mentre le lettere vanno dalla A alla N. Nella

prova A il compito è quello di unire con una linea continua tutti i numeri in ordine crescente. Nella prova B il compito è di unire in modo alternato numeri e lettere, i primi in ordine crescente e i secondi in ordine alfabetico (es. 1-A-2-B...). Ciascuna prova è preceduta da un addestramento in cui il soggetto deve eseguire lo stesso compito con i medesimi stimoli ma in minore quantità, con lo scopo di far capire correttamente le regole del compito. Il test richiede circa 10 minuti per il suo completamento e in ogni prova viene preso il tempo di esecuzione del test da cui si ricava il punteggio finale e confrontato con un parametro limite di 42 per la prova A e di 103 per la prova B.

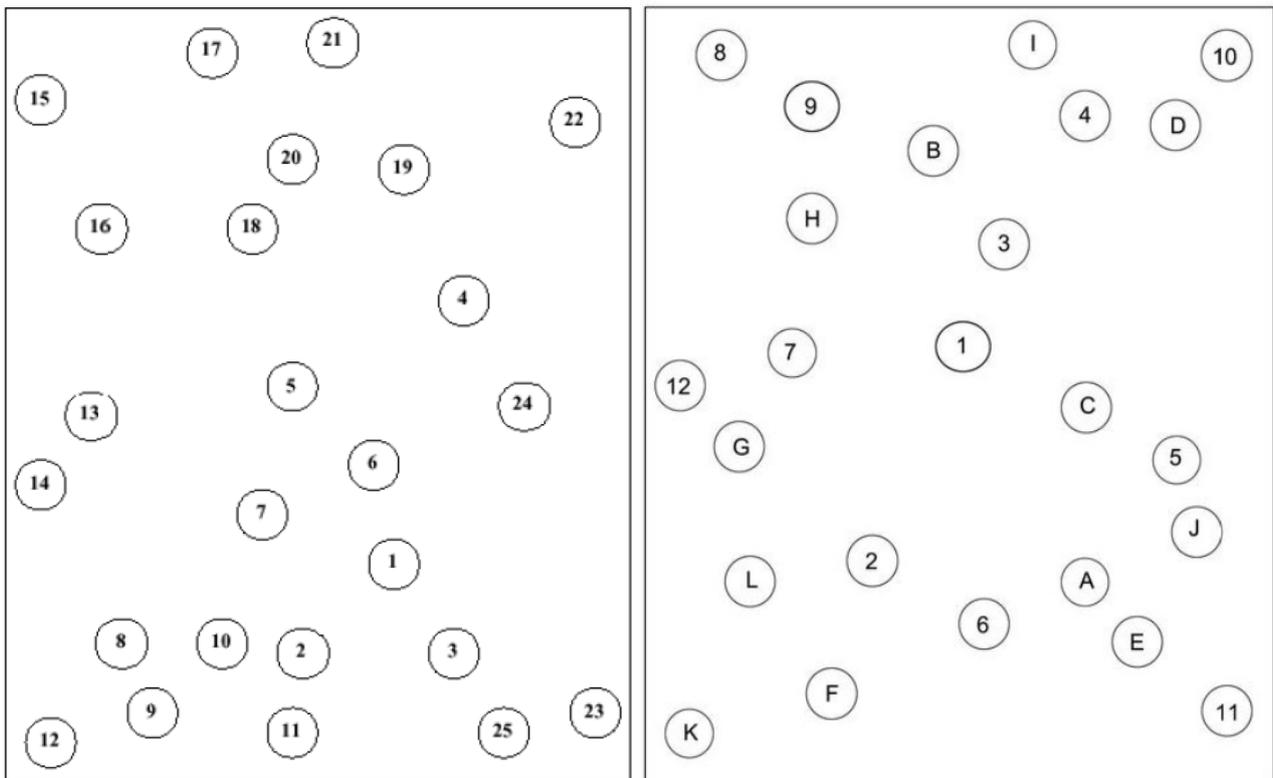


Figura 4. Prove del TMT: a sinistra la prova A con i soli numeri; a destra la prova B con numeri e lettere.

6. Test di Fluenza Verbale

Il Test di Fluenza Verbale (Costa et al., 2013) è stato usato per indagare l'estensione e la fruibilità del magazzino di memoria semantico-lessicale con lo scopo di misurare le capacità di ricerca rapida e l'abilità di generare parole alternando i criteri semantici e fonemici dei soggetti in esame. In particolare, il test può essere diviso in tre parti eseguiti nel seguente ordine: FluENZE Fonemiche, in cui viene chiesto ai soggetti di dire tutte le parole che riescono con una data lettera (es. "Mi dica tutte le parole che iniziano per la lettera A"); FluENZE Semantiche, i soggetti devono dire tutte le parole che iniziano per una data lettera e che appartengono ad una

specifica categoria semantica (es. “Mi dica tutti gli animali che le vengono in mente con qualsiasi lettera”);

Fluenze Alternate, i soggetti devono formare delle coppie di parole alternando le fluenze fonemiche a quelle semantiche (es. “Mi dica prima una parola che inizia per la lettera A, seguita dal nome di un animale che inizia con una lettera qualsiasi”). È presente anche un indice composito di traslazione (*Composite Shifting Index*), introdotto per catturare la capacità del singolo individuo di passare da una prova di fluenza semplice ad una alternata. Questo indice è calcolato attraverso il rapporto tra la performance di fluenza alternata e la media della somma tra le performance di fluenza fonemica e semantica. Viene dato un minuto di tempo per ogni lettera, campo semantico e coppia di parole. Per le fluenze fonemiche non vengono considerati validi i nomi propri, i numeri e le parole che iniziano con lo stesso suffisso, inteso come declinazione (es. andare, andavo, andato sono scorrette; es. automobile, autostrada sono corrette). Questo test può essere svolto in circa 9/10 minuti e in questo caso sono presenti tre punteggi limite: per le Fluenze Fonemiche troviamo un punteggio di 17.77; per le Fluenze Semantiche di 28.34; per le Fluenze Alternate di 12.70.

7. Test dei Gettoni

La valutazione della comprensione linguistica è stata svolta attraverso il Test dei Gettoni (De Renzi & Vignolo, 1962; Spinnler & Tognoni, 1987). Il materiale del test consiste in 20 gettoni che si differenziano per: forma (cerchi e quadrati); colore (rosso, giallo, verde, nero e bianco); dimensione (piccoli e grandi). Prima di iniziare la prova l'esaminatore si premura di accertare che il soggetto riconosca correttamente tutti e quattro i colori, discriminando la forma quadrato dalla forma cerchio. Per fare questo si citano e si indicano le caratteristiche dei gettoni (es. “Sul tavolo sono presenti dei gettoni di colore diverso: rossi, gialli, verdi, bianchi e neri”). Il soggetto deve eseguire trentasei indicazioni impartite dall'esaminatore che richiedono l'uso dei gettoni posizionati sul tavolo davanti al soggetto secondo una disposizione ben precisa (Fig. 5). In particolare, sono previste due configurazioni standard che vengono alternate nelle sei parti in cui è suddiviso il test. Queste prevedono la presenza o l'assenza dei gettoni piccoli (le parti 1 – 3 – 5 sono formate da sole due righe con i gettoni grandi; le parti 2 – 4 sono formate da quattro righe dove troviamo sia i gettoni grandi sia quelli piccoli). L'impegno richiesto nelle cinque prove è crescente e il tempo di somministrazione è di circa 15 minuti, il cui valore accettabile è di 26.50.

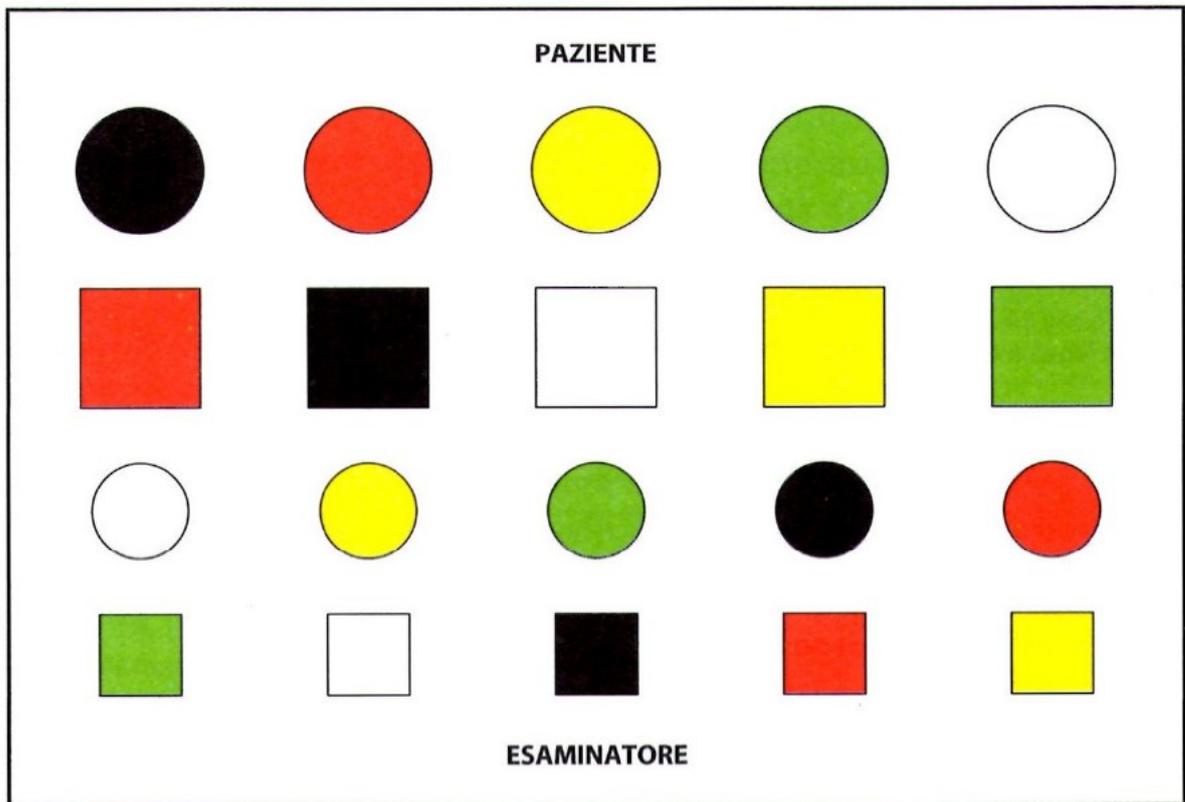


Figura 5. Disposizione dei gettoni per lo svolgimento del test.

8. *Span di Cifre*

La valutazione della memoria a breve termine verbale è stata eseguita con il compito dello Span di Cifre (Monaco et al., 2013). Questo test prevede due versioni: diretta ed inversa. Nel primo caso lo sperimentatore legge una serie di numeri una alla volta, che progressivamente aumentano in lunghezza, ed invita il soggetto a ripetere la serie subito dopo nello stesso ordine. Nel secondo caso la serie deve essere ripetuta partendo dall'ultimo numero udito fino al primo. Nel caso in cui il soggetto commetta un errore nella rievocazione viene letta una seconda serie numerica della stessa lunghezza ma diversa da quella precedente. Il compito termina quando vengono commessi due errori consecutivi o quando porta a termine l'intero test. Il test prevede circa 10 minuti per il suo completamento e il valore soglia per lo Span di Cifre diretto è di 4.26, mentre per lo Span di Cifre inverso è di 2.65.

9. *Span di Corsi*

Il Span di Corsi (Monaco et al., 2013) viene utilizzato per la valutazione della memoria a breve termine visuo-spaziale. Esso si compone di nove cubetti (Fig. 6) posti davanti all'individuo in un ordine prestabilito. Questo test prevede due versioni: diretto ed inverso. Nel primo caso l'esaminatore tocca con il dito i cubetti uno alla volta e il soggetto viene invitato a toccarli a sua volta nello stesso ordine che ha osservato. Nel secondo caso la persona tocca i cubetti nell'ordine inverso rispetto a quanto fatto dall'esaminatore. Il numero di cubi toccati dallo sperimentatore aumenta progressivamente ad ogni serie. Nel caso di un errore viene proposta una seconda serie della stessa lunghezza ma diversa dalla precedente. Il compito si conclude quando sono vengono effettuati due errori consecutivi o quando l'intero compito viene portato a termine. Il Span di Corsi prevede un tempo di esecuzione di circa 10 minuti, il cui valore limite per la versione diretta è di 3.46, mentre per la versione inversa è di 3.08.

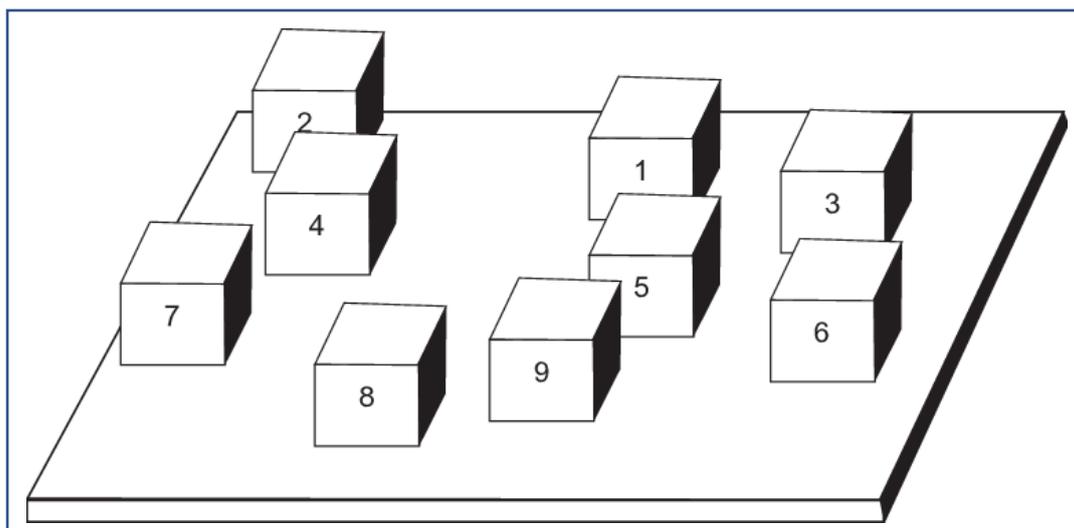


Figura 6. Cubetti utilizzati nello Span di Corsi.

10. *Apprendimento di Coppie di Parole*

L'Apprendimento di Coppie di Parole (Novelli et al., 1986) ha permesso di valutare la memoria anterograda in condizioni di apprendimento volontario. Questo test prevede l'uso di tre liste di coppie di parole (Fig. 7), legate semanticamente e non tra loro (es. "frutta-uva" o "ponte-vino", rispettivamente), e gli accoppiamenti possono essere facili o difficili (es. "cane-gatto" o "scusa-fede", rispettivamente). Le tre liste contemplano tutte le medesime coppie ma con ordine diverso. Il compito si divide in tre momenti distinti, uno per lista, in

cui l'esaminatore legge ad alta voce tutti gli accoppiamenti mentre la persona coinvolta deve ascoltare attentamente. Il ritmo di lettura deve essere di due secondi per coppia e di un secondo tra una coppia e quella successiva. Successivamente, viene letto il primo membro di ogni diade dallo sperimentatore chiedendo al soggetto di ripetere la seconda parola (es. dopo aver letto "frutta" la risposta corretta è "uva"). Il compito richiede circa 10 minuti per la sua conclusione e la soglia limite di punteggio è di 12.50.

II. Apprendimento di coppie di parole		
Presentazione		
1	2	3
1. Frutta-uva	Frutta-uva	Arco-nome
2. scusa-fede	bacio-muro	mese-anno
3. mese-anno	scusa-fede	nord-sud
4. ponte-vino	nord-sud	scusa-fede
5. alto-basso	arco-nome	lotta-dito
6. bacio-muro	pesce-mare	alto-basso
7. nord-sud	alto-basso	pesce-mare
8. pesce-mare	lotta-dito	bacio-muro
9. arco-nome	mese-anno	frutta-uva
10. lotta-dito	ponte-vino	ponte-vino
Ripetizione I membro		
1	2	3
1. bacio-	scusa-	pesce-
2. scusa-	lotta-	frutta-
3. nord-	alto-	nord-
4. arco-	frutta-	scusa-
5. alto-	pesce-	ponte-
6. ponte-	arco-	lotta-
7. frutta-	bacio-	mese-
8. lotta-	ponte-	bacio-
9. pesce-	mese-	arco-
10. mese-	nord-	alto-

Figura 7. Test dell'Apprendimento di Coppie di Parole: in alto, lista delle coppie di parole; in basso, lista delle prime parole delle diadi.

11. Rievocazione di un Breve Racconto

La Rievocazione di un Breve Racconto (Novelli et al., 1986) è stato usato per valutare la memoria a lungo termine verbale. Il brano, costituito da 28 elementi (es. "Anna / Pesenti / di Bergamo/..."; Fig. 8), viene letto ad alta voce dall'esaminatore chiedendo all'individuo interessato di prestare attenzione. Alla fine della lettura il soggetto viene invitato a ripetere quanto più possibile ricordasse del testo. Non è necessario che ripeta parola per parola. Alla fine della prima rievocazione spontanea si rilegge il testo nuovamente e lo si richiede dopo 10 minuti, nel quale il soggetto è stato impegnato in altre attività distraenti. Il test, compreso il tempo di pausa di

10 minuti, può essere svolto in circa 20 minuti ed il punteggio viene assegnato attraverso la media del numero totale di elementi rievocati nei due momenti, con un parametro accettabile di 7.50.

I. Breve racconto

Anna / Pesenti / di Bergamo / che lavora / come donna delle pulizie / in una ditta / di costruzioni / riferì / al maresciallo / dei carabinieri / che la sera / precedente / mentre rincasava / era stata aggredita / e derubata / di 50.000 lire /. La poveretta / aveva 4 / bambini / piccoli / che non mangiavano / da 2 / giorni / e doveva pagare / l'affitto /. I militari / commossi / fecero una colletta /.

Figura 8. Testo della prova Ricordo di un Breve Racconto.

12. Test della Torre di Londra

Il Test della Torre di Londra o di Hanoi (*Tower of London Test*, ToL; Shallice & McCarty, 1982) è stato utilizzato per misurare le capacità dei processi di decisione strategica e di pianificazione per la risoluzione del compito. Il compito richiede di adottare opportune strategie e in particolare tre operazioni: formulare un piano generale; identificare sotto-mete ed organizzarle in una sequenza di movimenti; conservare le sotto-mete e il piano generale nella memoria di lavoro. Il materiale del ToL è costituito da due parti: palline forate e colorate (rosso, blu, verde); una struttura formata da una base e tre pioli verticali di lunghezza diversa. Questo strumento psicometrico comprende dodici problemi in cui il soggetto, partendo da una configurazione iniziale sempre uguale, deve spostare le palline da un'asta all'altra fino a raggiungere la combinazione richiesta dall'esaminatore con il minor numero possibile di spostamenti e in un massimo di 60 secondi (Fig. 9). Questo compito presenta delle regole: le palline devono essere spostate una alla volta; le palline non possono essere tenute in mano ma una volta tolte da un piolo vanno posizionate in un altro; non possono essere messe palline oltre l'altezza del piolo (es. non possono essere posizionate tre palline sul piolo più corto); deve essere rispettato il numero di spostamenti indicati dal test per ogni prova. I problemi hanno una difficoltà graduale, dove i più semplici possono essere risolti con due mosse, mentre i più difficili necessitano di sei mosse. Il punteggio massimo è di 36 e il parametro limite previsto è di 20.

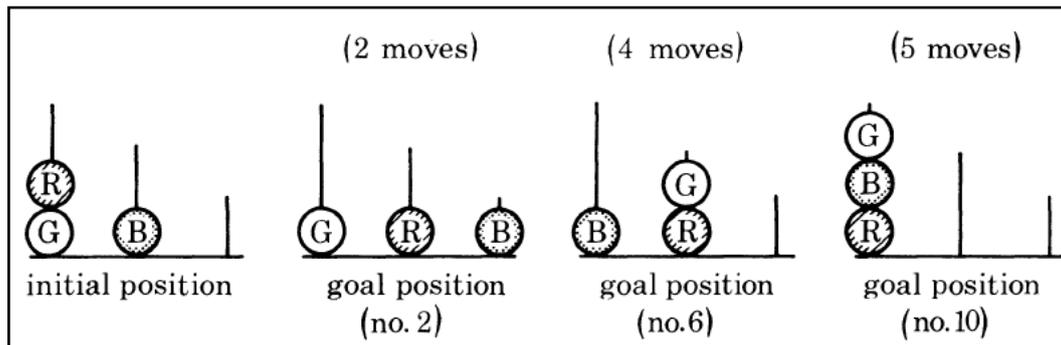


Figura 9. Configurazione iniziale del ToL e alcune posizioni finali che i soggetti testati devono ottenere nei problemi n. 2 – 6 – 10 del test (Shallice & McCarty, 1982).

13. Test di Stroop

Il Test di Stroop (Valgimigli et al., 2010) è un paradigma classico utilizzato nell'ambito della neuropsicologia clinica come strumento di misura dell'attenzione selettiva, in particolare dei processi di inibizione delle informazioni irrilevanti. È un compito nel quale al soggetto è stato richiesto di denominare il colore con cui sono scritti particolari stimoli (Fig. 10). In particolare, sono presenti tre condizioni: congruente, la parola e l'inchiostro coincidono (es. la parola "rosso" è scritta in rosso); neutra, la stringa di lettere non ha alcun riferimento semantico (es. "xxxx" scritto in rosso); incongruente, lo stimolo è costituito da una parola indicante un colore differente dall'inchiostro con cui è stata scritta (es. "rosso" scritto in verde). Prima di iniziare il test sono stati fatti nominare dal soggetto dei pallini colorati con gli stessi colori utilizzati durante la prova (i.e. "rosso", "verde" e "blu"). Il test è costituito da due prove ed ognuna è formata da 60 stimoli, organizzati in sei colonne con dieci stimoli ciascuna su un foglio A3. I punteggi del test dipendono dal numero di risposte corrette fornite dal soggetto in 20 secondi dall'inizio delle prove. Punteggi bassi al test indicano bassi livelli di interferenza e un adeguato funzionamento del sistema attentivo inibitorio. Al contrario, al crescere del punteggio del test aumenta l'interferenza che lo stimolo irrilevante peggiorando la prestazione del funzionamento dell'attenzione selettiva del soggetto. Il test prevede un tempo di somministrazione di circa 10 minuti e il valore soglia previsto è di 42.10.

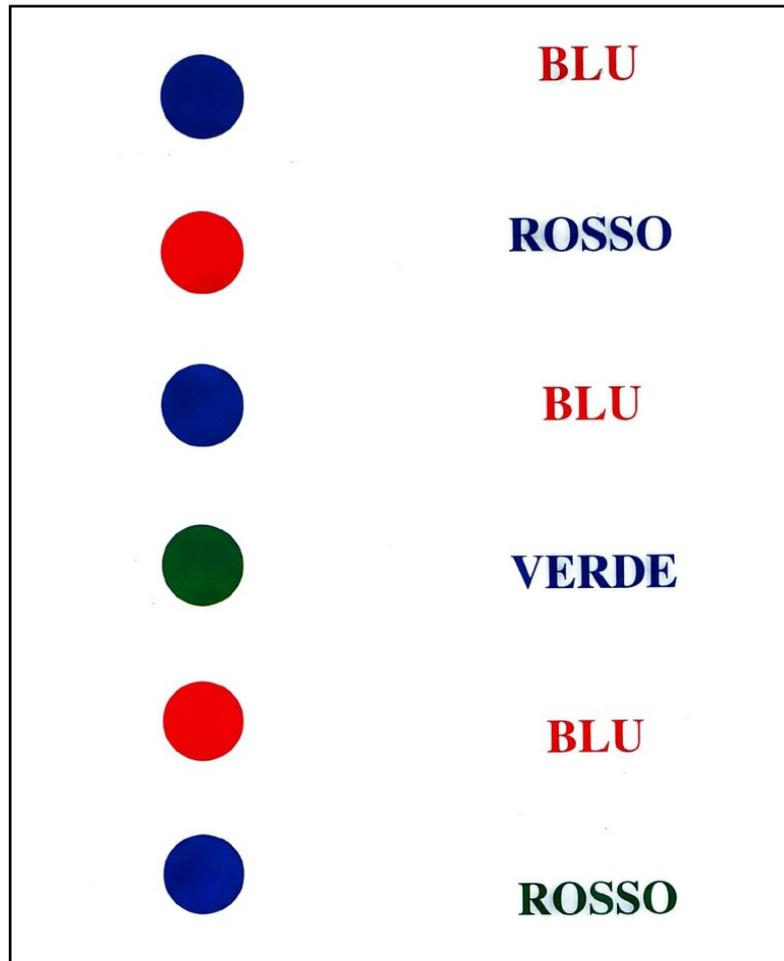


Figura 10. A sinistra i pallini usati per la prova di denominazione dei colori; a destra la prova incongruente del test.

14. Story-based Empathy Task

Il *Story-based Empathy Task* (SET; Dodich et al., 2015) è un test non verbale sviluppato per valutare la capacità di attribuire le intenzioni ed emozioni agli altri in persone colpite da neuro-degenerazione con deficit in abilità socio-emotive. Questo strumento neuropsicologico è utile per investigare anche la dimensione affettiva e cognitiva della Teoria della Mente (TdM; *Theory of Mind*, ToM). Il SET è composto da diciotto stimoli, che comprendono una serie di vignette rappresentanti il *frame* di una scena (Fig.11). Gli stimoli sono divisi in tre sotto-gruppi per due condizioni sperimentali, atti a valutare le abilità di inferire le intenzioni (SET-IA) ed emozioni (SET-EA) degli altri, che poi vengono comparate con la condizione di controllo (SET-CI). Ogni condizione prevede sei prove comprendente sei vignette divise equamente in due righe, dove la riga in alto rappresenta la scena di riferimento e la riga in basso comprende i *frame* che i soggetti devono scegliere per

completare la prima riga. Una volta presentate le vignette di riferimento, senza i *frame* con i possibili finali, viene chiesto al soggetto di formulare una possibile conclusione della storia. Successivamente, si mostrano le tre scene tra cui i soggetti devono scegliere quella per loro più opportuna per completare la storia. Il campione per la standardizzazione del test era composto da 136 soggetti italiani (67 femmine e 69 maschi) tratti dalla popolazione generale, con un range di età ampio (20 – 76 anni) e dove sono stati formati sei sottogruppi omogenei per età, genere e scolarizzazione. La prova può essere svolta in circa 10 minuti e prevede un punteggio di 6 punti per ogni condizione, per un massimo di 18 punti. Per quanto riguarda i valori soglia per ogni condizione sono: SET-IA = 2.34; SET-EA = 2.20; SET-CI = 2.41; SET-GS = 8.29 (GS indica “*global score*”, che sottintende la performance complessiva del test).

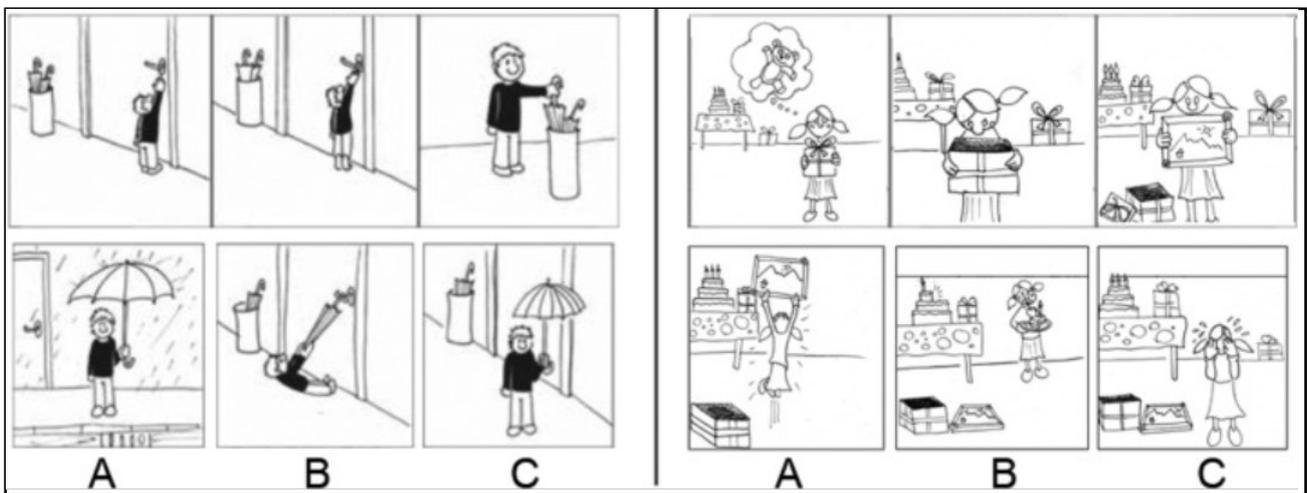


Figura 11. A sinistra le vignette del SET per la valutazione delle abilità di inferenza delle intenzioni; a destra le vignette per l'abilità di inferire le emozioni. In alto ci sono i frame della scena di partenza; in basso i frame tra cui gli individui sottoposti al test devono scegliere quella più opportuna.

15. Test di Orientamento di Linee di Benton

Il test di Orientamento di Linee di Benton (Ferracuti et al., 2000) è utile per valutare le capacità di orientamento e percezione spaziale degli individui. Il test si compone di un libretto di stimoli che viene posto davanti alla persona coinvolta nel test a 45° rispetto alla superficie del tavolo. Esso contiene 30 item più 5 di prova per accertarsi che il soggetto abbia compreso le istruzioni. Nello specifico viene richiesto di riconoscere l'inclinazione di due segmenti, nella parte superiore del foglio, rispetto ad una raggiera di 11 linee con inclinazioni da 0° a 180°, nella parte inferiore del foglio (Fig. 12). Inizialmente si presentano 5 item di prova

e successivamente vengono mostrate le 30 coppie di segmenti del test. Quattro tipi di stimoli vengono presentati: gli item HH consistono di due segmenti distali di linea; gli stimoli LL di due segmenti prossimali; gli stimoli MM sono formati da due segmenti mediali; gli item misti (HL, LH, HM, MH, LM) sono composti da due segmenti diversi di linea. Il tempo necessario per completare il compito è di circa 5 minuti e valore soglia è maggiore o uguale a 19.

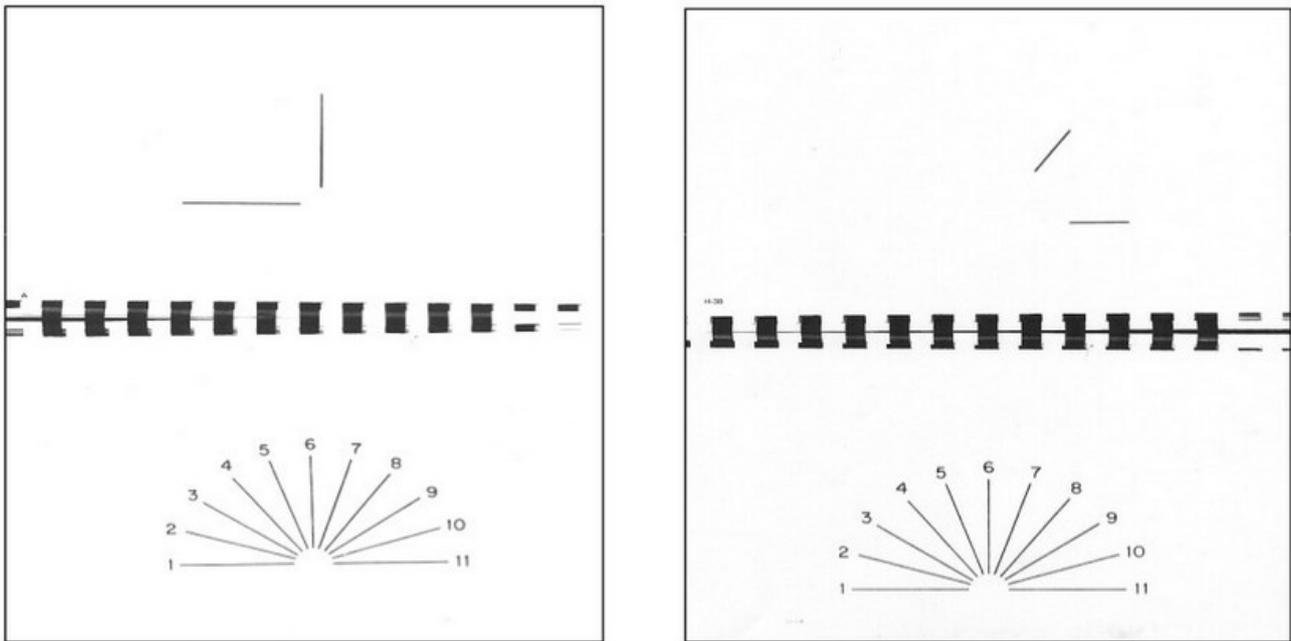


Figura 12. Esempi di prove del Test di Orientamento di Linee di Benton.

16. *Specific Level Of Functioning*

Lo Specific Level Of Functioning (SLOF; Montemagni et al., 2015; Schneider & Struening, 1983) è una scala di valutazione comportamentale multidimensionale che permette di indagare il funzionamento generale dei soggetti attraverso una scala Likert a 5 punti. Il campione utilizzato per la standardizzazione era composto da un totale di 1104 soggetti, di cui 173 appartenenti a cinque comunità assistenziali e 931 reclutati nel New Jersey Division of Mental Health and Hospitals. Lo studio fu condotto mantenendo questi due sottogruppi separati. I clienti delle comunità assistenziali erano divisi in 90 femmine (52%) e 83 maschi (48%), con un'età variabile tra i 18 e 77 anni (media = 39.4; SD = 14.9). Il sottogruppo ospedaliero era diviso in 493 femmine (53%) e 437 maschi (47%), con un'età media di 56 anni (SD = 20.4). Lo SLOF è una scala composta da 43 item atto alla comparazione di sei sotto-scale: condizione fisica (5 item); competenze nella cura di sé (7 item); relazioni interpersonali (7 item); accettabilità sociale (7 item); attività di gruppo (11

item); capacità lavorative (6 item). L'esaminatore indaga il livello di funzionamento degli individui ponendo a loro quesiti rispetto a sei sotto-dimensioni seguendo la tabella di valutazione e facendo riferimento alla sola settimana precedente la seduta. L'alpha di Cronbach è di 0.93 per il sottogruppo proveniente dalle comunità assistenziali e 0.97 per il sottogruppo selezionato in ambiente ospedaliero. È necessario un tempo di 30/40 minuti per portare a termine l'intervista.

2.3 Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state elaborate con il software *Jamovi*. Tutti i soggetti hanno portato a termine per intero entrambe le sessioni di test e tutti i dati ricavati sono stati inclusi nelle analisi. È stato eseguito un raggruppamento di test mirati ad indagare il medesimo dominio cognitivo, in particolare: WAIS-IV, MoCA e FAB per il funzionamento cognitivo globale; Matrici Attentive, Trail Making Test parte A, Fluenze Alternate e Composite Shifting Score per le funzioni attentivo-esecutive; Test dei Gettoni, Fluenze Fonemiche e Fluenze Semantiche per il linguaggio; Span di Cifre Diretto, Span di Cifre Inverso, Span di Corsi Diretto, Span di Corsi Inverso, Coppie di Parole e Breve Racconto per la memoria; Test di Stroop e Torre di Londra per il funzionamento cognitivo pre-frontale; Story-based Empathy Task per la teoria della mente; Linee di Orientamento di Benton per l'abilità visuo-costruttive; Specific Level Of Functioning per la capacità lavorativa. Questo raggruppamento ha permesso di racchiudere i test mirati all'indagine della stessa dimensione cognitiva al fine di poter valutare il funzionamento dei singoli soggetti accuratamente.

Sono state calcolate le descrittive di tutte le variabili personologiche, dei domini cognitivi e dell'abilità lavorativa, eseguendo una preliminare analisi del funzionamento generale del campione. Successivamente, sono state create le matrici di correlazione utilizzando il metodo di Spearman, a causa della ridotta numerosità del campione, incrociando ogni dominio cognitivo con la sotto-dimensione per le potenzialità occupazionali.

2.4 Risultati

Non sono state manifestate problematiche comportamentali o affettive tali da compromettere o alterare l'esecuzione dei test neuropsicologici. Tutti i dodici soggetti hanno portato a termine tutte le prove proposte in entrambe le sedute. Il campione era composto da 5 femmine (41.7%) e 7 maschi (58.3%) (Tabella 2), con un'età media di 24.17 anni (SD = 5.29; range età 19 – 37) (Grafico 1).

Descriptives	
	Età
N	12
Missing	0
Mean	24.2
Median	22.5
Standard deviation	5.29
Minimum	19
Maximum	37

Tabella 2. Tabella di descrittive per l'età.

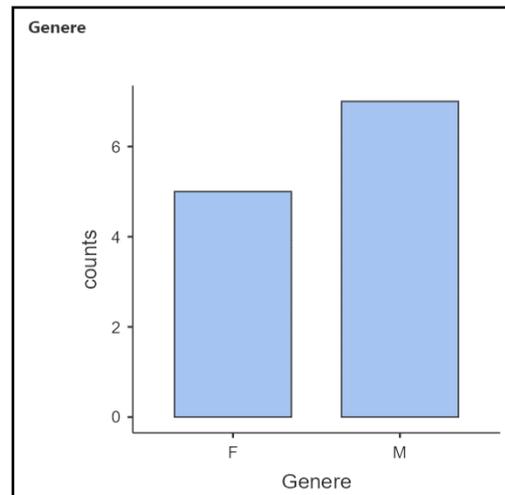


Grafico 1. Grafico a barre per il genere.

I risultati delle prove somministrate al campione si discostano da quasi tutti i dati normativi dei test, come illustrato nella Tabella 3.

Test	Medie Campione	Dev. Standard Campione	Medie Normative
WAIS-IV	47.42	±9.41	100
MoCA	17.23	±5.04	24.17
FAB	12.29	±2.40	15.90
MA	18.54	±12.00	47.40
TMT parte A	97.58	±33.62	47.34
Fluenze Alternate	15.77	±9.46	28.40
Fluenze Fonemiche	25.62	±7.53	33.30
Fluenze Semantiche	33.16	±9.45	41.30
Test dei Gettoni	26.56	±4.91	32.69
Span di Cifre Diretto	4.13	±3.65	5.84
Span di Cifre Inverso	1.58	±1.34	4.72
Span di Corsi Diretto	2.61	±0.91	5.39
Span di Corsi Inverso	0.36	±8.58	4.47
Coppie di Parole	8.96	±4.12	12.57
Breve Racconto	7.58	±4.08	14.54
Test della Torre di Londra	12.58	±6.04	29
Test di Stroop	17.11	±9.23	20.2
SET	8.55	±3.11	15.73
Linee di Benton	4.17	±5.34	26
SLOF Clienti Comunità	3.49	±0.19	3.36
SLOF Ospedalizzati			1.90

Tabella 3. Tabella riassuntiva dei dati normativi delle prove neuropsicologiche e dei dati ricavata dal campione.

Sono state eseguite le correlazioni con il metodo di Spearman incrociando i punteggi di due dimensioni cognitive alla volta. Considerando la relazione tra le funzioni cognitive globali e le capacità lavorative non sono presenti risultati significativi (Tabella 4), in particolare si fa riferimento alla relazione tra QI, MoCA e FAB con lo SLOF (rispettivamente: $r = 0.179$; $p = 0.577$; $r = 0.204$; $p = 0.524$; $r = 0.038$; $p = 0.906$).

Correlation Matrix		QI	MoCA PC	FAB PC	SLOF
QI	Spearman's rho	—			
	p-value	—			
MoCA PC	Spearman's rho	0.816 **	—		
	p-value	0.001	—		
FAB PC	Spearman's rho	0.747 **	0.717 **	—	
	p-value	0.005	0.009	—	
SLOF	Spearman's rho	0.179	0.204	0.038	—
	p-value	0.577	0.524	0.906	—

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabella 4. Matrice di correlazione tra funzionamento cognitivo globale e l'indice di capacità lavorativa. PC = Punteggio Corretto.

Anche tra la dimensione cognitiva globale e le potenzialità lavorative le correlazioni non mostrano risultati significativi (Tabella 5), in particolare tra MA, TMT parte A, Fluenze Alternate e Composite Shifting Index con lo SLOF (rispettivamente: $r = 0.206$; $p = 0.520$, $r = -0.423$; $p = 0.171$; $r = 0.209$; $p = 0.513$; $r = 0.163$; $p = 0.614$).

Correlation Matrix		MA PC	TMT A PC	Fluenze Alternate PC	Composit Shifting Index PC	SLOF
MA PC	Spearman's rho	—				
	p-value	—				
TMT A PC	Spearman's rho	-0.823 **	—			
	p-value	0.001	—			
Fluenze Alternate PC	Spearman's rho	0.228	-0.182	—		
	p-value	0.477	0.573	—		
Composit Shifting Index PC	Spearman's rho	-0.088	0.182	0.678 *	—	
	p-value	0.787	0.573	0.019	—	
SLOF	Spearman's rho	0.206	-0.423	0.209	0.163	—
	p-value	0.520	0.171	0.513	0.614	—

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabella 5. Matrice di correlazione tra la dimensione cognitiva globale e l'indice di capacità lavorativa. PC = Punteggio Corretto.

Per il linguaggio la stima del coefficiente di correlazione con il potenziale lavorativo risulta essere non significativo per tutte le prove somministrate (Fluenze Fonemiche: $r = 0.042$; $p = 0.898$; Fluenze Semantiche: $r = 0.148$; $p = 0.646$; Test dei Gettoni $r = 0.058$; $p = 0.858$) (Tabella 6).

Correlation Matrix		Fluenze Fonemiche PC	Fluenze Semantiche PC	Test dei Gettoni	SLOF
Fluenze Fonemiche PC	Spearman's rho	—			
	p-value	—			
Fluenze Semantiche PC	Spearman's rho	0.874 ***	—		
	p-value	< .001	—		
Test dei Gettoni	Spearman's rho	0.404	0.531	—	
	p-value	0.193	0.079	—	
SLOF	Spearman's rho	0.042	0.148	0.058	—
	p-value	0.898	0.646	0.858	—

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabella 6. Matrice di correlazione tra il dominio cognitivo globale e l'indice di capacità lavorative. PC = Punteggio Corretto.

Per quanto riguarda il confronto tra la memoria con le risorse a disposizione del campione da poter sfruttare in ambito occupazionale non emerge nessun risultato statisticamente significativo. Si fa riferimento ai test di Span di Cifre Diretto, Span di Cifre Inverso, Span di Corsi Diretto, Span di Corsi Inverso, Apprendimento di Coppie di parole e Breve Racconto (Tabella 7) (rispettivamente: $r = -0.049$; $p = 0.879$; $r = 0.313$; $p = 0.322$; $r = -0.090$; $p = 0.781$; $r = -0.400$; $p = 0.198$; $r = 0.273$; $p = 0.390$; $r = 0.045$; $p = 0.889$)

Correlation Matrix		Span Cifre Diretto PC	Span Cifre Inverso PC	Span Corsi Diretto PC	Span Corsi Inverso PC	Coppie di Parole PC	Breve Racconto PC	SLOF
Span Cifre Diretto PC	Spearman's rho	—						
	p-value	—						
Span Cifre Inverso PC	Spearman's rho	0.236	—					
	p-value	0.461	—					
Span Corsi Diretto PC	Spearman's rho	0.868 ***	0.230	—				
	p-value	< .001	0.472	—				
Span Corsi Inverso PC	Spearman's rho	-0.149	-0.416	0.089	—			
	p-value	0.643	0.178	0.783	—			
Coppie di Parole PC	Spearman's rho	0.581 *	0.351	0.632 *	0.062	—		
	p-value	0.048	0.264	0.027	0.848	—		
Breve Racconto PC	Spearman's rho	0.393	0.004	0.320	0.380	0.726 **	—	
	p-value	0.206	0.991	0.311	0.224	0.007	—	
SLOF	Spearman's rho	-0.049	0.313	-0.090	-0.400	0.273	0.045	—
	p-value	0.879	0.322	0.781	0.198	0.390	0.889	—

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabella 7. Matrice di correlazione tra la memoria con l'indice di capacità lavorativa. PC = Punteggio Corretto.

Sono state poste a confronto anche la dimensione delle funzioni cognitivo pre-frontali con l'abilità lavorativa (Tabella 8), dove nella relazione tra il Test della Torre di Londra e il Test di Stroop non sono presenti risultati statisticamente significativi ($r = 0.562$; $p = 0.057$; $r = 0.271$; $p = 0.394$).

Correlation Matrix		ToL	Stroop PC	SLOF
ToL	Spearman's rho	—		
	p-value	—		
Stroop PC	Spearman's rho	-0.281	—	
	p-value	0.377	—	
SLOF	Spearman's rho	0.562	0.271	—
	p-value	0.057	0.394	—

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabella 8. Matrice di correlazione tra le funzioni cognitivo pre-frontali e l'indice di capacità lavorativa. PC = Punteggio Corretto.

Infine, le correlazioni tra la TdM e l'abilità visuo-costruttiva con le capacità lavorative non mostrano un andamento sovrapponibile nei punteggi. Nello specifico, queste analisi sono state condotte tra SET GS e SLOF ($r = 0.154$; $p = 0.633$) (Tabella 9) e tra Linee di Orientamento di Benton e SLOF ($r = 0.074$; $p = 0.820$) (Tabella 10).

Correlation Matrix		SET GS PC	SLOF
SET GS PC	Spearman's rho	—	
	p-value	—	
SLOF	Spearman's rho	0.154	—
	p-value	0.633	—

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabella 9. Matrice di correlazione tra la TdM e l'indice di capacità lavorativa. PC = Punteggio Corretto

Correlation Matrix		Benton	SLOF
Benton	Spearman's rho	—	
	p-value	—	
SLOF	Spearman's rho	0.074	—
	p-value	0.820	—

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabella 10. Matrice di correlazione tra l'abilità visuo-costruttiva con l'indice di capacità lavorativa. lavorativa. PC = Punteggio Corretto

2.5 Discussione

La Sindrome di Williams-Beuren è una rara patologia causata dalla delezione di un pacchetto di geni del cromosoma 7 nella regione q11.23. Essa si caratterizza per una configurazione facciale tipica (faccia 'elfina'), anomalie scheletriche e cliniche (e.g. SVAS; Bedeschi et al., 2010). Solitamente si osservano anche alterazioni comportamentali, socio-affettive e cognitive (Dodd & Porter, 2009; Dykens, 2003a; Howlin et al., 2006). In ambito lavorativo si riscontrano tra le maggiori difficoltà che queste persone devono affrontare durante la loro vita. Fintanto che persone SWB sono impegnate in ambito scolastico sono adeguatamente supportate, al contrario non esiste un programma di sostegno al di fuori della scuola che possa aiutarli ad ottenere e mantenere una mansione a loro adeguata. Le ricerche focalizzate sulla transizione lavorativa di persone con diagnosi di Sindrome di Williams-Beuren sono pochissime in letteratura. Va citato il lavoro di De Lorenzo et al. (2017) eseguito al Bambino Gesù Children Hospital di Roma dove è stato ideato un piano su misura per un singolo paziente SWB, una donna di 27 anni, in cui proponevano la strutturazione di una rete di supporto per migliorare le autonomie e la consapevolezza delle proprie fragilità con l'obiettivo di facilitare la possibilità di sostenere un lavoro in modo autonomo. Purtroppo, a questo lavoro non ne sono seguiti altri lasciando irrisolto uno dei problemi principali di questa popolazione.

Il presente studio è probabilmente il primo in letteratura incentrato sulla transizione lavorativa che abbia compreso un campione così ampio di persone con Sindrome di Williams-Beuren. L'obiettivo è quello di formulare un possibile profilo lavorativo dell'intero campione basato sulle prove neuropsicologiche somministrate e sulle potenziali capacità lavorative rilevate, proponendo delle tipologie di lavoro sostenibile da parte di queste persone e basata sui risultati delle analisi statistiche. L'idea è quindi associare i punti di forza e di debolezza di persone con Sindrome di Williams-Beuren ad uno o più ruoli occupazionali mirati in settori produttivi e/o dei servizi. Inoltre, verrà preso in considerazione il soggetto che ha mostrato una performance neuropsicologica complessivamente superiore agli altri componenti del campione proponendo un possibile ruolo occupazionale. Al fine di raggiungere tale scopo, è stata eseguita un'ampia valutazione mediante strumenti neuropsicologici tarati e standardizzati sulla popolazione italiana, al fine di catturare il profilo neuropsicologico degli individui coinvolti lungo gran parte dello spettro cognitivo.

I risultati delle analisi descrittive riguardo ai domini cognitivi indagati sono coerenti con il sapere scientifico presente ad oggi in letteratura. Partendo dal funzionamento cognitivo globale è emerso un valore medio di QI

dell'intero campione indicante una disabilità intellettiva moderata in linea con i risultati di Howlin et al. (1998). Tuttavia, questi dati potrebbero aver risentito delle dimensioni ridotte del campione testato, plausibilmente a causa della rarità della malattia che può aver influito sul numero di soggetti arruolabili per lo studio. Sono stati rilevati due valori estremi distanti tra loro (33 per il minimo e 64 per il massimo). I test MoCA e la FAB indicano un funzionamento cognitivo globale non sovrapponibile a quello della popolazione generale ma nel quale sembrerebbero essere presenti, allo stesso tempo, una modesta riserva di risorse da poter spendere in un potenziale ruolo occupazionale. Per quanto riguarda il test MA il campione ha mostrato evidenti difficoltà evidenziando un'alterazione nell'attenzione selettiva, ovvero la capacità di selezione in compiti di ricerca visiva, su cui si può supporre aver influito negativamente il primario deficit visuo-spaziale. Le performance al TMT e alle Fluenze Alternate sono apparse limitate, indicando rispettivamente una ridotta abilità di ricerca visiva e di selezione dell'informazione corretta. Il linguaggio appare preservato soprattutto per quanto concerne il test di Fluenza Fonemica e Semantica, per la valutazione dell'estensione e della fruibilità del magazzino semantico-lessicale. Nella dimensione della memoria il campione ha mostrato le fragilità più significative, con una ridotta performance nei test per la valutazione della MBT (span di cifre e test di Corsi) e modesta nelle prove per la MLT (Apprendimento di Coppie di Parole e di Ricordo di un Breve Racconto). Questi risultati potrebbero indicare una maggiore propensione nel mantenere e richiamare del materiale mnestico dopo lunghi lassi di tempo rispetto a intervalli di tempo più ravvicinati. Critica è la performance del Test di Corsi e dove potrebbero essere emerse le canoniche problematiche visuo-spaziali di questa patologia, influenzando negativamente sulla prestazione del compito. Da sottolineare sono anche le prove di Span di Cifre Inverso e di Span di Corsi Inverso, mettendo in evidenza una possibile difficoltà nell'eseguire operazioni complesse che richiedono di trattenere in memoria le informazioni e di elaborarle. Non appare chiara la questione delle funzioni cognitive pre-frontali dove sono emerse performance incongruenti tra i due test utilizzati. In particolare, sembrerebbero preservati i processi di inibizione delle informazioni irrilevanti e al contrario compromesse le capacità di pianificazione e di problem solving, valutate rispettivamente con il Test della Torre di Londra e il Test di Stroop. La funzione della TdM risulta parzialmente preservata con una buona capacità di comprendere lo stato mentale degli altri. Il processo visuo-costruttivo risulta essere quello più compromesso nella Sindrome di Williams-Beuren, dove la valutazione è stata eseguita con il Test delle Linee di Orientamento di Benton e dove nessun soggetto testato ha raggiunto il punteggio della soglia di accettabilità.

Questo dato suggerisce un'importante menomazione nelle abilità visuo-costruttive e di giudizio dell'inclinazione spaziale in linea con quanto descritto in letteratura. È importante sottolineare come gli intervalli di punteggio di tutte le prove somministrate siano ampi, indicando prestazioni dei singoli soggetti molto diverse tra loro. Infine, i punteggi l'indice di capacità lavorativa valutata con lo SLOF prevede un intervallo ristretto (3.17 – 3.83), indicante una moderata propensione lavorativa da parte di molti soggetti del campione, utili per fini occupazionali semplici ed a basso contenuto cognitivo.

Prendendo in considerazione le correlazioni eseguite tra le prove neuropsicologiche e l'indice di capacità lavorativa non sono emersi risultati statisticamente significativi in nessuna matrice di correlazione proposta. Questo potrebbe indicare un'incongruenza tra i punti di forza e di debolezza cognitivi e la possibilità di ricoprire un ruolo occupazionale da parte del campione e si potrebbe pensare che queste due dimensioni non siano necessariamente strettamente correlate tra loro. Dall'analisi qualitativa dei referti delle visite di medicina del lavoro, si è potuto osservare infatti come nella maggior parte dei casi la capacità lavorativa fosse modesta e le indicazioni occupazionali riguardavano lavori semplici e manuali che richiedono un basso contenuto cognitivo. Pertanto i risultati ai test neuropsicologici possono consentire di avere un quadro quantitativo dei deficit nei diversi ambiti cognitivi ma anche delle risorse residue su cui poter investire anche ai fini dell'inserimento lavorativo. La valutazione psicometrica può pertanto risultare limitante, se non ben interpretata, per le indicazioni occupazionali che dovranno necessariamente prendere in considerazione anche altri elementi (es. motori, sensoriali) oltre a quelli cognitivo-comportamentali.

In sintesi, i dati raccolti sottolineano l'ampia variabilità interindividuale delle risorse intellettive già descritta in letteratura (Howlin et al., 1998, 2010; Udwin et al., 1996), mentre le capacità lavorative risultano essere moderatamente preservate e mirano soprattutto all'individuazione di occupazioni a basso contenuto cognitivo, anche in considerazione dei risultati ai test neuropsicologici. Il campione appare composto da individui caratterizzati da una compromissione intellettiva che varia da moderata a severa, in linea con Howlin et al. (1998), con un funzionamento cognitivo generale limitato se paragonato con persone a sviluppo neuro-tipico. Le abilità attentive ed esecutive appaiono alterate soprattutto nell'attenzione selettiva e nella ricerca visiva e spaziale. Il linguaggio è conservato e mostra una buona ampiezza e disponibilità del materiale semantico-lessicale, a differenza di quanto proposto da Thomas et al. (2007), anche se è da sottolineare una difficoltà durante il compito di comprensione verbale. La dimensione della memoria risulta essere compromessa nel

campione di riferimento, in particolare la valutazione della MBT indica una compromissione significativa mentre la MLT sembra essere conservata anche se con qualche limitazione. Le prove neuropsicologiche atte a valutare la memoria hanno fatto emergere inoltre delle criticità nella funzionalità della WM, con riferimento alla componente visuo-spaziale in accordo con il lavoro di Meyer-Lindenberg et al. (2005). Le prove per il funzionamento cognitivo pre-frontale indicano una buona capacità di inibire le informazioni irrilevanti durante l'esecuzione di un compito. Di contro, è presente una ridotta abilità di pianificazione e di flessibilità cognitiva utile ad affrontare situazioni nuove che possono palesarsi in un ambiente lavorativo. È stata riscontrata una modesta capacità nella comprensione dello stato mentale altrui ed una compromessa abilità visuo-costruttiva. Le prospettive lavorative delle persone con Sindrome di Williams-Beuren dovrebbero essere calibrate in base alle caratteristiche cliniche, neuropsicologiche e alle risorse da poter impiegare in un'attività lavorativa. I risultati del presente studio forniscono una direzione per la transizione lavorativa dei partecipanti coinvolti. Essi potrebbero essere inseriti in contesti protetti nelle vicinanze del luogo di residenza raggiungibili tramite l'ausilio di mezzi pubblici, in relazione alla difficoltà nello spostamento autonomo soprattutto per le grandi distanze. È consigliato un lavoro part-time di tipo artigianale, impiegatizio semplice con compiti di back office o di addetto vendite, caratterizzato, almeno inizialmente da un contenuto cognitivo semplice e ripetitivo. Essi sono in grado di utilizzare attrezzature munite di videoterminale per programmi di facile utilizzo e con pause dal monitor di dieci minuti circa ogni ora. I compiti affidati dovrebbero essere manuali ma non dovrebbero né contemplare un eccessivo sforzo fisico né dovrebbero essere di precisione, con l'esclusione di attività sopraelevate dal suolo (es. lavori che prevedano l'utilizzo di scale portatili). L'ambiente di lavoro dovrebbe comprendere la presenza di pochi colleghi e luoghi non affollati, in presenza di un tutor/supervisore almeno fino a quando non sia stato raggiunto un adeguato grado di sicurezza e motivazione nei compiti da svolgere. Durante la valutazione di un possibile impiego dovrebbero essere prese in considerazione anche le problematiche di ordine clinico, specialmente osteo-muscolari e cardiaci. Questa patologia è caratterizzata da problematiche cardiache (e.g. SVAS) e ortopediche (e.g. lordosi e/o scoliosi) che non possono essere trascurate in fase di valutazione per una possibile attività lavorativa nel benessere e nella sicurezza degli individui. Dunque, è necessario evitare sia compiti che comportano il sovraccarico a livello della colonna vertebrale, e in taluni casi anche degli arti superiori ed inferiori, sia l'affaticamento continuativo nei soggetti

con problematiche cardio-vascolari (e.g. l'ausilio di posture ergonomiche e un'organizzazione del lavoro mirata ai singoli soggetti).

2.6 Discussione di un caso singolo

La Sindrome di Williams-Beuren prevede l'esistenza di un ampio spettro di caratteristiche cliniche e psicologiche. Questo fattore indica che ogni individuo debba essere valutato singolarmente da un punto di vista clinico, neuropsicologico e di medicina del lavoro. L'analisi dei singoli individui coinvolti nello studio permetterebbe di individuare e definire eventuali punti di forza e di debolezza che potrebbero non emergere se si considerasse esclusivamente l'intera popolazione SWB. In tal senso, è interessante prendere in esame i risultati ottenuti da un soggetto del campione, EZ, il quale ha sostenuto nel complesso le performance migliori nelle prove neuropsicologiche somministrate. EZ ha ottenuto il punteggio più alto alla scala intellettiva WAIS-IV, mostrando un QI di 64 che indica una disabilità intellettiva lieve. Nella maggior parte dei compiti neuropsicologici proposti, EZ ha mostrato delle performance in linea con quelle della popolazione generale, con particolare riferimento alle funzioni cognitive globali e linguistiche. Sono da citare anche le prove di memoria, in particolare di memoria a breve termine verbale ed episodica anterograda verbale, dove le prestazioni sono superiori rispetto a quanto ci si attenderebbe in letteratura. Anche la TdM appare preservata dalla patologia, con una buona capacità di inferire i pensieri altrui. EZ appare allinearsi con le prestazioni degli altri partecipanti per quanto concerne le funzioni cognitive pre-frontali, ottenendo un punteggio adeguato nell'inibizione dell'interferenza e presentando una menomazione nelle capacità di risoluzione di problemi e di pianificazione. La memoria visuo-spaziale e le abilità visuo-costruttive sono congruenti con quanto ci si attenderebbe dalla letteratura, sottolineando ancora una volta come questi siano i maggiori punti di debolezza di sindrome.

EZ necessiterebbe di un inserimento in un ambiente lavorativo protetto che gli permetta di sfruttare i propri punti di forza e ridurre al minimo i compiti che richiedono uno sforzo fisico e cognitivo eccessivo. L'ideale sarebbe una mansione vicina alla propria residenza e raggiungibile con i mezzi pubblici, in cui le attività da svolgere potrebbero essere di medio-bassa difficoltà cognitiva, con un modesto grado di diversificazione, sotto la supervisione di un tutor, anche se non in modo costante ma solo fino all'apprendimento dell'attività richiesta. I ruoli ricopribili potrebbero essere di tipo impiegatizio con l'utilizzo di un computer e software semplici, di

artigianato che non richiedano un'elevata manualità e precisione o anche addetto/a alla vendita o al banco in cui il contatto con la clientela e le richieste siano limitate.

Questo studio, in conclusione, non è esente da limitazioni: è plausibile che l'esigua numerosità del campione selezionato possa aver influito sui risultati statistici e conseguentemente sull'interpretazione della sfera cognitiva e lavorativa. Inoltre, il fatto che l'indice delle capacità lavorative sia costituito da sei item potrebbe essere la causa della ristrettezza dell'intervallo, influenzando anche sulle correlazioni proposte. Infine, la Sindrome di Williams-Beuren è caratterizzata da alterazioni non solo cognitive, ma anche di ordine emotivo e comportamentale (Bedeschi et al., 2010; Dodd & Porter, 2009; Stinton et al., 2010) che andrebbero valutate adeguatamente per formulare un profilo ad hoc che contempra tutti gli aspetti che potrebbero influire sul buon esito della transizione lavorativa. Il presente studio non vuole dunque porsi come una strategia risolutiva ed univoca della difficoltosa transizione lavorativa di persone con Sindrome di Williams-Beuren, ma vuole essere un punto di partenza e spunto di riflessioni di uno dei più impegnativi problemi che queste persone e le relative famiglie devono affrontare durante il corso della loro vita. Infatti, sarebbe utile al pieno raggiungimento dello scopo di questo studio, eseguire un *follow-up* dopo un anno dalla sua conclusione per monitorare eventuali sviluppi in ambito lavorativo e valutare punti di forza e di debolezza della strategia adottata. È importante sottolineare che non tutte le persone SWB potranno essere idonee nell'affrontare la sfida di ottenere e mantenere un impiego (De Lorenzo et al., 2017). Allo stesso tempo, risulta fondamentale organizzare e strutturare un piano d'azione che permetta l'immissione nel mondo del lavoro per la maggior parte di questi individui, sfruttando a pieno i propri punti di forza per ricoprire un'attività lavorativa al meglio delle proprie possibilità. In questo modo, si potrebbero ottenere degli effetti benefici sull'individuo in termini di autostima ed autoefficacia, garantendo loro un migliore dignità sociale. Ripercussioni positive si otterrebbero anche sui *caregivers* alleggerendo loro il carico assistenziale e l'angoscia per il futuro dei propri figli. Favorire la transizione lavorativa delle persone affette da Sindrome di Williams-Beuren comporterebbe dei benefici, non solo per i soggetti interessati in prima persona, ma anche al proprio ambiente familiare in termini economici, sociali e di benessere.

BIBLIOGRAFIA

- Adal, S., Pearce, S., & Sapino, M. L. (2006). On querying and exploring activities on a user's desktop. *ICDEW 2006 - Proceedings of the 22nd International Conference on Data Engineering Workshops*, 105, 93–105. <https://doi.org/10.1109/ICDEW.2006.103>
- Aggleton, J.P., (2000). *The Amygdala*, 2nd ed. Oxford University Press, New York.
- Aiello, E. N., Gramegna, C., Esposito, A., Gazzaniga, V., Zago, S., Difonzo, T., Maddaluno, O., Appollonio, I., & Bolognini, N. (2022). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): updated norms and psychom
- Alexandra, P., Angela, H., & Ali, A. (2018). Loneliness in people with intellectual and developmental disorders across the lifespan: A systematic review of prevalence and interventions. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 31(5), 643–658. <https://doi.org/10.1111/jar.12432>
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.)
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Anari, M., Axelsson, A., Eliasson, A., & Magnusson, L. (1999). Hypersensitivity to sound. Questionnaire data, audiometry and classification. *Scandinavian Audiology*, 28(4), 219–230. <https://doi.org/10.1080/010503999424653>
- Andersson, G., Lindvall, N., Hursti, T., Carlbring, P., & Andersson, G. (2002). Hypersensitivity to sound (hyperacusis): a prevalence study conducted via the internet and post: Hipersensibilidad al sonido (hiperacusia): un estudio de prevalencia realizado por

internet y por correo. In *International Journal of Audiology* (Vol. 41, Issue 8, pp. 545–554).
<https://doi.org/10.3109/14992020209056075>

- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., O'Boyle, J. G., Schultz, R. T., & Pearlson, G. D. (2010). Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage*, *53*(1), 247–256.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.067>
- Bellugi, U., Bihrlé, A., Neville, H., Doherty, S., & Jernigan, T. (1992). Language, cognition, and brain organization in a neurodevelopmental disorder. In M. R. Gunnar & C. A. Nelson (Eds.), *Developmental behavioral neuroscience* (pp. 201–232). Lawrence Erlbaum Associates, Inc
- Beuren, a. j., Schulze, c., Eberle, p., Harmjan, d., & Apitz, j. (1964). The syndrome of supra-aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *The American journal of cardiology*, *13*, 471–483.
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(64\)90154-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(64)90154-7)
- Braddick, O., & Atkinson, J. (2011). Development of human visual function. *Vision Research*, *51*(13), 1588–1609. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2011.02.018>
- Bradley, E. A., & Udwin, O. (1989). William's syndrome in adulthood: a case study focusing on psychological and psychiatric aspects. *Journal of Intellectual Disability Research*, *33*(2), 175–184. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1989.tb01464.x>
- Brock, J. (2007). Language abilities in Williams syndrome: A critical review. *Development and Psychopathology*, *19*(1), 97–127. <https://doi.org/10.1017/S095457940707006X>
- Brøndum-Nielsen, K., Beck, B., Gyftodimou, J., Hørlyk, H., Liljenberg, U., Petersen, M. B., Pedersen, W., Sand, A., Skovby, F., Stafanger, G., Zetterqvist, P., & Tommerup, N. (1997). Investigation of deletions at 7q11.23 in 44 patients referred for williams-beuren syndrome, using fish and four dna polymorphisms. *Human Genetics*, *99*(1), 56–61

- Burholt, V., Windle, G., & Morgan, D. J. (2017). A Social Model of Loneliness: The Roles of Disability, Social Resources, and Cognitive Impairment. *Gerontologist*, 57(6), 1020–1030. <https://doi.org/10.1093/geront/gnw125>
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215–222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)
- Campbell, L. E., Daly, E., Toal, F., Stevens, A., Azuma, R., Karmiloff-Smith, A., Murphy, D. G. M., & Murphy, K. C. (2009). Brain structural differences associated with the behavioural phenotype in children with Williams syndrome. *Brain Research*, 1258, 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.11.101>
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M. C., Mazziotta, J. C., & Lenzi, G. L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(9), 5497–5502
- Chapman, C. A., Du Plessis, A., & Pober, B. R. (1996). Neurologic findings in children and adults with Williams syndrome. *Journal of Child Neurology*, 11(1), 63–65. <https://doi.org/10.1177/088307389601100116>
- Clark, V. P., Keil, K., Maisog, J. M., Courtney, S., Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1996). Functional magnetic resonance imaging of human visual cortex during face matching: A comparison with positron emission tomography. *NeuroImage*, 4(1), 1–15. <https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0025>
- Costa, A., Bagoj, E., Monaco, M., Zabberoni, S., De Rosa, S., Papantonio, A. M., Mundi, C., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2014). Standardization and normative data obtained in the Italian population

- Dennis, M., Landry, S. H., Barnes, M., & Fletcher, J. M. (2006). A model of neurocognitive function in spina bifida over the life span. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(2), 285–296. <https://doi.org/10.1017/S1355617706060371>
- Deruelle, C., Mancini, J., Livet, M. O., Cassé-Perrot, C., & De Schonen, S. (1999). Configural and local processing of faces in children with Williams syndrome. *Brain and Cognition*, 41(3), 276–298. <https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1127>
- De Renzi, E., & Vignolo, L. A. (1962). The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*, 85(4), 665–678. <https://doi.org/10.1093/brain/85.4.665>
- Dichter, G. S., Felder, J. N., Green, S. R., Rittenberg, A. M., Sasson, N. J., & Bodfish, J. W. (2012). Reward circuitry function in autism spectrum disorders. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(2), 160–172. <https://doi.org/10.1093/scan/nsq095>
- Dimitropoulos, A., Ho, A., Klaiman, C., Koenig, K., & Schultz, R. (2009). A comparison of behavioral and emotional characteristics in children with autism, prader-willi syndrome, and williams syndrome. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities*, 2(3), 220–243
- Dodich A, Cerami C, Canessa N, Crespi C, Iannaccone S, Marccone A, Realmuto S, Lettieri G,
- Perani D, Cappa SF. A novel task assessing intention and emotion attribution: Italian standardization and normative data of the Story-based Empathy Task. *Neurol Sci*. 2015 Oct;36(10):1907-12. doi: 10.1007/s10072-015-2281-3
- Donnai, D., & Karmiloff-Smith, A. (2000). Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype. *American Journal of Medical Genetics*, 97(2), 164–171. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(200022\)97:2<164::AID-AJMG8>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1096-8628(200022)97:2<164::AID-AJMG8>3.0.CO;2-F)
- Dykens EM, Hodapp RM, Ort S, Finucane B, Shapiro LR, Leckman JF. The trajectory of cognitive development in males with fragile X syndrome. *J Am Acad Child Adolesc*

Psychiatry. 1989 May;28(3):422-6. doi: 10.1097/00004583-198905000-00020. PMID: 2786867.

- Dykens, E. M. (2000). Annotation: Psychopathology in children with intellectual disability. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 41(4), 407–417. <https://doi.org/10.1017/S0021963000005667>
- Ewart, A. K., Morris, C. A., Atkinson, D., Jin, W., Sternes, K., Spallone, P., Stock, A. D., Leppert, M., & Keating, M. T. (1993b). Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature genetics*, 5(1), 11–16. <https://doi.org/10.1038/ng0993-11>
- Fanconi, G., Girardet, P., Schlesinger, B., Butler, N., & Black, J. (1952). Chronische Hypercalcämie, kombiniert mit Osteosklerose, Hyperazotämie, Minderwuchs und kongenitalen Missbildungen [Chronic hyperglycemia, combined with osteosclerosis, hyperazotemia, nanism and congenital malformations]. *Helvetica paediatrica acta*, 7(4), 314–349
- Farran, E. K., & Jarrold, C. (2005). Evidence for unusual spatial location coding in Williams syndrome: An explanation for the local bias in visuo-spatial construction tasks? *Brain and Cognition*, 59(2), 159–172. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.05.011>
- Farran, E. K., Jarrold, C., & Gathercole, S. E. (2003). Divided attention, selective attention and drawing: Processing preferences in Williams syndrome are dependent on the task administered. *Neuropsychologia*, 41(6), 676–687. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00219-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00219-1)
- Fenner, M. E., Hewitt, K. E., & Torpy, D. M. (1987). Down's syndrome: intellectual and behavioural functioning during adulthood. *Journal of Intellectual Disability Research*, 31(3), 241–249. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1987.tb01367.x>

- Ferracuti S., Cannoni E., Sacco R., Hufty A.M. (2000). *Contributi per un assessment Neuropsicologico*. Manuale Clinico. Firenze, Giunti Organizzazioni Speciali, ristampa 2007
- Fisch, G. S., Carpenter, N., Howard-Peebles, P. N., Holden, J. J. A., Tarleton, J., Simensen, R., & Nance, W. (2007). Studies of age-correlated features of cognitive-behavioral development in children and adolescents with genetic disorders. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143a(20), 2478–2489. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31915>
- Freedman, L. J., Insel, T. R., & Smith, Y. (2000). Subcortical projections of area 25 (Subgenual cortex) of the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 421(2), 172–188. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(20000529\)421:2<172::AID-CNE4>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(20000529)421:2<172::AID-CNE4>3.0.CO;2-8)
- Friedman, W. F., & Roberts, W. C. (1966). Vitamin D and the supra-aortic stenosis syndrome. The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbit. *Circulation*, 34(1), 77–86. <https://doi.org/10.1161/01.cir.34.1.77>
- Galati, G., Lobel, E., Vallar, G., Berthoz, A., Pizzamiglio, L., & Bihan, D. Le. (2000). The neural basis of egocentric and allocentric coding of space in humans: A functional magnetic resonance study. *Experimental Brain Research*, 133(2), 156–164. <https://doi.org/10.1007/s002210000375>
- Geday, J., Gjedde, A., Boldsen, A. S., & Kupers, R. (2003). Emotional valence modulates activity in the posterior fusiform gyrus and inferior medial prefrontal cortex in social perception. *NeuroImage*, 18(3), 675–684. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)00038-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)00038-1)
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in neurosciences*, 15(1), 20–25. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90344-](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8)

- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (2018). Separate visual pathways for perception and action. *Human Perception: Institutional Performance and Reform in Australia*, 123–128. <https://doi.org/10.4324/9781351156288-16>
- Goseh, A., & Pankau, R. (1997). Personality characteristics and behaviour problems in individuals of different ages with williams syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39(8), 527–533
- Gotts, S. J., Simmons, W. K., Milbury, L. A., Wallace, G. L., Cox, R. W., & Martin, A. (2012). Fractionation of social brain circuits in autism spectrum disorders. *Brain*, 135(9), 2711–2725. <https://doi.org/10.1093/brain/aws160>
- Grattan, L. M., & Eslinger, P. J. (1989). Higher cognition and social behavior: Changes in cognitive flexibility and empathy after cerebral lesions. *Neuropsychology*, 3(3), 175–185. <https://doi.org/10.1037/h0091764>
- Greenberg, F. (1990), Williams syndrome professional symposium. *Am. J. Med. Genet.*, 37: 85-88. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370615>
- Gray, J. M., Fraser, W. L., & Leudar, I. (1983). Recognition of emotion from facial expression in mental handicap. *British Journal of Psychiatry*, 142(6), 566–571. <https://doi.org/10.1192/bjp.142.6.566>
- Graziani, L. de M., Jackowski, A. P., Salvador Rossit, R. A., & Del Cole, C. G. (2017). Evaluation of the influence of clinical symptoms on the quality of life in individuals with Williams-Beuren Syndrome. *Cadernos De Terapia Ocupacional Da Ufscar*, 25(1), 125–135.
- Grelotti, D. J., Gauthier, I., & Schultz, R. T. (2002). Social interest and the development of cortical face specialization: What autism teaches us about face processing. *Developmental Psychobiology*, 40(3), 213–225. <https://doi.org/10.1002/dev.10028>

- Hertzberg, J., Nakisbendi, L., Needleman, H. L., & Pober, B. (1994). Williams syndrome--oral presentation of 45 cases. *Pediatric dentistry*, *16*(4), 262–267
- Hillier, L. D. W., Fulton, R. S., Fulton, L. A., Graves, T. A., Pepin, K. H., Wagner-McPherson, C., Layman, D., Maas, J., Jaeger, S., Walker, R., Wylie, K., Sekhon, M., Becker, M. C., O’Laughlin, M. D., Schaller, M. E., Fewell, G. A., Delehaunty, K. D., Miner, T. L., Nash, W. E., ... Wilson, R. K. (2003). The DNA sequence of human chromosome 7. *Nature*, *424*(6945), 157–164. <https://doi.org/10.1038/nature01782>
- Hoeft, F., Barnea-Goraly, N., Haas, B. W., Golarai, G., Ng, D., Mills, D., Korenberg, J., Bellugi, U., Galaburda, A., & Reiss, A. L. (2007). More is not always better: Increased fractional anisotropy of superior longitudinal fasciculus associated with poor visuospatial abilities in Williams syndrome. *Journal of Neuroscience*, *27*(44), 11960–11965. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3591-07.2007>
- Hudson, K. D., & Farran, E. K. (2013). Facilitating complex shape drawing in Williams syndrome and typical development. *Research in Developmental Disabilities*, *34*(7), 2133–2142. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.04.004>
- Jarrold, C., Hartley, S. J., Phillips, C., & Baddeley, A. D. (2000). Word fluency in williams syndrome: evidence for unusual semantic organisation? *Cognitive Neuropsychiatry*, *5*(4), 293–319. <https://doi.org/10.1080/13546800050199739>
- Jones, K.L., Smith D.W (1975). The Williams elfin facies syndrome. A new perspective. *J Pediatr.*, *86*(5):718-23. doi: 10.1016/s0022-3476(75)80356-8
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S., & Mintun, M. A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, *363*(6430), 623–625. <https://doi.org/10.1038/363623a0>
- Karnath, H. O. (2003). Parietal and occipital lobe contributions to perception of straight ahead orientation. *Journal of Neurology*, *67*(November 1999), 1–12.

- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(3), 861–868.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.861>
- Klatzky, R. L. (1998). *Allocentric and Egocentric Spatial Representations: Definitions, Distinctions, and Interconnections*. September 1997, 1–17. https://doi.org/10.1007/3-540-69342-4_1
- Kogure, D., Matsuda, H., Ohnishi, T., Asada, T., Uno, M., Kunihiro, T., Nakano, S., & Takasaki, M. (2000). Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *41*(7), 1155–1162
- Lancioni, G. E., O'Reilly, M. F., & Basili, G. (1999). Review of strategies for treating sleep problems in persons with severe or profound mental retardation or multiple handicaps. *American Journal of Mental Retardation: Ajmr*, *104*(2), 170–86.
- Lenhoff, H. M., Wang, P. P., Greenberg, F., & Bellugi, U. (1997). Williams syndrome and the brain. *Scientific American*, *277*(6), 68–73.
<https://doi.org/10.1038/scientificamerican1297-68>
- Levitin, D. J. (2005). Musical behavior in a neurogenetic developmental disorder: evidence from Williams Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1060*, 325–334.
<https://doi.org/10.1196/annals.1360.027>
- Li, D. Y., Toland, A. E., Boak, B. B., Atkinson, D. L., Ensing, G. J., Morris, C. A., & Keating, M. T. (1997). Elastin point mutations cause an obstructive vascular disease, supravalvular aortic stenosis. *Human Molecular Genetics*, *6*(7), 1021–1028.
<https://doi.org/10.1093/hmg/6.7.1021>

- Li, H. H., Roy, M., Kuscuoglu, U., Spencer, C. M., Halm, B., Harrison, K. C., Bayle, J. H., Splendore, A., Ding, F., Meltzer, L. A., Wright, E., Paylor, R., Deisseroth, K., & Francke, U. (2009). Induced chromosome deletions cause hypersociability and other features of Williams-Beuren syndrome in mice. *EMBO Molecular Medicine*, *1*(1), 50–65.
<https://doi.org/10.1002/emmm.200900003>
- Martin, A., State, M., Anderson, G. M., Kaye, W. M., Hanchett, J. M., McConaha, C. W., North, W. G., & Leckman, J. F. (1998). Cerebrospinal fluid levels of oxytocin in Prader-Willi syndrome: A preliminary report. *Biological Psychiatry*, *44*(12), 1349–1352.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00190-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00190-5)
- Milner, B., & Penfield, W. (1955). The effect of hippocampal lesions on recent memory. *Transactions of the American Neurological Association*, (80th Meeting), 42–48
- Milner, A. D., & Goodale, M. A. (1993). Visual pathways to perception and action. *Progress in brain research*, *95*, 317–337. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)60379-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)60379-9)
- Milner, A. D., & Goodale, M. A. (2008). Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia*, *46*(3), 774–785. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.005>
- Monaco, M., Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2013). Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society*, *34*(5), 749–754. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1130-x>
- Montemagni, C., Rocca, P., Mucci, A., Galderisi, S., & Maj, M. (2015). Italian version of the “Specific Level of Functioning.” *Journal of Psychopathology*, *21*(3), 287–296.
- Morris, C. A., Thomas, I. T., & Greenberg, F. (1993). Williams syndrome: autosomal dominant inheritance. *American journal of medical genetics*, *47*(4), 478–481.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470409>

- Moss, S., Prosser, H., Ibbotson, B., & Goldberg, D. (1996). Respondent and informant accounts of psychiatric symptoms in a sample of patients with learning disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 40(5), 457–465. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.1996.792792.x>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian Valérie, Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The montreal cognitive assessment, moca: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221>.
- Newschaffer, C. J., Croen, L. A., Daniels, J., Giarelli, E., Grether, J. K., Levy, S. E., Mandell, D. S., Miller, L. A., Pinto-Martin, J., Reaven, J., Reynolds, A. M., Rice, C. E., Schendel, D., & Windham, G. C. (2007). The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual review of public health*, 28, 235–258. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007>
- Ng, R., Bellugi, U., & Fishman, I. (2015). Frontal asymmetry index in williams syndrome: evidence for altered emotional brain circuitry? *Social Neuroscience*, (2015 01 31). <https://doi.org/10.1080/17470919.2015.1005667>
- Novelli, G. & Papagno, Costanza & Capitani, Erminio & Laiacona, Marcella. (1970). Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine: Taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*. 278-296.
- Orsini, A., & Pezzuti, L. (2013). WAIS-IV: contributo alla taratura italiana (16-69 anni). Giunti OS Firenze.
- Osborne, L. R., Soder, S., Shi, X. M., Poher, B., Costa, T., Scherer, S. W., & Tsui, C. (1997). Hemizygous deletion of the syntaxin 1A gene in individuals with Williams syndrome [1]. *American Journal of Human Genetics*, 61(2), 449–452. <https://doi.org/10.1086/514850>

- Osborne, L. R., Martindale, D., Scherer, S. W., Shi, X. M., Huizenga, J., Heng, H. H. Q., Costa, T., Pober, B., Lew, L., Brinkman, J., Rommens, J., Koop, B., & Tsui, L. C. (1996). Identification of genes from a 500-kb region at 7q11.23 that is commonly deleted in Williams syndrome patients. *Genomics*, *36*(2), 328–336.
<https://doi.org/10.1006/geno.1996.0469>
- Parfsch, C. J., Dreyer, G., Gosch, A., Winter, M., Schneppenheim, R., Wessel, A., & Pankau, R. (1999). Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *Journal of Pediatrics*, *134*(1), 82–89.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70376-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70376-8)
- Paul, B. M., Stiles, J., Passarotti, A., Bavar, N., & Bellugi, U. (2002). Face and place processing in Williams syndrome: Evidence for a dorsal-ventral dissociation. *NeuroReport*, *13*(9), 1115–1119. <https://doi.org/10.1097/00001756-200207020-00009>
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, *362*(6418), 342–345.
<https://doi.org/10.1038/362342a0>
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Egan, M. F., Mattay, V. S., Hariri, A. R., & Weinberger, D. R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, *8*(6), 828–834.
<https://doi.org/10.1038/nn1463>
- Pober, B. R., Lacro, R. V., Rice, C., Mandell, V., & Teele, R. L. (1993). Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome. *American journal of medical genetics*, *46*(3), 271–274. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320460306>
- Raymond, J. E., Shapiro, K. L., & Arnell, K. M. (1992). Temporary suppression of visual processing in an RSVP task: An attentional blink? *Journal of Experimental Psychology*:

- Human Perception and Performance, . doi:10.1037/0096-1523.18.3.849. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 18(3), 849–860.
- Rescher, N. (2017). Pragmatism: The restoration of its scientific roots. *Pragmatism: The Restoration of Its Scientific Roots*, 684, 1–313. <https://doi.org/10.4324/9781315127217>
 - Rousseaux, M., Honoré, J., Vuilleumier, P., & Saj, A. (2013). Neuroanatomy of space, body, and posture perception in patients with right hemisphere stroke. *Neurology*, 81(15), 1291–1297. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a823a7>
 - Saj, A., Cojan, Y., Musel, B., Honoré, J., Borel, L., & Vuilleumier, P. (2014). Functional neuro-anatomy of egocentric versus allocentric space representation. *Neurophysiologie Clinique*, 44(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2013.10.135>
 - Scerif, G., Cornish, K., Wilding, J., Driver, J., & Karmiloff-Smith, A. (2004). Visual search in typically developing toddlers and toddlers with Fragile X or Williams syndrome. *Developmental Science*, 7(1), 116–130. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2004.00327.x>
 - Schneider, L. C., & Struening, E. L. (1983). Slof: a behavioral rating scale for assessing the mentally ill. *Social Work Research & Abstracts*, 19(3), 9–21.
 - Selicorni, A., Fratoni, A., Pavesi, M. A., Bottigelli, M., Arnaboldi, E., & Milani, D. (2006). Thyroid anomalies in Williams syndrome: Investigation of 95 patients. *American Journal of Medical Genetics*, 140 A(10), 1098–1101. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31210>
 - Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 298(1089), 199–209.
 - Siciliano, M., Chiorri, C., Battini, V., Sant’Elia, V., Altieri, M., Trojano, L., & Santangelo, G. (2019). Regression-based normative data and equivalent scores for Trail Making Test (TMT): an updated Italian normative study. *Neurological Sciences*, 40(3), 469–477. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3673-y>

- Simon, O., Mangin, J. F., Cohen, L., Le Bihan, D., & Dehaene, S. (2002). Topographical layout of hand, eye, calculation, and language-related areas in the human parietal lobe. *Neuron*, 33(3), 475–487. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00575-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00575-5)
- Spinnler H., Iagnoni G. (Eds) (1987). *Standardizzazione e Taratura Italiana di Test Neuropsicologici*. The Italian Journal of Neurological Sciences, 6(8)47-50
- Sparrow, S., Balla, D. and Cicchetti, D. (1984) The Vineland Adaptive Behavior Scales. *American Guidance Service, Circle Pine*
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual review of neuroscience*, 27, 279–306. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130>
- Tager-Flusberg, H., Plesa-Skwerer, D., Faja, S., & Joseph, R. M. (2003). People with Williams syndrome process faces holistically. *Cognition*, 89(1), 11–24. [https://doi.org/10.1016/S0010-0277\(03\)00049-0](https://doi.org/10.1016/S0010-0277(03)00049-0)
- Thaler, L., & Todd, J. T. (2009). The use of head/eye-centered, hand-centered and allocentric representations for visually guided hand movements and perceptual judgments. *Neuropsychologia*, 47(5), 1227–1244. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.12.039>
- The Jamovi Project (2021). Jamovi (Version 2.2.5) [Computer Software]. Retrieved From <http://www.jamovi.org>
- Tomc, S.A., Williamson, N.K. and Pauli, R.M. (1990), Temperament in Williams syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 36: 345-352. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320360321>
- Udwin, O., Davies, M. and Hoslyn, P. (1996). A longitudinal study of cognitive abilities and educational attainment in Williams syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 38: 1020-1029. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1996.tb15062.x>

- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In D. J. Ingle, M. A. Goodale, & R. J. W. Mansfield (Eds.), *Analysis of visual behavior* (pp. 549-586). Cambridge: MIT Press
- Valgimigli, S., Padovani, R., Budriesi, C., Leone, M. E., Lugli, D., & Nichelli, E. P. (2010). Test Di Stroop : Dati Normativi Italiani Di Una Versione Cartacea Per L ' Uso Clinico. *Giornale Italiano Di Psicologia*, XXXVII, 945–954. <https://doi.org/10.1421/33435>
- Ventre, J., Flandrin, J. M., & Jeannerod, M. (1984). In search for the egocentric reference. A neurophysiological hypothesis. *Neuropsychologia*, 22(6), 797–806. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(84\)90104-0](https://doi.org/10.1016/0028-3932(84)90104-0)
- Wang, Y. K., Samos, C. H., Peoples, R., Pérez-Jurado, L. A., Nusse, R., & Francke, U. (1997). A novel human homologue of the *Drosophila* frizzled wnt receptor gene binds wingless protein and is in the Williams syndrome deletion at 7q11.23. *Human Molecular Genetics*, 6(3), 465–472. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.3.465>
- Wechsler, D. (1945) A Standardized Memory Scale for Clinical Use, *The Journal of Psychology*, 19:1, 87-95, <https://doi.org/10.1080/00223980.1945.9917223>
- Wechsler, D. (2008). Wechsler Adult Intelligence Scale--Fourth Edition (WAIS-IV), *APA PsycTests*, <https://doi.org/10.1037/t15169-000>
- Willner, P., Bailey, R., Parry, R., & Dymond, S. (2010). Evaluation of the ability of people with intellectual disabilities to “weigh up” information in two tests of financial reasoning. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(4), 380–391. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01260.x>
- Xie, C. hong, Zhao, Z. yan, Yang, J. bin, Qin, Y. feng, Shao, J., & Gong, F. qi. (2007). Cardiovascular manifestations in 40 patients with Williams syndrome. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi [Chinese Journal of Cardiovascular Diseases]*, 35(10), 904–907.

- Yamasaki, H., Labar, K. S., & McCarthy, G. (2013). Dissociable Prefrontal Brain Systems for Attention and Emotion. *Social Neuroscience: Key Readings*, 99(17), 43–52.
<https://doi.org/10.4324/9780203496190>
- Yonelinas, A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, 46(3), 441–517.
<https://doi.org/10.1006/jmla.2002.2864>
- Yonelinas, A. P., Otten, L. J., Shaw, R. N., & Rugg, M. D. (2005). Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *Journal of Neuroscience*, 25(11), 3002–3008. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5295-04.2005>