



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di PSICOLOGIA

**Corso di laurea Magistrale in PSICOLOGIA DELLO
SVILUPPO E DELL'EDUCAZIONE**

Tesi di laurea Magistrale

**“La percezione del tempo in bambini e
bambine con Sindrome dell’X Fragile:
uno studio pilota”**

“The perception of time in boys and girls with Fragile X Syndrome: a pilot study”

Relatrice

Prof.ssa Di Giorgio Elisa

Correlatrice

Prof.ssa Mioni Giovanna

Laureando: Bisello Andrea

Matricola: 2083214

Anno Accademico 2024/2025

Indice

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: LA SINDROME X FRAGILE.....	5
1.1 A prova della complessità della sindrome, esistono anche condizioni definite di mosaicism.....	6
1.2 Aspetti cognitivi della FXS	6
1.3 FXS e deficit linguistici.....	8
1.4 FXS e cambiamenti nel funzionamento cognitivo e comportamentale durante lo sviluppo	9
1.5 Disturbi associati alla FXS	11
CAPITOLO 2: PERCEZIONE DEL TEMPO E SVILUPPO NEUROTIPICO E ATIPICO	13
2.1 Sviluppo della percezione del tempo.....	16
2.2 Foreperiod ed effetto foreperiod (FP)	20
2.3 Percezione del ritmo sonoro e visivo	25
Sommario	30
CAPITOLO 3: LA RICERCA	31
3.1 Introduzione.....	31
3.2 Metodo	32
3.2.1 Partecipanti	32
3.2.2 Materiali	33
3.2.3 Procedura.....	36
3.3 Risultati	38
3.3.1 Time perception tasks.....	38
3.3.2 Correlazioni	42
3.4 Discussione.....	43
Conclusioni	46
Riferimenti bibliografici	49

INTRODUZIONE

La presente tesi si propone come uno studio pilota esplorativo volto ad indagare il funzionamento dei meccanismi che regolano le abilità di percezione temporale in una sindrome rara quale la sindrome X Fragile (FXS).

Stando alle nostre conoscenze, fino a questo momento non vi sono state contribuzioni, da parte della letteratura, alla comprensione della relazione tra la FXS e l'efficienza delle competenze necessarie a garantire un'adeguata time perception. Questo sarà dunque il primo lavoro a focalizzarsi sull'argomento.

Prese singolarmente, la FXS e la percezione del tempo sono state oggetto di approfondite ricerche. Grazie a queste ultime, sappiamo che questa sindrome presenta numerosi deficit in quelle aree (ad esempio, attenzione, memoria di lavoro, inibizione, controllo motorio e linguaggio) che sono state dimostrate essere i capisaldi di una performance di qualità in vari compiti di time perception.

Tenuto conto di ciò, ci siamo chiesti se – e, in caso di risposta affermativa, quanto – i deficit sopramenzionati potessero inficiare il rendimento di bambini con FXS in questo tipo di tasks. Il senso di questo progetto di ricerca risiede nel provare a stabilire se, nonostante le loro carenze, le abilità cognitive, motorie e linguistiche di questi soggetti siano abbastanza efficienti da permettere loro, nel caso specifico, di padroneggiare compiti di giudizio temporale implicito, riuscendo in un'elaborazione automatica del tempo volta all'anticipazione di stimoli imminenti.

Il nostro studio verrà descritto e analizzato nel dettaglio all'interno del terzo e ultimo capitolo della presente tesi. Prima di ciò, ci è sembrato utile, se non necessario, tracciare una panoramica della FXS e della percezione temporale. Il Capitolo 1 è dedicato all'origine, alla sintomatologia, alle traiettorie di sviluppo e ai disturbi associati alla sindrome X Fragile. Il Capitolo 2 si propone invece di tracciare una panoramica dello sviluppo, in soggetti normotipici, della capacità di time perception e della sua fondamentale relazione con le facoltà attentive, motorie e linguistiche, di fare chiarezza sulla distinzione tra giudizio temporale esplicito e implicito e di analizzare l'effetto foreperiod e la

percezione ritmica, entrambi alla base dei tasks da noi utilizzati in questo studio, sia in soggetti normotipici sia in soggetti con ansia e disordini del neurosviluppo (ADHD, ASD e dislessia), che si presentano spesso in comorbidità con la FXS.

CAPITOLO 1: LA SINDROME X FRAGILE

La sindrome dell'X Fragile (FXS) è la principale causa ereditaria di disabilità intellettiva ed è associata a una serie di deficit sociali, comportamentali e cognitivi. La FXS è causata dalla ipermetilazione del gene Fragile X messenger ribonucleoprotein (FMR1), situato sul cromosoma X. La clonazione del gene FMR1 ha infatti rivelato che il sito fragile del cromosoma X contiene una ripetizione CGG nella regione 5'-non tradotta (UTR) del gene. Questa ripetizione trinucleotidica CGG è instabile, e pertanto la lunghezza della ripetizione è variabile (polimorfica) nella popolazione normale, variando da 6 a 55 ripetizioni. La ripetizione può diventare instabile in seguito a trasmissione materna, con conseguente espansione della ripetizione nella generazione successiva. Quando la ripetizione si espande e varia da 55 a 200, gli individui sono considerati portatori di premutazione (PM). Nei pazienti con FXS, la ripetizione CGG si è espansa oltre le 200 unità (FM) (Yu et al., 1991; Oberlé et al., 1991). Solitamente, una mutazione completa (FM) provoca l'ipermetilazione del sito CpG nella regione promotrice del gene FMR1 (Bell et al., 1991). L'ipermetilazione della regione promotrice del gene FMR1 provoca il silenziamento trascrizionale, che porta al silenziamento o alla riduzione dell'espressione della proteina FMRP, essenziale per lo sviluppo neurale tipico. La riduzione o l'assenza di FMRP è stata associata alle caratteristiche cliniche (vale a dire limitazioni del funzionamento cognitivo, comportamentale e sociale) della FXS.

Poiché la mutazione è localizzata sul cromosoma X, i maschi sono solitamente colpiti in misura maggiore, con una prevalenza di circa 1 su 4000 rispetto a 1 su 8000 nelle femmine. I maschi presentano inoltre anche sintomi più gravi, poiché le femmine possiedono un secondo cromosoma X che può compensare parzialmente la mutazione.

Le caratteristiche della sindrome dell'X fragile includono macroorchidismo, viso allungato, orecchie grandi, mascella prominente, circonferenza cranica aumentata e prollasso della valvola mitrale (Hagerman, 2002).

Si rende tuttavia necessario sottolineare che, sebbene la FXS sia il disturbo più noto causato da una mutazione del gene FMR1, esiste anche uno spettro di disturbi associati alla premutazione del gene

FMR1. I soggetti con la mutazione completa sono suscettibili a ritardo dello sviluppo globale, difficoltà di apprendimento e deficit sociali e comportamentali. Gli individui con premutazione, in particolar modo gli uomini, sono a rischio di sviluppare la sindrome da tremore/atassia associata all'X fragile (FXTAS), mentre le donne con premutazione hanno una maggiore probabilità di sviluppare un'insufficienza ovarica primaria associata all'X fragile (FXPOI) prima dei 40 anni.

1.1 A prova della complessità della sindrome, esistono anche condizioni definite di mosaicism

Il mosaicism può riferirsi a una condizione presente in individui che esprimono sia cellule con mutazione completa che cellule con premutazione (dimensional mosaicism) o individui che hanno la mutazione completa ma nei quali solo una parte degli alleli con mutazione completa è metilata (methylation mosaicism).

La presenza di uno dei due tipi (o di entrambi) di mosaicism può offuscare i confini tra i fenotipi della premutazione e della mutazione completa. Gli individui con methylation mosaicism producono più FMRP rispetto agli individui con alleli di mutazione completamente metilati (Loesch et al., 2004); anche gli individui con dimensional mosaicism producono probabilmente più FMRP rispetto agli individui senza mosaicism. Livelli aumentati di FMRP nella FXS sono associati a minori sintomi clinici e sono direttamente correlati al QI; pertanto, gli individui con mosaicism tendono ad essere ad alto funzionamento (Pretto et al., 2014).

1.2 Aspetti cognitivi della FXS

In genere, i maschi con FXS mostrano un modello cognitivo distinto, con debolezze nella coordinazione visuo-motoria, nella memoria spaziale e nelle capacità aritmetiche. I punti di forza sono l'etichettatura verbale e la comprensione (Freund e Reiss, 1991). Nelle femmine con la mutazione completa, circa il 25% ha un QI inferiore a 70, ma un ulteriore 50% presenta un QI borderline o significative difficoltà di apprendimento, inclusi deficit delle funzioni esecutive, che

correlano con i livelli complessivi di FMRP e il rapporto di attivazione (de Vries et al., 1996; Loesch et al., 2003; Cornish et al., 2008). Le debolezze accademiche dei ragazzi con FXS includono deficit nell'elaborazione visiva spaziale, nelle capacità di scrittura e in matematica (Roberts et al., 2005).

I ricercatori hanno identificato un calo del punteggio di QI con l'aumentare dell'età nella popolazione con FXS. Il calo del QI è stato osservato nei partecipanti con FXS rispetto a quelli con altre condizioni genetiche o dello sviluppo, nonché a controlli tipici di età mentale corrispondente. Tuttavia, il calo del QI non è stato osservato nelle femmine con FXS rispetto ai controlli non affetti da FXS. Fisch et al. hanno condotto uno studio longitudinale su bambini con funzioni cognitive e adattive affetti da mutazione completa del gene FMR1, sindrome di Williams-Beuren e neurofibromatosi di tipo 1, concentrandosi sugli effetti di genere. La Stanford-Binet, quarta edizione (SB-IV) e la Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) sono state somministrate due volte nell'arco di due anni a bambini di età compresa tra 4 e 16 anni. È stato riportato un calo significativo dei punteggi del QI nei bambini con FXS, con un calo maggiore nei maschi rispetto ai bambini con altre patologie genetiche. Uno studio longitudinale sul funzionamento cognitivo in bambini e adolescenti con FXS e in quelli con autismo ha rivelato un calo del QI in entrambi i gruppi. In linea con i risultati precedenti, il calo del QI è stato più significativo nei maschi con FXS.

Tuttavia, nonostante bambini e adolescenti affetti da FXS presentino un declino cognitivo, risultati successivi suggeriscono che andamenti inferiori del punteggio di QI negli individui con FXS non sono indicativi di regressione cognitiva. Per ciò che concerne le funzioni esecutive, infine, i deficit nell'area dell'inibizione si sovrappongono alle caratteristiche cliniche associate al fenotipo FXS, come iperattività e impulsività. Sono stati riscontrati deficit anche nelle aree della memoria di lavoro e dello shifting. Bennetto et al. hanno condotto due studi sulle funzioni esecutive in donne con FXS. Nel primo studio, donne con FXS di età compresa tra 18 e 45 anni sono state confrontate con portatrici di premutazione e donne non affette cresciute in famiglie con FXS. I risultati dell'analisi di covarianza (ANCOVA) hanno indicato che le donne con la mutazione completa mostravano prestazioni significativamente inferiori nei compiti di funzioni esecutive rispetto ai gruppi di premutazione e di

controllo. I deficit nelle funzioni esecutive sono stati mantenuti in uno studio di follow-up con coetanei di pari età e QI. I risultati hanno fornito evidenza di debolezze nelle funzioni esecutive nelle donne con la mutazione completa. Hooper et al. (2008) hanno studiato le funzioni esecutive in giovani maschi con FXS di età compresa tra 7 e 13 anni, confrontandole con quelle di coetanei con le stesse capacità mentali. I ragazzi con FXS hanno ottenuto risultati significativamente inferiori in compiti relativi a inibizione, memoria di lavoro, flessibilità cognitiva, set-shifting e pianificazione.

1.3 FXS e deficit linguistici

Lo sviluppo del linguaggio è strettamente correlato alle capacità intellettive e alla presenza di autismo e include distinte anomalie del linguaggio: linguaggio ritardato e distorto, perseverazione, ecolalia ritardata e linguaggio confuso (Roberts et al., 2001; Abbeduto et al., 2003). La maggior parte dei maschi con FXS presenta disturbi del linguaggio e della parola, come linguaggio tangenziale, linguaggio perseverante e ripetitivo ed ecolalia ritardata (Sudhalter et al., 1990; Sudhalter et al., 1991; Sudhalter et al., 1992; Sudhalter e Belser, 2001; Cornish et al., 2004).

Un fattore che potrebbe svolgere un ruolo importante nella riduzione dell'intelligibilità del parlato è la comune riscontro, tra i ragazzi con FXS, di ipotonia generalizzata che coinvolge anche la muscolatura oro-facciale (Hagerman, 1996). Molti maschi presentano anche disfluenze linguistiche che sembrano aumentare con l'aumentare dell'ansia (Newell, Sanborn e Hagerman, 1983).

I maschi affetti da FXS dimostrano inoltre capacità linguistiche ricettive ben al di sotto delle aspettative relative all'età cronologica (Madison et al., 1986; Paul et al., 1987; Sudhalter et al., 1992). Roberts et al. (2007) hanno mostrato che questi soggetti hanno difficoltà nel comprendere frasi complesse e nel seguire istruzioni che richiedono una sequenza di azioni. La compromissione della memoria a breve termine e delle capacità attentive complica ulteriormente la comprensione del linguaggio, portando a significative difficoltà nella comunicazione quotidiana (Pierpont et al., 2011). Questo aspetto è particolarmente evidente nelle situazioni che richiedono un rapido processamento delle informazioni verbali, dove i soggetti con FXS mostrano una notevole lentezza e difficoltà.

In termini di grammatica recettiva, alcuni studi su soggetti maschi affetti da FXS hanno suggerito che il livello di grammatica recettiva è coerente con la capacità cognitiva non verbale (Abbeduto et al., 2003; Paul et al., 1987), mentre altri studi (ad esempio, Oakes et al., 2013; Price et al., 2007; Roberts et al., 2001) hanno riscontrato livelli di grammatica recettiva inferiori all'età media.

Esistono infine prove considerevoli che lo sviluppo pragmatico della maggior parte dei maschi e di molte femmine con FXS sia ritardato rispetto alle aspettative di età cronologica (Murphy & Abbeduto, 2003). Ad esempio, misure riassuntive delle competenze pragmatiche, come il punteggio del Dominio di Comunicazione delle Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS), indicano un livello di competenza più vicino all'età media rispetto alle aspettative di età cronologica per i maschi con FXS (Dykens et al., 1987). Inoltre, i punteggi del Dominio di Comunicazione delle VABS e di altre misure riassuntive simili sono più lacunosi rispetto ai punteggi di altri domini di competenze adattive, il che suggerisce che la pragmatica sia un'area di relativa debolezza (Bailey et al., 1998; Dykens et al., 1987; Fisch et al., 1991). Secondo Sudhalter et al. (1990), i soggetti con FXS hanno difficoltà a interpretare e rispondere correttamente ai segnali sociali, come le espressioni facciali o il tono di voce. La conversazione con questi soggetti è spesso marcata da problemi di coerenza e continuità, con frequenti cambiamenti di argomento e ripetizioni inutili.

1.4 FXS e cambiamenti nel funzionamento cognitivo e comportamentale durante lo sviluppo

L'infanzia rappresenta un periodo critico per l'identificazione delle prime manifestazioni della FXS. Diversi dati hanno dimostrato che il deficit cognitivo della FXS è un controllo attentivo inefficiente (Cornish et al., 2012, 2013) che porta a problemi nell'elaborazione del linguaggio, nella risoluzione dei problemi e nella memoria di lavoro; da un punto di vista comportamentale, si osservano marcata iperattività, impulsività e, più in generale, una mancanza di controllo inibitorio sulle risposte automatiche (Cornish et al., 2004a,b). Questi deficit attentivi sembrano aumentare l'espressione comportamentale di altri aspetti tipici della FXS, come l'ipereccitazione e l'ansia sociale che

compromettono ulteriormente l'efficienza cognitiva attraverso processi di feedback maladattati (Cornish et al., 2004a, 2007a).

In uno studio prospettico longitudinale triennale, Cornish et al. (2012) hanno valutato i processi attentivi di base e il loro impatto sulle traiettorie di sviluppo in bambini (di 8 anni al momento dell'inizio dello studio) con FXS. I risultati hanno confermato la presenza di deficit attentivi e hanno anche mostrato che questi difetti miglioravano nel tempo, che l'intelligenza non verbale diminuiva e che le difficoltà comportamentali si mantenevano stabili per tutto il corso dei 3 anni. In un altro studio longitudinale della durata dei 6 anni, condotto con bambini di 9 anni all'inizio dello stesso, Frolli et al. (2015) hanno ottenuto risultati simili; essi, inoltre, hanno anche trovato che livelli in partenza elevati di iperattività/mancanza di attenzione miglioravano significativamente nel corso degli anni.

In uno studio condotto su individui con FXS di età compresa tra 2 e 26 anni per un periodo di 6 anni, Hustyi et al. (2014) hanno riscontrato una diminuzione in diversi domini di problemi comportamentali, tra cui iperattività, linguaggio inappropriato e isolamento sociale. Analogamente, Usher et al. (2020) hanno seguito adolescenti e adulti con FXS per un periodo di quasi 10 anni e hanno osservato che i problemi comportamentali si attenuavano con l'avanzare dell'età. In un esame longitudinale delle capacità adattive in un ampio campione di bambini e adolescenti con FXS di età compresa tra 2 e 18 anni, Klaiman et al. (2014) hanno osservato un aumento delle capacità adattive durante l'adolescenza. Inoltre, in uno studio condotto per esaminare le traiettorie di specifici domini di problemi comportamentali (ad esempio, problemi di attenzione, depressione/ansia e comportamento aggressivo) dai 6 ai 18 anni in un campione di bambini con FXS, DaWalt et al. (2021) hanno trovato che i problemi di attenzione e i comportamenti aggressivi diminuivano costantemente durante l'adolescenza, mentre il comportamento ansioso/depresso dimostrava una relativa stabilità nello stesso periodo.

Per quanto riguarda la transizione all'età adulta, essa rappresenta una fase particolarmente critica per i soggetti con FXS. Molti di questi individui non riescono a raggiungere l'indipendenza e necessitano

di un supporto continuo per la gestione delle attività quotidiane (Hartley et al., 2011). I problemi comportamentali, come l'ansia e l'iperattività, possono continuare a rappresentare un ostacolo significativo all'integrazione sociale e lavorativa.

1.5 Disturbi associati alla FXS

Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è uno dei disturbi in comorbilità più comuni nella FXS. Infatti, approssimativamente il 70-80% dei maschi con FXS hanno una diagnosi di ADHD, e la maggior parte presenta iperattività combinata con difficoltà di attenzione (Hagerman, 1996). Ciò non stupisce affatto, poiché il quadro clinico della sindrome di X fragile si sovrappone fortemente alla sintomatologia dell'ADHD, la quale può aggravare le difficoltà già presenti nel contesto scolastico e sociale.

Anche l'ansia è una comorbilità frequente nella FXS, con un'alta prevalenza di ansia sociale, fobie specifiche e disturbo d'ansia generalizzato (Cordeiro et al., 2011). Cordeiro et al. (2011) hanno riportato che l'86,2% degli uomini con FXS soddisfaceva i criteri per un disturbo d'ansia in un'intervista basata sui criteri del DSM-IV. La fobia specifica e la fobia sociale sono stati i disturbi maggiormente segnalati (rispettivamente, 64,9% e 60,3%), seguiti dal mutismo selettivo. I dati complessivi sull'ansia riportati da Cordeiro et al. (2011) sono simili a quelli riportati da Bailey et al. (2008), in cui i resoconti dei genitori dimostravano che il 70% dei maschi con FXS aveva ricevuto una diagnosi formale di ansia o era in trattamento per i sintomi dell'ansia.

Una delle comorbilità più rilevanti e studiate nella sindrome dell'X fragile, infine, è la sovrapposizione con il disturbo dello spettro autistico (ASD). L'ASD è una delle anomalie comportamentali più gravi osservate nella FXS, con tassi di prevalenza che vanno dal 15% al 47% (Hagerman et al., 1986; Bregman et al., 1987; Dykens e Volkmar, 1997; Bailey et al., 1998, 2001; Feinstein e Reiss, 1998; Rogers et al., 2001) e dal 25% al 52% nei maschi in studi più recenti

(Kaufmann et al., 2004; Philofsky et al., 2004; Hatton et al., 2006; Clifford et al., 2007; García-Nonell et al., 2008; Hall et al., 2008), a seconda dei criteri e dei metodi utilizzati per la diagnosi. È importante sottolineare che fino al 90% dei maschi con FXS mostra una qualche forma di comportamento atipico caratteristico dell'ASD. Ciò include interazioni sociali atipiche (ad esempio, contatto visivo evitante, isolamento sociale, ansia sociale), nonché comportamenti ripetitivi o stereotipati (ad esempio, perseverazione, sbattere le mani, autolesionismo) (Merenstein et al., 1996; Bailey et al., 1998; Hatton et al., 1999; Hagerman, 2002; Kau et al., 2004; Kaufmann et al., 2004; Budimirovic et al., 2006; Hall et al., 2008). Va sottolineato che le persone con FXS+ASD tendono a presentare un profilo clinico più severo rispetto a coloro che hanno solo FXS, con maggiori difficoltà cognitive e comportamentali (Hall et al., 2010).

CAPITOLO 2: PERCEZIONE DEL TEMPO E SVILUPPO NEUROTIPICO E ATIPICO

La percezione del tempo è una funzione cognitiva fondamentale che consente agli individui di organizzare e strutturare l'esperienza soggettiva degli eventi nel tempo. Essa rappresenta un dominio complesso che coinvolge una molteplicità di processi cognitivi, tra cui l'attenzione, la memoria, la motivazione e il controllo esecutivo. La capacità di stimare, monitorare e anticipare intervalli temporali è alla base di attività quotidiane come la pianificazione, la sincronizzazione motoria e la gestione delle aspettative temporali.

Strutture temporali ricorrenti consentono una preparazione proattiva e temporalmente selettiva per eventi rilevanti previsti. Il campo dell'attenzione selettiva ha scoperto molti meccanismi attraverso i quali il cervello anticipa e seleziona eventi rilevanti per guidare la percezione e l'azione adattive – ad esempio, il filtraggio di input sensoriali concorrenti, la sovraregolazione delle frequenze di attivazione e la sincronizzazione inter-areale. Al centro della maggior parte di questi meccanismi c'è la modulazione dell'attività neuronale e della comunicazione neuronale sulla base delle proprietà del campo recettivo (RF), che porta alla prioritizzazione degli elementi che si verificano nella posizione pertinente o che contengono una caratteristica rilevante (Reynolds e Chelazzi, 2004; Cohen e Maunsell, 2014; Fries, 2015). Poiché l'attenzione è, per definizione, un processo dinamico, è necessario aggiungere il tempo per comprenderla appieno. Un primo importante passo avanti è stato il riconoscimento che molti tipi di struttura temporale prevedibile supportano l'attenzione. Un'osservazione interessante è che, piuttosto che agire isolatamente, le aspettative temporali spesso accompagnano le aspettative su altri attributi identificativi degli eventi previsti, potenziandone notevolmente gli effetti. È inoltre importante sottolineare che gli effetti delle aspettative temporali non si limitano ai tipici esperimenti di laboratorio sull'attenzione, ma influenzano anche la nostra percezione di flussi complessi di informazioni e di molti altri aspetti fondamentali della cognizione, come l'apprendimento e la memoria.

Un'ulteriore conferma della stretta relazione esistente tra meccanismi attentivi e strutture temporali viene dai numerosi studi di time perception condotti con bambini affetti da ADHD. Una meta-analisi condotta su 27 studi di questo tipo condotta da Zheng et al. (2020) ha rilevato che gli individui con ADHD spostano costantemente il loro focus di attenzione e cercano oggetti ed eventi più stimolanti nell'ambiente circostante, registrando quindi più impulsi attentivi e di conseguenza percependo il tempo come più lungo. Effettivamente, la mancanza di attenzione sostenuta agli intervalli temporali potrebbe aver contribuito alle scarse prestazioni degli individui con ADHD nei compiti di percezione del tempo (Noreika et al., 2013). Ad esempio, è stato dimostrato che una minore attenzione nei bambini con diagnosi di ADHD è correlata alle loro scarse prestazioni nei compiti di discriminazione temporale, a differenza dei bambini con sviluppo tipico (Rubia et al., 2007).

L'elaborazione temporale si rivela anche essenziale anche per lo sviluppo linguistico, specialmente per quanto riguarda il ritmo del discorso. Il ritmo del discorso è un fenomeno molto complesso. Il ritmo non è sinonimo di regolarità perché qualsiasi schema temporale, anche casuale, può essere considerato ritmico purché non impedisca il raggruppamento percettivo (Repp, 2000). Fraisse (1982) ha osservato che esiste ritmo se possiamo fare previsioni sulla base di ciò che viene percepito. In altre parole, le previsioni riguardanti eventi futuri, basate su eventi passati, sono considerate inerenti al concetto di ritmo (Martin, 1972). Questa linea di pensiero sposta la prospettiva del ritmo e del tempo da un livello descrittivo a interpretazioni psicologiche e funzionali della variazione ritmica, inclusa una valutazione neurofunzionale del ritmo e della previsione nell'elaborazione del linguaggio. In generale, la capacità di formulare previsioni basate su caratteristiche ritmiche è altrettanto importante sia per la produzione che per la percezione del linguaggio. Ha il potenziale di consentire a un individuo di anticipare cosa accadrà e quando accadrà, e di adattare il proprio comportamento non solo in modo appropriato, ma anche in modo anticipatorio. I meccanismi predittivi possono basarsi su conoscenze pregresse e informazioni coerenti sul tipo o sulla forma degli eventi linguistici (ovvero sulla struttura formale degli eventi) e/o su conoscenze pregresse e informazioni coerenti sulla loro

disposizione temporale (ovvero sulla struttura temporale degli eventi). Naturalmente, questi processi dovrebbero procedere di pari passo per ottenere un'elaborazione linguistica efficace.

Nei primi anni di vita, la capacità di discriminare il ritmo e la durata dei suoni è correlata a competenze di decodifica fonologica e comprensione verbale. Goswami (2011), nel suo “temporal sampling framework” (TSF), evidenzia come, nei bambini affetti da dislessia evolutiva, vi siano prove di un'alterazione nella capacità di processamento del ritmo, alterazione che può condurre a deficit nell'acquisizione delle competenze linguistiche. Anche le abilità motorie, infine, sono profondamente influenzate dalla percezione del tempo. La percezione del tempo e la coordinazione motoria condividono infatti lo stesso sistema neurale sottostante, che è la rete fronto-striato-cerebellare prevalentemente dell'emisfero destro (Smith et al., 2003).

La stretta relazione tra abilità motorie e percezione del tempo può essere evinta soprattutto nell'ambito dei disordini del neurosviluppo, come il disturbo dello sviluppo della coordinazione motoria (DCD). Sono state infatti proposte diverse ipotesi facenti riferimento a carenze nei processi riguardanti la time perception per spiegare le differenze di prestazione motoria ad esso associate. La più importante è l'ipotesi del deficit di modellazione interna (Adams et al., 2014; Wilson et al., 2012), che suggerisce che le difficoltà di apprendimento motorio osservate nei bambini con DCD derivino da una carenza nella generazione o implementazione di modelli predittivi di azione (forward modelling), come la correzione delle azioni in tempo reale (Wolpert, 1995; Miall e Wolpert, 1996). In altre parole, la temporizzazione predittiva consente di rilevare gli errori e correggere il movimento in corso in situazioni in cui il feedback effettivo e quello previsto non corrispondono. Considerando che il feedback degli errori sensoriali gioca un ruolo importante nello sviluppo dei modelli interni (Shadmehr et al., 2010), non sorprende che le difficoltà nella temporizzazione sensomotoria – soprattutto nei compiti ritmici come il tapping – siano una delle caratteristiche principali del DCD. Infatti, studi precedenti hanno dimostrato che i bambini con DCD sono meno accurati e più variabili nel sincronizzare il loro movimento con un segnale esterno rispetto ai controlli con sviluppo tipico, indipendentemente dalla modalità degli stimoli (Blais et al., 2021; Volman e Geuze, 1998; Whitall et

al., 2008). Tuttavia, dato che l'integrazione degli input sensoriali è un prerequisito per una prestazione sensomotoria sincronizzata, le difficoltà osservate possono derivare anche da difficoltà percettive o di integrazione percettivo-motoria. Pertanto, una nuova ipotesi sulla temporizzazione uditivo-percettiva è stata postulata da Trainor et al. (2018), i quali suggeriscono che i deficit nella temporizzazione uditivo-percettiva potrebbero essere centrali anche nella DCD. Inoltre, le capacità di temporizzazione uditivo-percettivo sono compromesse nei disturbi del neurosviluppo associati alla DCD, tra cui l'ADHD, la dislessia e l'ASD (Arnett et al., 2018; O'Connor, 2012; Goswami, 2011; Noreika et al., 2013). Pertanto, un deficit condiviso nel tempismo percettivo può spiegare il profilo sovrapposto delle difficoltà motorie in questi fenotipi neuroevolutivi relativamente distinti (Lense et al., 2021).

2.1 Sviluppo della percezione del tempo

Fin dal momento della nascita, i neonati sperimentano la struttura temporale dinamica di un'ampia varietà di eventi e azioni. Utilizzando una varietà di paradigmi, i ricercatori sono stati in grado di dimostrare che i neonati sono in grado di apprendere gli intervalli temporali tra due eventi, nonché le durate associate agli eventi. I primi studi che hanno dimostrato la capacità dei neonati di cronometrare gli intervalli temporali hanno utilizzato procedure di apprendimento comportamentale basate sul condizionamento temporale. Lo studio più citato in questo ambito è quello condotto da Brackbill e Fitzgerald (1972) su neonati di 1 mese. In questo studio, i neonati sono stati posti in un ambiente buio in cui, ogni 20 secondi, la luce veniva accesa per 4 secondi. Questo cambiamento di luminosità ha prodotto un riflesso di costrizione pupillare autonomo. Dopo una fase di apprendimento, Brackbill e Fitzgerald introdussero prove sperimentali senza variazioni di luce e osservarono che la costrizione pupillare continuava a verificarsi all'intervallo di 20 secondi. Questo condizionamento temporale del riflesso pupillare dimostra che i neonati sono in grado di apprendere un dato intervallo temporale tra due eventi. Utilizzando condizioni di apprendimento per abituação in neonati di età compresa tra 6 e 10 mesi, anche VanMarle e Wynn (2006) e Brannon, Suanda e Libertus (2007) sono riusciti a

dimostrare che i neonati sono in grado di stimare la durata di per sé di un evento. Nei loro studi, gli autori hanno registrato il tempo trascorso dai neonati a guardare un evento visualizzato per una durata standard (ad esempio, 2 secondi), ad esempio un pupazzo che muoveva la testa da destra a sinistra producendo un suono di una durata prestabilita (primo studio), o un pupazzo che apriva e chiudeva la bocca per una durata prestabilita (secondo studio). In questi due studi, una volta avvenuta l'assuefazione, come dimostrato da una significativa riduzione del tempo di osservazione, ai neonati venivano presentati gli stessi eventi per la stessa durata (2 secondi) o per una durata diversa (4 secondi). Un aumento del tempo di osservazione veniva quindi osservato solo per la nuova durata dell'evento. In altre parole, i neonati reagivano alla nuova durata, indicando così di aver appreso la durata associata all'evento. In linea con l'idea che il tempo sia un'abilità fondamentale, indispensabile per l'apprendimento e l'adattamento all'ambiente, vi sono quindi ampie prove che i neonati possano cronometrare gli intervalli temporali in tenera età o, in altre parole, che possiedano un "senso primitivo" del tempo. Di conseguenza, sembra ragionevole supporre che il meccanismo cerebrale alla base di questo senso del tempo maturi precocemente e/o sia funzionale in età precoce.

Nonostante i bambini abbiano un senso del tempo primitivo, numerosi studi hanno tuttavia osservato un miglioramento nella capacità di giudizio temporale durante l'infanzia. Studi che hanno utilizzato un compito di riproduzione temporale, in cui i bambini devono premere un pulsante quando ritengono che la durata di un secondo stimolo sia la stessa di uno stimolo precedente, hanno riscontrato un aumento correlato all'età nell'accuratezza delle stime temporali. Per quanto riguarda la sensibilità temporale, Brannon et al. (2007) hanno utilizzato un paradigma di abituação e hanno dimostrato che i bambini di 6 mesi sono in grado di discriminare durate ravvicinate che differiscono con un rapporto di 1:2 (ad esempio, 0,5 vs. 1 o 4 vs. 8 s), ma non con un rapporto più difficile di 2:3. I bambini più grandi di 10 mesi hanno avuto successo in discriminazioni temporali più difficili, che comportano un rapporto tra durate di 2:3. Droit-Volet, Zélanti, Dellatolas, Kieffer, El Massioui, Brown et al. (in corso di stampa) hanno dimostrato che a partire da questa età si verificano pochi cambiamenti evolutivi nella capacità di discriminare durate molto vicine; ciononostante, è stato

osservato un miglioramento nella discriminazione temporale tra gli 8 anni e l'età adulta. Per quanto riguarda la sensibilità al tempo (nei bambini sani), gli autori sopracitati hanno osservato un miglioramento evidente durante l'infanzia. Inoltre, è stato riscontrato che questo aumento della sensibilità al tempo con l'età si verifica più rapidamente con gli stimoli uditivi rispetto a quelli visivi, soprattutto per durate brevi (Zelanti e Droit-Volet, 2012).

All'interno di una prospettiva evolutiva, è infine essenziale distinguere due forme di giudizio temporale, ovvero il giudizio implicito ed esplicito (Coull & Nobre, 2011; Lewis & Miall, 2003, 2006; van Wassenhove, 2009). Un giudizio implicito sul tempo è una stima non esplicita della durata di uno stimolo o di un'azione. La temporalità emerge come un sottoprodotto della dinamica temporale di input percettivi o motori regolarmente sperimentati. Si tratta quindi di un'elaborazione automatica del tempo che consente, ad esempio, l'anticipazione di uno stimolo imminente senza alcuna elaborazione cosciente del tempo. Al contrario, un giudizio esplicito sul tempo è una stima esplicita della durata. In questo caso, i partecipanti devono stimare consapevolmente e deliberatamente la durata di un nuovo evento. In questo caso, è richiesto un controllo cognitivo (Coull & Nobre, 2011; Lewis & Miall, 2003). Quando i bambini raggiungono un'età di circa tre anni, quando sono in grado di parlare e comprendere istruzioni verbali, le condizioni sperimentali utilizzate sono simili a quelle utilizzate negli adulti. Ricevono istruzioni temporali verbali. Vengono presentati loro nuovi stimoli che non hanno mai incontrato prima in un piccolo numero di prove. A questa età, le condizioni sperimentali cambiano, ma cambia anche la natura del giudizio temporale che sono tenuti a formulare, passando da un giudizio temporale implicito a uno esplicito. Tuttavia, tra i 3 e i 5 anni, i bambini non sono ancora sempre consapevoli del passare del tempo e della sua rilevanza. Questo spiega il fatto che i loro giudizi temporali dipendono spesso dal contesto, ovvero da informazioni salienti non temporali o da stati fisiologici ed emotivi sperimentati direttamente. Ad esempio, i bambini giudicano il tempo associato a un'auto che viaggia più velocemente, a una luce che brilla più intensamente o a un'azione che richiede più sforzo come avente una durata più lunga (ad esempio, Arlin, 1989; Droit-Volet, 1998; Levin, 1977; Zuili & Fraisse, 1966). Tuttavia, quando sperimentano ripetutamente la durata degli

eventi, o quando la durata delle attività quotidiane è in discussione, possono giudicare accuratamente la lunghezza degli intervalli temporali già a partire dai 3-5 anni (Friedman, 1990a). L'acquisizione, intorno ai 7 anni, di una conoscenza temporale esplicita – un concetto di tempo – (Fraisse, 1982; Friedman, 1990b; Levin & Zakay, 1989) aiuta di conseguenza i bambini a sviluppare la consapevolezza dell'importanza del tempo nelle nuove situazioni e a utilizzare strategie temporali. Pouthas, Droit, Jacquet e Wearden (1990) hanno dimostrato che prima dei 10 anni la maggior parte dei bambini non utilizza spontaneamente strategie esplicite legate al tempo. Per questo motivo, le istruzioni temporali impartite dagli adulti svolgono un ruolo così importante nella definizione del comportamento temporale dei bambini prima che siano in grado di darsi regole temporali verbali. L'acquisizione del concetto di tempo permette ai bambini di pensare spontaneamente alla rilevanza del passare del tempo in nuove situazioni e di focalizzare la loro attenzione sul tempo. In conclusione, gli studi sullo sviluppo della percezione del tempo nei bambini suggeriscono che esistano diverse forme di giudizio temporale – implicito ed esplicito – che hanno percorsi di sviluppo diversi. Si potrebbe quindi supporre che queste due forme di giudizio condividano meccanismi comuni che risultano funzionali in età precoce perché maturano più rapidamente (Coull & Nobre, 2011; Piras & Coull, 2011). Tuttavia, per i giudizi temporali espliciti, sono necessari meccanismi aggiuntivi derivanti dalla lenta maturazione delle regioni cerebrali coinvolte nello sviluppo dell'attenzione e delle funzioni esecutive.

Riepilogando, il timing implicito è definito, in accordo con la letteratura, come l'estrazione di contingenze temporali tra eventi percepiti, con conseguente facilitazione del comportamento (misurazione indiretta). Il timing esplicito è invece definito come l'impegno deliberato nel timing, con conseguente stime temporali palesi (misurazione diretta). In altre parole, il tempo esplicito si riferisce alla capacità di stimare e riprodurre consapevolmente intervalli temporali, mentre il tempo implicito si riferisce a situazioni in cui il timing temporale è implicito nel compito. Nei compiti di timing esplicito, l'obiettivo del partecipante è stimare una quantità di tempo specifica (dipendente dai parametri del compito) in relazione all'intervallo interstimolo (ISI) attraverso compiti di timing

motorio o di timing percettivo (Coull e Nobre, 2008). Al contrario, i compiti di timing implicito si riferiscono a compiti il cui obiettivo non è incentrato sul timing, sebbene il timing nascosto ne sia una componente e possa essere compreso tra il timing emergente attraverso output motori e aspettative temporali attraverso input percettivi (Coull e Nobre, 2008).

Esempi di tasks di time implicito sono i compiti di foreperiod e di percezione del ritmo (sonoro e visivo), che sono stati utilizzati all'interno dello studio pilota riportato nel terzo capitolo della presente tesi e che verranno illustrati nei prossimi paragrafi.

2.2 Foreperiod ed effetto foreperiod (FP)

La preparazione è un aspetto onnipresente e poco compreso della cognizione umana (Sanders, 1998). Gli aspetti temporali della preparazione non specifica possono essere ben studiati utilizzando il paradigma del FP variabile. Il FP è l'intervallo di tempo che intercorre tra uno stimolo di avvertimento e uno stimolo imperativo cui il partecipante è tenuto a rispondere. In un tipico paradigma di FP variabile, diversi FP, all'interno di un dato range, si verificano casualmente nel corso di prove con la stessa probabilità a priori. Il tempo di reazione medio (TR) quindi diminuisce come funzione di accelerazione negativa del FP (effetto FP variabile; Woodrow, 1914). Una funzione con accelerazione negativa descrive una situazione in cui il tasso di variazione di una funzione diminuisce nel tempo. In termini più semplici, si tratta di una curva la cui pendenza diminuisce all'aumentare del valore di input (solitamente il tempo). Ciò non significa necessariamente che la funzione stia complessivamente decrescendo, ma che il tasso di variazione stia rallentando.

Tradizionalmente, l'effetto FP è stato attribuito principalmente a processi strategici. Quando non vengono utilizzati catch trials, man mano che trascorre il tempo durante il FP senza che compaia lo stimolo imperativo, la probabilità condizionata che lo stimolo imperativo venga presentato nell'intervallo di tempo successivo aumenta. Si ritiene che il sistema cognitivo sfrutti questa probabilità per aumentare la preparazione alla risposta (ad esempio, Näätänen, 1970).

Un altro fenomeno che si verifica in un compito a FP variabile è rappresentato dagli effetti sequenziali FP (Baumeister & Joubert, 1969; Karlin, 1959; Woodrow, 1914). I tempi di reazione nella prova corrente sono più lenti se preceduti da un FP più lungo nella prova precedente rispetto a quando sono preceduti da uno altrettanto lungo o più breve.

È possibile fare una previsione sull'andamento temporale dello sviluppo dell'effetto FP sulla base di recenti studi neuropsicologici (Stuss et al., 2005) e di stimolazione magnetica transcranica (TMS; Vallesi, Shallice e Walsh, 2007), che dimostrano che l'effetto FP dipende dal funzionamento della corteccia prefrontale dorsolaterale destra (rDLPFC). Pertanto, ci si potrebbe aspettare che l'effetto FP segua la curva di neurosviluppo della rDLPFC. È noto che il processo di potatura successivo alla sovrapproduzione precoce di sinapsi nella corteccia prefrontale continua per un lungo periodo fino all'adolescenza (Huttenlocher, 1979, 1990; Huttenlocher e Dabholkar, 1997). Inoltre, i neuroni di questa regione si mielinizzano e si sviluppano in modo accelerato tra i 4 e i 7 anni di età (Delalle, Evers, Kostovic e Uylings, 1997); diversi compiti che si basano su processi localizzati frontalmente, come la pianificazione, la flessibilità, l'inibizione e la memoria di partenza, iniziano a essere eseguiti bene a questa età (Archibald e Kerns, 1999; Davidson, Amso, Anderson e Diamond, 2006; Drumme e Newcombe, 2002). La relazione tra ansia e percezione del tempo, in particolare nei compiti di foreperiod, è oggetto di crescente interesse.

Essendo l'ansia influenzata da diversi tipi di ambiguità – imprevedibilità temporale e incertezza probabilistica –, è possibile prevedere che l'esperienza del tempo possa anche essere sensibile alle manipolazioni dell'ambiguità della minaccia e alle manipolazioni dell'imprevedibilità e dell'incertezza. L'ansia può influenzare negativamente la capacità di anticipare eventi temporali, probabilmente a causa di un sovraccarico dei meccanismi attentivi (Bar-Haim et al., 2010).

Oltre a ciò, è stato anche dimostrato come prestare troppa attenzione a un compito possa essere controproducente. Studi con misure fisiologiche, infatti, hanno evidenziato che, in condizioni di incertezza temporale, l'individuo ansioso tende a mantenere uno stato di attivazione sostenuta che, paradossalmente, interferisce con l'ottimizzazione della risposta motoria (Nobre e van Ede, 2018). In

altre parole, mentre in condizioni normali l'attenzione temporale migliora l'efficienza reattiva, in condizioni di ansia elevata si osserva un fallimento del meccanismo predittivo.

Tipicamente, è noto che, quando le persone sono ansiose, il loro comportamento di scansione diventa meno efficiente. Ovvero, vengono distratte più facilmente da informazioni irrilevanti per il compito e, in generale, eseguono più fissazioni di durata più breve.

Inoltre, compiti percettivo-motori come il foreperiod richiedono un adattamento appropriato dei movimenti sulla base delle informazioni percettive disponibili. Ciò implica che, a causa dell'ansia, i movimenti delle persone potrebbero diventare meno accurati e potrebbero essere necessari più tentativi o più tempo per eseguire con successo un determinato compito (ad esempio, Behan e Wilson, 2008; Causer, Holmes, Smith e Williams, 2011; Nieuwenhuys, Pijpers, Oudejans e Bakker, 2008; Nieuwenhuys e Oudejans, 2011; Vickers e Williams, 2007; Wilson, Vine e Wood, 2009).

Oltre a ciò, è stata esaminata anche la relazione tra effetto FP e disordini del neurosviluppo (ADHD, ASD, dislessia). Oltre alle difficoltà legate alla tempistica motoria e percettiva, gli individui con ADHD spesso sperimentano compromissioni nella tempistica anticipatoria, che implica la capacità di prevedere la tempistica di eventi o azioni futuri, consentendo loro di prepararsi e rispondere in modo proattivo. Elaborando implicitamente le informazioni temporali inerenti alla tempistica regolare della struttura della prova o alle dinamiche di sviluppo del tempo stesso, è possibile anticipare o prevedere quando un evento si verificherà. Nei partecipanti neurotipici, i tempi di reazione sono più rapidi seguendo intervalli regolari rispetto a quelli irregolari (effetto foreperiod fisso), o dopo intervalli lunghi rispetto a quelli brevi (effetto FP variabile) (Niemi e Näätänen, 1981; Woodrow, 1914; Karlin, 1959; Salet et al., 2022; Ridderinkhof et al., 1997). In entrambi i casi, la prestazione migliora con l'aumentare della prevedibilità temporale dell'aspetto del target. Tuttavia, relativamente pochi studi hanno indagato gli effetti della prevedibilità temporale sulla prestazione nei bambini con ADHD. Alcuni studi hanno suggerito che bambini e adolescenti con ADHD mostrano un ridotto beneficio in termini di tempo di reazione dovuto alla prevedibilità temporale (Durston et al., 2007; van Hulst et al., 2017), mentre altri indicano che le regolarità temporali non influenzano

significativamente la velocità di risposta, ma aumentano invece la variabilità della risposta e il numero di errori impulsivi (Rubia et al., 1999; Rubia et al., 2003; Toplak e Tannock, 2005). Infatti, le regolarità temporali aumentano anche gli errori impulsivi negli adulti con ADHD (Sonuga-Barke et al., 1998), suggerendo che le compromissioni del controllo inibitorio indotte dalle regolarità temporali persistono fino all'età adulta. Tuttavia, alcuni studi recenti presentano una prospettiva diversa. Thibeault et al. (2016) hanno osservato che i bambini con ADHD e sindrome di Tourette in comorbidità potevano utilizzare efficacemente la prevedibilità temporale per accelerare le loro risposte a eventi presentati regolarmente, mantenendo al contempo i loro impulsi sotto controllo. Analogamente, Vallesi et al. (2016) hanno scoperto che i bambini con ADHD mostravano il tipico schema di tempi di reazione più rapidi per i target che apparivano dopo intervalli lunghi rispetto a quelli brevi, il che implica che i bambini con ADHD possono implicitamente formulare previsioni temporali basate sulla durata della prova per guidare le azioni orientate all'obiettivo. Uno studio condotto da Girardi et al. (2021) ha confrontato la capacità dei partecipanti adulti con ASD e dei controlli adulti con TD (sviluppo tipico) di utilizzare informazioni temporali implicite, utilizzando un semplice compito di rilevamento a tre FP (breve, medio e lungo). Sia il gruppo ASD che il gruppo TD hanno dimostrato la capacità di utilizzare informazioni temporali implicite, come indicizzato sia da FP variabile (ovvero, tempi di reazione più rapidi per i target che compaiono dopo un FP lungo) sia da effetti sequenziali asimmetrici (ovvero, tempi di reazione più lenti nelle prove con FP breve rispetto alle prove con FP lungo, ma solo se un FP lungo era stato incluso nella prova precedente). Tuttavia, solo i partecipanti con ASD non hanno tratto beneficio dalla risposta a un target apparso più tardi rispetto alla prova precedente. Inoltre, gli autori hanno osservato un minore effetto di FP variabile nei partecipanti con ASD quando la prova precedente includeva un FP più breve (con una percentuale maggiore di omissioni di risposta quando la prova con il FP più lungo era stata preceduta da una prova con FP breve), e che la capacità di migliorare la preparazione quando il FP di una data prova era più lungo rispetto alla prova precedente era più debole negli individui con ASD rispetto ai soggetti con TD. Sono state anche riscontrate difficoltà nella preparazione temporale tra i partecipanti

con ASD, le quali potrebbero anche riflettere una forma di perseverazione all'intervallo specifico, con risposte più rapide dopo un FP breve e risposte più lente dopo un FP lungo. Ciò, secondo gli autori, imiterebbe le perseverazioni o le stereotipie nei Disturbi dello Spettro Autistico (Boucher, 2001; Turner, 1999). In questo ambito, la letteratura evidenzia come gli individui con ASD spesso producano comportamenti ripetitivi per compensare le loro difficoltà nel prevedere eventi imminenti (ad esempio, Allman, 2011). Di conseguenza, gli autori considerano la possibilità che, per una data prova la cui prova precedente aveva un FP più breve, qualsiasi influenza automatica sulla prontezza di risposta indotta dalla prova precedente possa essere annullata dalla forte prontezza a rispondere a quel particolare FP. Riguardo a ciò, le anticipazioni, ovvero le risposte fornite prima dell'emissione del segnale target, risultano essere maggiori negli individui con ASD. Girardi e colleghi suggeriscono che l'incapacità di mantenere un set preparatorio orientato al compito, osservata nel gruppo con ASD, potrebbe essere spiegata da un arousal aumentato che preclude qualsiasi preparazione temporale, sia volontaria (ad esempio, preparazione strategica) che involontaria (ad esempio, rinforzo o condizionamento di traccia). La ridotta preparazione temporale implicita osservata nel gruppo con ASD potrebbe essere quindi specifica della limitata capacità di monitorare l'occorrenza dell'evento target (Vallesi, 2020), oppure potrebbe riflettere un aumento dell'arousal in questi individui, che potrebbe verificarsi in vari scenari della vita quotidiana.

Uno studio condotto da Kunchulia et al. (2022) ha infine confrontato le prestazioni tra bambini con dislessia evolutiva (DD) e bambini con sviluppo tipico (TD) utilizzando un compito di reazione a scelta binaria che ha permesso di esplorare simultaneamente sia l'effetto FP variabile sia l'aspettativa basata sul tempo. In questo compito, un FP breve (1.000 ms) e un FP lungo (3.000 ms) predicavano con una probabilità del 90% la direzione di una freccia presentata centralmente. Per maggiore chiarezza, è utile sottolineare l'evidenza dell'effetto FP variabile è tipicamente definita come risposte più rapide a FP più lunghi rispetto a quelli più brevi, e che l'evidenza della formazione di un'aspettativa di evento basata sul tempo è tipicamente definita come risposte più rapide a frequenti combinazioni di FP e posizione del bersaglio, rispetto a combinazioni poco frequenti.

I risultati dello studio hanno mostrato un effetto FP variabile più marcato nei bambini con DD. A prima vista, questo dato sembra essere in contrasto con studi precedenti sulla gestione del tempo nei bambini con DD (ad esempio, Casini et al., 2018; Goswami, 2011; Vandermosten et al., 2010, 2011) che hanno riscontrato prestazioni di gestione del tempo più scadenti nei bambini con DD; tuttavia, Kunchulia e colleghi interpretano questi risultati come la prova di una relazione di compensazione tra diverse funzioni temporali. Nonostante i bambini dislessici siano effettivamente meno capaci di elaborare informazioni temporali da ritmi o indizi precedenti (come dimostrato da studi precedenti), sembrano compensare i loro deficit nell'elaborazione delle strutture temporali globali (come i ritmi) con una maggiore capacità di elaborare informazioni temporali locali istantanee. Gli autori ipotizzano che i bambini con dislessia compensino parzialmente queste mancanze sviluppando una capacità particolarmente spiccata di aggiornare temporalmente l'attenzione in base al flusso del tempo, dimostrandosi così atipicamente efficaci nell'aumentare la loro attenzione quando trascorrono brevi FP. Gli autori concludono quindi che il timing nei bambini con DD sia effettivamente notevolmente diverso da quello dei bambini con TD, ma anche che il loro comportamento timing non sia universalmente dannoso in ogni aspetto del timing.

2.3 Percezione del ritmo sonoro e visivo

La percezione del ritmo rappresenta un aspetto fondamentale del timing implicito, ed è stata ampiamente studiata in contesti sia uditivi che visivi. I tasks di percezione del ritmo si riferiscono a compiti in cui il partecipante esprime un giudizio sul ritmo (senza alcun elemento di produzione), come, ad esempio, determinare se un segnale (come un click) sia sincronizzato o meno con il beat percepito oppure se vi sia o meno una regolarità temporale all'interno di una sequenza di stimoli visivi.

L'estrazione di una struttura ritmica/metrica da una sequenza ritmica coinvolge diversi processi cognitivi, tra cui l'elaborazione del tempo/durata e l'elaborazione cognitiva più generale, che include

la memoria di lavoro e l'attenzione. La percezione del ritmo è anche fortemente collegata al movimento, poiché il solo ascolto di schemi ritmici attiva le aree (pre)motorie del cervello (Grahn & Brett, 2007). Si rende inoltre necessario sottolineare che esistono prove che suggeriscono che l'effetto foreperiod sia sensibile al contesto ritmico di un compito. Ad esempio, Ellis e Jones (2010) hanno osservato un effetto foreperiod quando venivano presentate sequenze di toni con intervalli di tempo casuali. Tuttavia, quando i toni venivano presentati ritmicamente, l'effetto foreperiod scompariva. Gli autori hanno concluso che l'assenza di effetto foreperiod può essere spiegata dal fatto che il ritmo viene assimilato e ciò influenza il comportamento (TR).

La capacità di percepire e anticipare ritmi regolari è essenziale per uno sviluppo ottimale. Supportando le previsioni temporali su quando e cosa accadrà in tutte le modalità, il ritmo fornisce infatti una base affinché gli individui pianifichino ed eseguano comportamenti. A partire dal periodo neonatale, i neonati sono sensibili alle regolarità ritmiche presenti nella musica e nel linguaggio, con studi elettroencefalografici che indicano il rilevamento di cambiamenti uditivi che si verificano in momenti ritmicamente salienti (Suppanen et al., 2019; Winkler et al., 2009). Secondo alcune teorie, la sensibilità umana al ritmo per coordinare il comportamento è essenziale per la formazione di legami sociali critici per la sopravvivenza (Savage et al., 2020). L'importanza del ritmo è esemplificata dalla sua importanza nella comunicazione diretta al neonato, che fornisce una struttura temporale prevedibile per facilitare l'interazione coordinata tra neonato e chi si prende cura di lui (ad esempio, modulazione dell'attenzione, scambi vocali a turno). Con il passare dell'età, i bambini mostrano gradualmente una sempre minore difficoltà a rilevare strutture ritmiche complesse e acquisiscono una sempre maggiore capacità di mantenere una sincronizzazione stabile anche in compiti visivi oltre che in compiti uditivi.

Anche la percezione del ritmo può essere modulata dall'ansia e dai disordini del neurosviluppo (ADHD, ASD, dislessia). Come già spiegato, l'ansia può influenzare negativamente la capacità di anticipare eventi temporali, probabilmente a causa di un sovraccarico dei meccanismi attentivi (Bar-Haim et al., 2010). Ciò può dunque inficiare la capacità di sincronizzarsi con stimoli ritmici, in quanto

la tempistica anticipatoria risulta essere un requisito necessario per la pianificazione e l'esecuzione di comportamenti mirati.

È stato osservato che stati di ansia elevata portano a una difficoltà nel mantenere una sincronizzazione costante con il ritmo esterno. Queste difficoltà possono essere spiegate nell'ottica della attentional control theory (Eysenck et al., 2007), secondo cui l'ansia compromette l'efficienza di elaborazione perché riduce il controllo attentivo (soprattutto in presenza di stimoli distraenti correlati alla minaccia). Di conseguenza, aumenta la probabilità che le risorse di elaborazione vengano deviate da stimoli rilevanti per il compito a stimoli irrilevanti, in compiti che coinvolgono le funzioni di inibizione e/o di spostamento. Gli individui ansiosi sono maggiormente distratti da stimoli irrilevanti per il compito, siano essi esterni (distrattori convenzionali) o interni (ad esempio, pensieri preoccupanti).

Per quanto riguarda i disordini del neurosviluppo, i bambini con ADHD hanno difficoltà a percepire, riprodurre o confrontare le durate (Noreika et al., 2012), così come a percepire il ritmo nella musica, difficoltà che non possono essere spiegate da problemi di codifica della durata (Puyjarinet et al., 2017). La percezione del ritmo è, tuttavia, paragonabile alle prestazioni dei bambini a sviluppo tipico (TD) quando gli stimoli consistono in semplici schemi sonori anziché in musica con una struttura complessa (Puyjarinet et al., 2017). Uno studio recente (Puyjarinet et al., 2017) ha rilevato una scarsa sincronizzazione nei bambini con ADHD (rispetto ai bambini TD) in un compito di tapping con le dita quando veniva loro chiesto di sincronizzarsi con i toni e con il ritmo della musica. Gli autori suggeriscono che la maggiore difficoltà di sincronizzazione con la musica possa indicare difficoltà nella generazione interna e nel mantenimento del ritmo nell'ADHD, poiché il ritmo nella musica deve essere dedotto in base agli schemi ritmici (anziché essere fornito da un segnale acustico periodico) (Puyjarinet et al., 2017). È interessante notare che i bambini con ADHD che mostrano migliori capacità di tracciamento del ritmo hanno ottenuto risultati migliori anche nei compiti che misurano la flessibilità e l'inibizione, che sono deficit caratteristici dell'ADHD (Puyjarinet et al., 2017).

Le anomalie strutturali cerebrali descritte nell'ADHD sembrano essere associate a questi deficit di timing. I deficit nella discriminazione della durata sono stati correlati a una funzione atipica delle vie corticocerebellari e cortico-striatali (Valera et al., 2010). È stato suggerito che i gangli della base e la loro connettività con le aree corticali (ad esempio, l'area motoria supplementare, la corteccia premotoria, la corteccia uditiva) siano associati alla generazione e al mantenimento del battito interno (ovvero alla percezione e al mantenimento del battito dalla struttura ritmica gerarchica anche senza l'insorgenza di un segnale acustico fisico a ogni battito) (Grahn e Rowe, 2013); le anomalie in queste aree e vie possono essere alla base di difficoltà ritmiche in questo processo negli individui con ADHD, che spesso mostrano anomalie strutturali dei gangli della base. Problemi di attenzione sono comunemente osservati anche negli individui con ASD (Lichtenstein et al., 2010). Le difficoltà nel modulare l'attenzione verso gli altri (ad esempio, l'attenzione congiunta) possono contribuire ai disturbi del linguaggio negli individui con ASD (Bruinsma et al., 2004). Una ridotta attenzione alla sincronia sociale audiovisiva del linguaggio è osservata nei bambini con ASD rispetto ai bambini senza ASD (Grossman et al., 2015) e la sensibilità alla sincronia audiovisiva è associata alle capacità linguistiche nei bambini con ASD (Patten et al., 2014). Per quanto riguarda le capacità linguistiche, alcuni individui presentano un linguaggio ripetitivo e stereotipato e/o una prosodia atipica (APA, 2013; Paul et al., 2005). I disturbi nel cambio di turno vocale si verificano a partire dall'infanzia (Northrup e Iverson, 2015), mentre difficoltà nel mantenere un cambio di turno appropriato nella conversazione sono osservate in alcuni bambini più grandi e adulti (Charlop e Milstein, 1989). Per quanto riguarda il coordinamento sociale non verbale, i bambini con ASD mostrano forme diverse e meno stabili di sincronizzazione sociale, ovvero la capacità di sincronizzare il proprio corpo con quello di un partner (Fitzpatrick et al., 2017). Ad esempio, gli individui con ASD mostrano una ridotta sincronizzazione con gli altri durante attività di interazione ritmica come oscillare un pendolo (Fitzpatrick et al., 2016), dondolarsi su una sedia a dondolo Marsh et al., 2013) e giochi ritmici di battito di mani o percussioni (Fitzpatrick et al., 2017; Fitzpatrick et al., 2017; Kaur et al., 2018). Alcuni studi hanno indagato le capacità ritmiche musicali nell'ASD. Studi indicano una percezione

del ritmo musicale (giudizi di uguaglianza/differenza di pattern ritmici musicali) (Jamey et al., 2019) e una produzione ritmica (produrre, tamburellando con le dita, pattern ritmici con un esempio) (Tryfon et al., 2017) adeguate all'età, con prestazioni che aumentano con l'età e il grado della struttura metrica (ad esempio, prestazioni migliori per ritmi fortemente metrici rispetto a ritmi debolmente metrici). Al contrario, si osservano compromissioni nella sincronizzazione sensomotoria ritmica in compiti che richiedono di parlare o battere il tempo a ritmo (Vishne et al., 2020; Franich et al., 2021; Morimoto et al., 2018). Si osservano compromissioni anche nella discriminazione delle durate uditive, soprattutto per intervalli più brevi (Isaksson et al., 2018). Infine, per ciò che concerne la dislessia, va sottolineato che le abilità ritmiche vengono spesso valutate con compiti di tapping e compiti di discriminazione ritmica. I compiti di tapping misurano la capacità di coordinarsi temporalmente con un evento prevedibile chiedendo ai partecipanti di battere il tempo a tempo di musica o insieme a un metronomo isocrono (Repp, 2005). La performance è tipicamente descritta dalla coerenza/variabilità dei tapping, dalla differenza tra la frequenza di tapping prevista e quella effettiva o dalla differenza tra i tempi previsti e quelli effettivi. Nei compiti di discriminazione ritmica, ai partecipanti vengono in genere presentati due ritmi uguali o diversi a causa della modifica della durata di uno o più toni o dell'intervallo tra due toni. Rispetto ai coetanei con sviluppo tipico (TD) della stessa età, è stato riportato che i tassi di tapping dei bambini con dislessia si discostano maggiormente dal tasso di tapping. È stato inoltre riscontrato che, nella dislessia, la discriminazione del ritmo è compromessa (Overy et al., 2003). Si osservano anche compromissioni nell'elaborazione di aspetti del linguaggio parlato correlati alla temporizzazione. I bambini con dislessia mostrano prestazioni compromesse in compiti che misurano l'accento sulle parole o l'elaborazione della prosodia a livello di frase (Goswami et al., 2013; Weinert, 1992).

Nell'ottica di un'associazione tra meccanismi coinvolti nell'elaborazione basata sul ritmo e acquisizione del linguaggio e sviluppo fonologico, si è deciso di studiare l'effetto a breve termine del ritmo sulla successiva elaborazione del linguaggio/parlato di bambini con dislessia anche mediante paradigmi di priming ritmico: ad esempio, Przybylski et al. (2013) hanno scoperto che i bambini con

dislessia (così come i bambini con TD) ottengono risultati migliori in un compito di giudizio grammaticale dopo un'esposizione a un ritmo con un beat regolare rispetto a uno irregolare, indicando meccanismi condivisi alla base del ritmo e dell'elaborazione del linguaggio.

Sommario

Come abbiamo visto all'interno di questo capitolo, la time perception è una funzione cognitiva complessa che influenza trasversalmente domini cognitivi, linguistici e motori. Questi domini – insieme alla moltitudine di meccanismi che essi chiamano in causa – si rivelano deficitari in soggetti ansiosi o con disordini del neurosviluppo (ADHD, ASD, dislessia), portando così a difficoltà più o meno importanti negli aspetti di base della percezione del tempo. Questo è un punto fondamentale per la ricerca che si intende condurre all'interno della presente tesi, in quanto i bambini affetti da FXS condividono con questi disturbi una variegata e ampia gamma di sintomi. Questa ricerca si pone come studio preliminare volto a indagare, in questa rara sindrome, gli aspetti di base menzionati poc'anzi, per valutare se e quanto le compromissioni sperimentate da questi bambini nei diversi domini e condivise con gli altri disturbi vadano a inficiare la loro capacità di timing.

CAPITOLO 3: LA RICERCA

3.1 Introduzione

Come già anticipato in precedenza, il presente capitolo è incentrato sulla descrizione e sull'analisi dello studio pilota fulcro della presente tesi, studio che si è proposto di indagare, attraverso l'impiego di tasks di implicit timing (nel caso specifico, compiti di foreperiod e percezione ritmica uditiva e visiva), gli aspetti basilari della time perception nei bambini affetti da FXS siano compromesse. Questa tesi è inserita in un progetto più ampio dove lo stesso protocollo clinico e di ricerca viene somministrato a diversi gruppi di controllo, quali bambini di pari età con diagnosi di ASD e due gruppi di bambini a sviluppo normotipico pareggiati per età cronologica (EC) e età mentale (EM).

Nel corso del Capitolo 2 abbiamo proposto, prendendo in esame la letteratura disponibile, una breve descrizione della qualità generale della performance di soggetti con ansia e disordini del neurosviluppo (ADHD, ASD e dislessia) all'interno di compiti di foreperiod e percezione ritmica. Quello che abbiamo osservato, in sostanza, è una serie di performance qualitativamente inferiore rispetto a quelle di controlli con sviluppo tipico (TD). Per quanto riguarda il foreperiod, ciò, in genere, è dovuto a una relativa incapacità di anticipare eventi temporali, a una ridotta accuratezza dei movimenti, a compromissioni del controllo inibitorio o a una difficoltà nella preparazione temporale; per quanto riguarda la percezione ritmica, invece, la spiegazione può risiedere nella riduzione del controllo attentivo (che compromette l'efficienza di elaborazione), in deficit nella flessibilità e nella inibizione o nelle capacità linguistiche. Questa disamina si rivela particolarmente interessante e utile se si considera che, spesso e volentieri, nei bambini affetti da FXS, questi disturbi si presentano in comorbidità (o, comunque, è riscontrabile, in questa sindrome, una variegata e ampia gamma di sintomi tipici di questi disturbi). Questo legame porta con sé, relativamente alla nostra ricerca, un interrogativo importante: è possibile che le capacità di time implicito, studiate attraverso i compiti di foreperiod e di percezione del ritmo, dei bambini con FXS siano inficiate dalle compromissioni nei

diversi domini – cognitivo, motorio e linguistico – da essi sperimentate e condivise con i disturbi sopramenzionati?

Al fine di provare a dare una risposta a questo quesito, abbiamo concentrato la nostra indagine sui seguenti tre punti:

- Determinare se i bambini con FXS presentino un effetto foreperiod. L'effetto foreperiod è definibile come una maggiore rapidità dei tempi di reazione di un partecipante al foreperiod task nella condizione più lunga in termini temporali rispetto a quella più breve (Niemi e Näätänen, 1981; Woodrow, 1914; Karlin, 1959; Salet et al., 2022; Ridderinkhof et al., 1997). L'effetto foreperiod dipende dalle capacità di pianificazione, flessibilità e inibizione e dalla memoria di lavoro. Nello sviluppo normotipico, le suddette competenze si sviluppano in modo accelerato tra i 4 e i 7 anni di età (Delalle, Evers, Kostovic e Uylings, 1997).
- Determinare se i bambini con FXS posseggano la capacità di individuare regolarità e/o irregolarità ritmiche nella modalità visiva e/o uditiva.
- Determinare se la capacità di rilevazione del time implicito (foreperiod) correli con le abilità cognitive, adattive e comportamentali dei partecipanti.

3.2 Metodo

3.2.1 Partecipanti

Hanno partecipato alla ricerca N= 17 bambini, ma ne sono stati esclusi 4 per diagnosi molecolare di Premutazione (PM). Quindi il campione finale è costituito da N=13 bambini (2 F), con $M_{età} = 10,8$ anni, $SD = 2,42$ (min-max 6,9-16,1 anni). Di questi 13, N=7 hanno avuto diagnosi di mutazione completa del gene FMR1, mentre 6 hanno ricevuto diagnosi di mutazione completa del gene FMR1 in condizione di mosaicismo (di metilazione e/o di dimensione). In Tabella 1 vengono riportate le caratteristiche dei singoli partecipanti.

ID	Diagnosi	Età	QIT	ICV	IRP	IML	IVE	CBCL			VABS-II Comunic o	VABS-II			Conners ADHD	Conners _Disatt	Conners _iper	
								INTERN AL	EXTERN AL	TOTA L		Socializz	Composita					
1	FM	9,4	40	54	50	55	47	61	56	58	60	74	79	75	73	67	59	
2	FM	10,4	44	70	63	46	47	68	56	65	77	91	82	81	84	72	60	
3	FM+ M	10,1	43	53	56	52	64	52	52	53	63	74	61	64	68	61	90	
4	FM+ M	6,9	49	55	51	55	46	60	69	73	68	63	65	64	88	88	86	
5	FM	10,1	55	70	67	55	71	58	47	51	74	60	68	66	50	50	50	
6	FM	13,8	40	58	54	46	47	57	46	54	47	59	50	52	65	64	62	
7	FM	9,1	40	46	48	46	50	59	50	56	72	87	85	79	67	70	69	
8	FM+ M	10,9	40	62	50	46	56	50	51	53	74	62	66	66	75	68	76	
9	FM	10,4	40	48	45	46	47	52	48	56	64	71	58	63	65	66	59	
10	FM+ M	10,6	40	72	48	46	47	52	55	56	77	69	75	72	51	55	54	
11	FM+ M	9,0	49	76	61	46	59	57	60	62	81	91	75	80	61	68	56	
12	FM+ M	13,7	52	76	67	55	50	69	63	71	90	89	76	86	54	58	58	
13	FM	16,1	52	68	63	55	68	59	51	63	72	79	73	72	65	61	50	
<i>Media</i>			<i>10,8</i>	<i>44,9</i>	<i>62,2</i>	<i>55,6</i>	<i>49,9</i>	<i>53,8</i>	<i>58,0</i>	<i>54,2</i>	<i>59,3</i>	<i>70,7</i>	<i>74,5</i>	<i>70,2</i>	<i>70,8</i>	<i>66,6</i>	<i>65,2</i>	<i>63,8</i>
<i>Dev. St.</i>			<i>2,42</i>	<i>5,66</i>	<i>10,48</i>	<i>7,71</i>	<i>4,48</i>	<i>8,92</i>	<i>5,85</i>	<i>6,69</i>	<i>7,00</i>	<i>10,69</i>	<i>11,95</i>	<i>10,06</i>	<i>9,40</i>	<i>11,51</i>	<i>9,28</i>	<i>12,88</i>

Tabella 1. Caratteristiche dei singoli partecipanti. Nelle diverse colonne vengono riportate, nell'ordine, le diagnosi (Fullmutazione oppure Fullmutazione con Mosaicismo), l'età, i quozienti relativi ai diversi indici della scala WISC-IV (QIT, ICV, IRP, IML, IVE), i punti T relativi a tre scale del questionario CBCL (nello specifico, fattori INTERNALIZZANTI, fattori ESTERNALIZZANTI e TOTALE) e agli indici ADHD, Disattenzione e Iperattività delle scale Conners 3 e i quozienti di deviazione relativi alla scala di Socializzazione e alla scala Composita delle scale VABS-II dei 13 bambini che costituiscono il campione, insieme alle medie e alle deviazioni standard relative a ciascuna colonna.

3.2.2 Materiali

Lo studio ha utilizzato materiali differenti per indagare il profilo intellettivo e il profilo comportamentale e adattivo dei partecipanti.

Per quanto riguarda il profilo intellettivo, esso è stato valutato mediante la Wechsler Intelligence Scale for Children (Fourth Edition, WISC-IV). Si tratta di uno strumento standardizzato per bambini tra 6 e 16 anni e composto da 15 subtest, di cui 10 principali e 5 supplementari. La WISC-IV valuta quattro aree cognitive, mediante indici cognitivi distinti: Indice di Comprensione Verbale (ICV), Indice di Ragionamento Visuo-Percettivo (IRP), Indice di Memoria di Lavoro (IML) e Indice di Velocità di Elaborazione (IVE). La WISC-IV prevede inoltre tre indici composti: Quoziente Intellettivo Totale (QIT), Indice di Abilità generale (IAG) e Indice di Competenza Cognitiva (ICC).

Mentre il QIT è costituito dai dieci sub-test che costituiscono i quattro indici (ICV, IRP, IML, IVE), l'IAG è composto dai sub-test che costituiscono solo l'ICV e l'IRP. Infine, l'ICC unisce IML e IVE in un unico punteggio.

Per valutare il profilo comportamentale e adattivo, invece, sono state utilizzati tre differenti strumenti:

- Le scale Conners 3 (Conners Rating Scales 3; Conners, 2008) versione per genitori forma estesa (CPRS-R:L), standardizzate per bambini e adolescenti tra i 6 e 18 anni, che permettono di valutare l'eventuale presenza di un disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD). Le scale Conners 3 consentono di ricavare tre indici: l'indice ADHD, l'indice Disattenzione e l'indice Iperattività/Impulsività.
- Il questionario CBCL (Child Behavior Checklist), standardizzato per bambini tra i 6 e i 18 anni e compilato dai genitori. La CBCL è suddivisa nelle Scale Sindromiche e in quelle DSM-Oriented. Le Scale sindromiche sono composte da: Problemi di ansia e depressione; Problemi di ritiro sociale/depressione; Lamentele somatiche; Problemi sociali; Problemi di pensiero; Problemi attentivi; Comportamento aggressivo. Le Scale DSM-Oriented comprendono: Problemi affettivi; Problemi di ansia; Problemi somatici; ADHD; Problemi oppositivi provocatori; Problemi di condotta.
- Le scale Vineland-II (Vineland Adaptive Behavior Scales – Second Edition, VABS-II), che, nella Survey Interview Form, valutano il comportamento adattivo in individui da 0 a 90 anni attraverso un'intervista semistrutturata all'interno di tre Scale composte: la Scala Comunicazione, la Scala Abilità del vivere quotidiano e la Scala Socializzazione.

Per ciò che concerne la somministrazione dei vari tasks di time perception, ci siamo avvalsi dell'ausilio di due software gratuiti e open source progettati per la creazione e la presentazione di esperimenti comportamentali in ambito psicologico, PsychoPy e OpenSesame, che ci hanno permesso di sviluppare un compito di foreperiod (PsychoPy), due compiti (uno in contesto visivo e uno in contesto uditivo) di percezione ritmica (OpenSesame) e un compito di discriminazione temporale.

Nel compito di foreperiod, ogni prova iniziava con la presentazione di una macchina fotografica, della durata di 400, 700, 1000, 1300 o 1600 ms, seguita dalla presentazione dell'immagine di un leone al centro dell'obiettivo della macchina fotografica. Ai partecipanti veniva chiesto di scattare una foto del leone e di premere la barra spaziatrice non appena l'immagine appariva. Dopo la risposta al target, o dopo 2000 ms in caso di risposta mancata, veniva presentato un ITI (Intertrial Interval) variabile di 500 ms e iniziava la prova successiva. Il compito comprendeva tre blocchi di foreperiod variabile in cui tutte le durate venivano presentate casualmente due volte per un totale di 30 prove. Una fase iniziale di addestramento con cinque prove è stata utilizzata per garantire che i partecipanti comprendessero correttamente il compito.

Nei due compiti di percezione ritmica, i partecipanti eseguivano i compiti ritmici con stimoli visivi o uditivi. Nel compito ritmico visivo, una croce di fissazione era seguita da sei schermate vuote intervallate da cinque stimoli rappresentanti una zampa di coniglio, ciascuno presentato per 100 ms. Questa alternanza di schermate vuote e stimoli visivi creava un effetto di sfarfallio che poteva essere regolare o irregolare. Nella sequenza regolare, ogni schermata vuota aveva una durata fissa di 500 ms. Al contrario, nella sequenza irregolare, la durata delle schermate vuote variava in modo casuale tra diversi valori (100, 300, 500, 700 o 900 ms). L'ultima schermata che precedeva il bersaglio (un'immagine di un coniglio) aveva una durata fissa di 1000 ms sia per le sequenze regolari che per quelle irregolari. Nel blocco ritmico uditivo, venivano trasmessi in cuffia cinque suoni, ciascuno della durata di 100 ms, intervallati da periodi di silenzio distanziati in modo regolare o irregolare. Durante la presentazione sonora, veniva visualizzata una schermata vuota. Seguendo i ritmi uditivi, appariva il bersaglio (un'immagine di un coniglio). I partecipanti venivano istruiti a individuare il bersaglio, informati che la presentazione della sequenza ritmica precedente era irrilevante per il compito. I compiti ritmici visivi e uditivi includevano nove prove con intervalli regolari e nove prove con intervalli irregolari per ciascun compito. Una fase di addestramento iniziale era inclusa prima di ogni compito, con due prove per condizioni regolari e irregolari.

Infine, nel compito di discriminazione temporale, ai partecipanti è stato chiesto di discriminare la durata di due intervalli consecutivi. Il primo stimolo durava 1000 ms e gli intervalli di confronto duravano 400, 700, 1300 e 1600 ms. I partecipanti hanno utilizzato due tasti sulla tastiera, "B" = breve e "L" = lungo, per indicare che il secondo intervallo era più breve o più lungo del primo stimolo presentato. Gli stimoli erano l'immagine di una stella (primo stimolo) e l'immagine di un sole (secondo stimolo). Il compito prevedeva otto ripetizioni per ciascun intervallo di confronto, per un totale di 32 prove. Prima della fase di test è stata inclusa una fase di pratica, che prevedeva una ripetizione per ciascun intervallo temporale.

Come già anticipato, il nostro studio si è concentrato sulla possibilità che i 13 partecipanti con FXS presentino, nel primo compito descritto, il cosiddetto effetto foreperiod, e, all'interno dei due compiti ritmici, la capacità di individuare regolarità/irregolarità ritmiche nella modalità visiva/uditiva. Ciò significherebbe, nel primo caso, rilevare una sempre maggiore rapidità dei tempi di reazione dei partecipanti con il susseguirsi delle varie condizioni, ciascuna più lunga della precedente in termini di durata; nel secondo caso, invece, questa possibilità si concretizzerebbe qualora osservassimo, nei partecipanti, tempi di reazione più lenti nella condizione irregolare rispetto alla condizione regolare.

3.2.3. Procedura

La valutazione consisteva in un protocollo che prevedeva prove cliniche e prove di ricerca.

L'assessment neuropsicologico, volto a tracciare il profilo intellettivo e il profilo adattivo e comportamentale dei partecipanti, avveniva all'interno dell'UOC Clinica Pediatrica Azienda Ospedale di Padova, generalmente alcuni giorni prima della somministrazione dei compiti di time perception. Ai bambini veniva somministrata la WISC-IV, mentre i genitori erano tenuti a compilare le scale Conners 3 e Vineland-II e il questionario CBCL.

L'esperimento di percezione temporale, invece, è stato condotto presso i laboratori del Babylab dell'Università di Padova. Al momento dell'arrivo, le famiglie venivano condotte in una stanza deputata ai colloqui e informate riguardo i dettagli delle prove e il consenso informato per il

trattamento dei dati. In seguito, ogni bambino/a veniva accompagnato in una stanza separata per poter svolgere i tasks. La stanza in questione disponeva di un sistema di registrazione audiovisivo controllato dallo studio adiacente, dotato, inoltre, di uno specchio unidirezionale che ci consentiva di osservare le diverse sessioni senza interferire in alcun modo con il loro svolgimento. L'arredamento della suddetta stanza, inoltre, era stato ridotto all'essenziale – un tavolo e due-tre sedie di misura standard e un tavolino e una seggiolina di dimensioni ridotte per i più piccoli – per eliminare qualsivoglia fonte di distrazione che potesse inficiare il buon esito delle sessioni. Una volta entrato/a, veniva concesso al/alla bambino/a il tempo necessario per familiarizzare con il nuovo ambiente e mettersi a suo agio; successivamente, veniva fatto/a accomodare su una delle sedie e messo/a davanti a un PC, mentre uno o due di noi (non più di due onde evitare troppe distrazioni non necessarie) gli/le si sedevano accanto.

A questo punto, poteva avere inizio la somministrazione dei compiti di time perception come descritti nel precedente paragrafo.

A ciascun partecipante venivano lette le istruzioni relative al task da eseguire prima della fase di pratica: questo per evitare che eventuali difficoltà di lettura da lui/lei sperimentate andassero a inficiare la comprensione della procedura da seguire per portare a termine adeguatamente i diversi compiti. Oltre a ciò, la nostra presenza accanto al partecipante si rendeva necessaria anche per fornirgli/le un adeguato rinforzo verbale. Fin dalla fase di pratica di ciascun task, infatti, ogni trial cui il partecipante rispondeva con successo portava con sé un complimento (“Bravissimo/a!”, “Super!”, “Fantastico/a!”) o un incoraggiamento (“Stai andando benissimo!”, “Continua così!”, “Dai che ce la fai!”) nei suoi confronti. Questo rinforzo verbale era volto a evitare che il partecipante cadesse preda della frustrazione (come spesso accade a questi soggetti quando si trovano alle prese con un compito che richiede un pesante carico a livello cognitivo) e non abbandonassero il task o cominciassero a rispondere a caso ai vari trials.

La somministrazione dei tasks, infine, poteva prevedere una pausa di durata variabile tra un compito e l'altro a seconda delle necessità del partecipante.

3.3 Risultati

Come detto in precedenza, la presente tesi è inserita in un progetto più ampio dove lo stesso protocollo clinico e di ricerca viene somministrato a diversi gruppi di controllo, quali bambini di pari età con diagnosi di ASD e due gruppi di bambini a sviluppo normotipico pareggiati per età cronologica (EC) e età mentale (EM). Nel contesto di questa tesi verranno presentati i dati concernenti il campione di bambini e bambine con FXS.

Poiché il campione è esiguo in termini di numerosità, le analisi riportate in questo capitolo sono da ritenersi di tipo descrittivo-esplorativo.

3.3.1 Time perception tasks

Nel compito Foreperiod, i risultati indicano che, come nello sviluppo tipico, anche i bambini con FXS sembrano mostrare l'effetto FP (*test binomiale non parametrico*, $p = 0.003$). In Tabella 2 sono descritti i dati di ogni partecipante al compito.

ID	Forp_0,4	Forp_0,7	Forp_1	Forp_1,3	Forp_1,6	INDICE TIME IMPLICITO
1	0,787	0,733	0,828	0,588	1	0,213
2	0,695	0,716	1,019	1,01	1,36	0,665
3	0,701	0,846	0,763	0,903	0,997	0,296
4	1,1	0,828	1,092	1,017	1,032	-0,068
5	0,938	0,924	0,670	0,740	0,551	-0,387
6	0,976	0,735	0,827	0,846	0,696	-0,28
7	0,598	1,048	0,687	0,565	0,631	0,033
8	0,771	0,826	1,068	1,036	0,869	0,098
9	0,545	0,465	0,766	0,403	0,608	0,063
10	0,497	0,515	0,699	0,763	0,561	0,064
11	1,328	1,221	0,956	0,975	0,558	-0,771
12	0,418	0,508	0,648	0,419	0,436	0,018
13	0,988	0,876	0,830	0,525	0,420	-0,568
<i>Media</i>	0,795566	0,787796	0,834849	0,753072	0,747559	-0,048006951
<i>Dev. st.</i>	0,261341	0,215151	0,153175	0,231787	0,280852	0,377873913

Tabella 2. Dati relativi al compito Foreperiod. Nelle diverse colonne sono riportati i tempi di reazione medi nelle diverse condizioni temporali (400, 700, 1000, 1300, 1600 ms) e l'indice di time implicito di ogni partecipante. In verde sono evidenziati i partecipanti che presentano una diagnosi di mutazione completa con mosaicismismo, mentre in rosso sono evidenziati i partecipanti che presentano l'effetto FP ($N = 5$).

A livello esplorativo, poiché la letteratura indica che la condizione di mutazione completa con mosaicismismo, permettendo una produzione di quota residua della proteina FMRP, implica un fenotipo generalmente meno compromesso, abbiamo indagato se i bambini con quest'ultima condizione potessero avere un effetto FP maggiore, quindi una migliore prestazione in questo compito.

Sebbene la differenza non sia significativa, i dati suggeriscono, tuttavia, che i bambini con mosaicismismo hanno un effetto FP di poco maggiore ($M = -0.060$, $DS = 0,054$) rispetto ai bambini con mutazione completa ($M = -0.037$, $DS = 0,051$) (Figura 1).

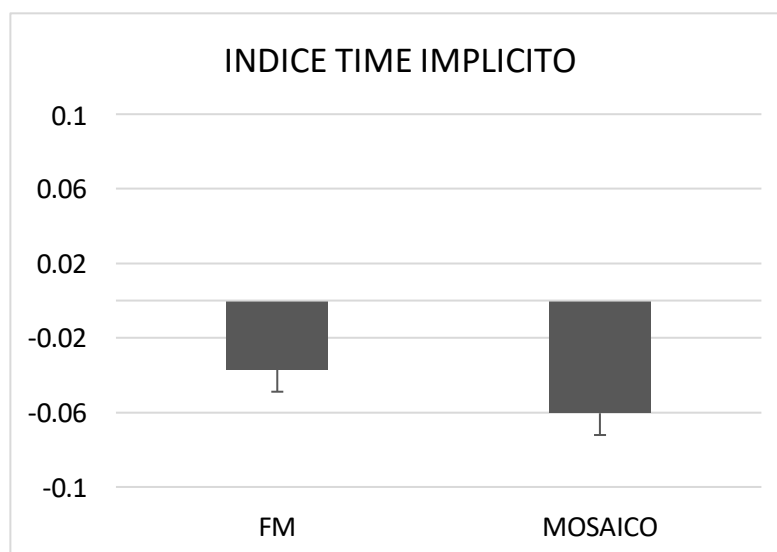


Figura 1. Compito Foreperiod. Medie degli indici di time implicito relativi ai partecipanti con diagnosi di sola mutazione completa (FM) e ai partecipanti con diagnosi di mutazione completa con mosaicismismo (MOSAICO). Come si può vedere, questi ultimi presentano un effetto FP lievemente maggiore rispetto ai primi.

Nel compito di detezione di Ritmo Sonoro, il campione finale era costituito da N=7 (Tabella 3).

ID	r_sonoro_irr	r_sonoro_reg	DELTA_SONORO (IRR-RE)
5	238,63	170,00	-68,63
6	482,00	366,00	-116,00
7	395,57	424,83	29,26
9	269,88	265,11	-4,76
10	346,29	311,89	-34,40
12	577,67	384,75	-192,92
13	255,38	247,29	-8,09
Media	366,49	309,98	-56,50
Dev. st.	127,29	88,94	76,55

Tabella 3. Dati relativi al compito di Ritmo Sonoro. Nelle colonne sono riportati i tempi di reazione medi di ogni partecipante nella condizione di irregolarità e di regolarità e la media e la SD ad esse relative. Come si può vedere, la quasi totalità dei partecipanti (N = 6) mostra tempi di reazione più lenti nella condizione di irregolarità.

Come si può vedere dalla Tabella 3, 6 partecipanti su 7 mostrano tempi di reazione più lenti nella condizione irregolare (M= 366, 49 ms) rispetto alla condizione regolare (M=309, 98 ms) (Figura 2).

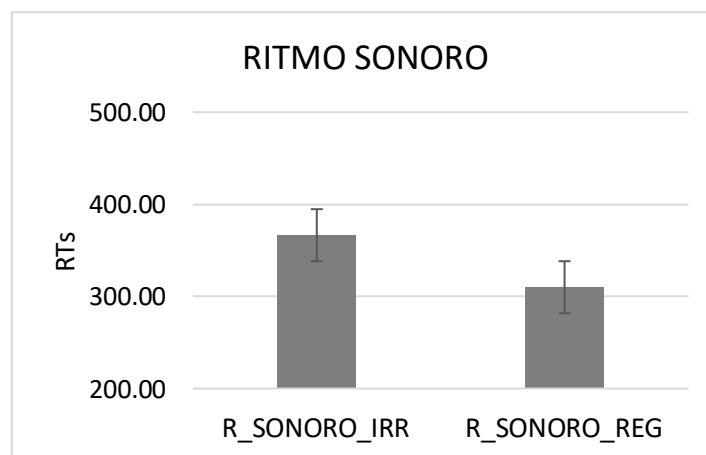


Figura 2. Compito di Ritmo Sonoro. Medie dei tempi di reazione medi dei partecipanti nella condizione di irregolarità e di regolarità. Si può notare come la media relativa alla condizione di irregolarità sia maggiore rispetto all'altra, indicando dunque tempi di reazione più lenti, da parte dei partecipanti, in questa condizione.

Infine, per quanto riguarda il compito di percezione di Ritmo Visivo, i partecipanti sono stati N=12 (Tabella 4), e sembrano mostrare l'effetto (7 su 12, *test binomiale non parametrico*, $p = 0.006$). I partecipanti mostrano tempi di reazione più lenti nella condizione di tempo irregolare (M=660, 89) rispetto alla condizione tempo regolare (M= 551, 26 ms) (Figura 3).

ID	r_visivo_irr	r_visivo_reg	DELTA_VISIVO (IRR-REG)
1	494,80	397,17	-97,63
2	1270,5	5,25	-678,42
3	916,75	825,75	-91,00
5	515,88	488,56	-27,32
6	482,67	522,86	40,19
7	482,67	659,25	176,58
8	265,11	297,50	32,39
9	371,22	413,43	42,21
10	436,43	421,89	-14,54
11	849,00	1099,00	250,00
12	494,80	397,17	-97,63
13	1310,67	546,25	-764,42
<i>Media</i>	660,89	551,26	-109,63
<i>Dev. st</i>	353,67	221,45	323,46

Tabella 4. Dati relativi al compito di Ritmo Visivo. Nelle colonne sono riportati i tempi di reazione medi di ogni partecipante nella condizione di irregolarità e di regolarità e la media e la SD ad esse relative. Come si può vedere, la maggioranza dei partecipanti ($N = 7$) mostra tempi di reazione più lenti nella condizione di irregolarità.

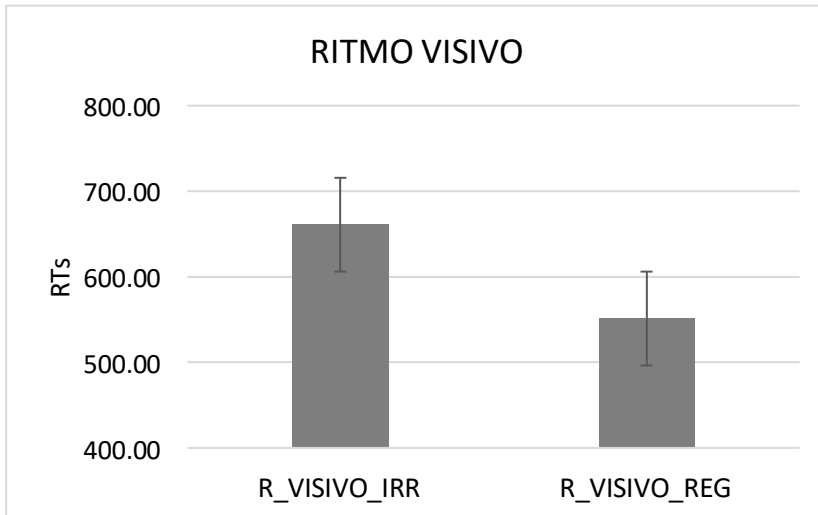


Figura 3. *Compito di Ritmo Visivo. Medie dei tempi di reazione medi dei partecipanti nella condizione di irregolarità e di regolarità. Si può notare come la media relativa alla condizione di irregolarità sia maggiore rispetto all'altra, indicando dunque tempi di reazione più lenti, da parte dei partecipanti, in questa condizione.*

3.3.2 Correlazioni

Sono state poi eseguite alcune correlazioni per indagare il tipo di relazione tra i compiti di tempo implicito, ossia foreperiod e ritmo visivo, e alcune variabili cognitive (indici della Scala WISC-IV), comportamentali (problemi internalizzanti ed esternalizzanti della CBCL 6-18, gli indici ADHD, di Disattenzione ed Iperattività delle scale Conners) e adattive (l'indice di Comunicazione, delle Abilità del vivere quotidiano e della Socializzazione, oltre che della scala composita delle VABS-II).

Da tale analisi esplorativa, non emergono correlazioni statisticamente significative.

Tuttavia, la performance nel compito foreperiod sembra essere correlata al QI totale (r di Pearson = 0,519, $p = 0.069$). Ciò potrebbe indicare che un effetto FP maggiore sia relato con una funzionalità cognitiva (in termini di QI) maggiore. Allo stesso modo, i dati indicano una tendenza alla significatività per quanto riguarda la correlazione tra performance al foreperiod e Indice di velocità di elaborazione delle informazioni (IVE) della Scala WISC-IV ($r = 0.497$, $p = 0.084$): a punteggi di IVE più alti corrispondono performance migliori in un compito foreperiod.

Non sono emerse altre correlazioni significative relative ai compiti di time perception e altre variabili.

3.4 Discussione

Lo studio pilota descritto nella presente tesi si è proposto di indagare la presenza – ed, eventualmente, il grado di efficienza – delle competenze di time perception in bambini affetti da FXS attraverso l'utilizzo di tasks di foreperiod e percezione ritmica (uditiva e visiva), ampiamente utilizzati per studiare il giudizio temporale implicito, definito come un'elaborazione automatica del tempo che consente, ad esempio, l'anticipazione di uno stimolo imminente senza alcuna elaborazione temporale cosciente. Poiché i soggetti con FXS presentano compromissioni nei domini cognitivo, linguistico e motorio che la letteratura, attraverso numerosi studi condotti con disturbi ansiosi o del neurosviluppo (ADHD, ASD e dislessia), disturbi che si presentano spesso in comorbidità o che condividono una parte sintomatologica importante con questa sindrome, ha ampiamente associato a performance qualitativamente carenti in compiti di percezione temporale, inclusi quelli da noi utilizzati, ci siamo chiesti se anche i soggetti qui esaminati avrebbero sperimentato le medesime difficoltà.

Abbiamo dunque cercato di determinare se i partecipanti presentassero o meno il cosiddetto effetto foreperiod e la capacità di individuare regolarità/irregolarità ritmiche nella modalità visiva/uditiva. Ci siamo concentrati su questi aspetti in quanto essi chiamano in causa competenze fondamentali, come la capacità di pianificazione, quella di flessibilità e quella di inibizione, la memoria di lavoro e le abilità motorie, che si suppone siano deficitarie nei soggetti con FXS.

Per quanto riguarda l'effetto FP, i risultati hanno evidenziato che 5 partecipanti su 13 mostravano effettivamente una maggiore rapidità nei loro tempi di reazione col susseguirsi delle condizioni temporali (Tabella 2) e che i bambini con mosaicismi presentavano un effetto FP lievemente maggiore rispetto a quelli con mutazione completa (Figura 1). Relativamente alla capacità di detezione ritmica, invece, i risultati hanno mostrato una maggiore lentezza nei tempi di reazione dei partecipanti nella condizione di irregolarità rispetto a quella di regolarità sia nel task uditivo (6 partecipanti su 7; Tabella 3) sia nel task visivo (7 partecipanti su 12; Tabella 4); inoltre, in entrambi i compiti, la media dei tempi di reazione medi dei partecipanti nella condizione di irregolarità si è

rivelata maggiore rispetto a quella relativa alla condizione di regolarità, indicando una maggiore lentezza nella prima condizione (Figura 2 e Figura 3).

Questi risultati, per quanto da intendersi di tipo descrittivo-esplorativo, si rivelano tuttavia interessanti, poiché sembrano suggerire che, seppur deficitarie, le competenze necessarie allo svolgimento di questi tasks di time implicito siano abbastanza efficienti da garantire, quantomeno alla maggioranza dei bambini esaminati, processi strategici adeguati per la preparazione alla risposta e l'estrazione di sequenze ritmiche. Inoltre, come abbiamo visto, l'effetto FP si è rivelato essere lievemente maggiore nei bambini con mosaicismo; ciò potrebbe indicare che, in questa condizione, nella quale vengono prodotti livelli maggiori di FMRP (che si associano a minori sintomi clinici e sono direttamente correlati al QI) e che implica generalmente un fenotipo meno compromesso, le competenze di time perception siano meglio conservate, permettendo così risposte più precise all'interno dei vari compiti.

L'ultimo punto preso in considerazione dal presente studio riguardava, infine, la possibilità che vi fosse una relazione tra i compiti di time implicito da noi utilizzati e il profilo cognitivo e quello comportamentale e adattivo dei partecipanti. A questo proposito, è opportuno ricordare che, prima della somministrazione dei compiti sperimentali in laboratorio, tutti i partecipanti sono stati valutati in clinica attraverso la WISC-IV, la CBCL e le scale Conners 3 e VABS-II. Nello specifico, si è ricercata un'eventuale correlazione tra le performance nei tasks di foreperiod e percezione ritmica e alcune variabili cognitive (indici della Scala WISC-IV), comportamentali (problemi internalizzanti ed esternalizzanti della CBCL 6-18; gli indici ADHD, di Disattenzione ed Iperattività delle scale Conners) e adattive (l'indice di Comunicazione, delle Abilità del vivere quotidiano e della Socializzazione, oltre che della scala composita delle VABS-II). I risultati hanno evidenziato una relazione tra performance nel compito di foreperiod e QI totale, suggerendo che un maggiore effetto FP sia relato a un QI maggiore. Ciò potrebbe essere in linea con quanto detto prima sui partecipanti con mosaicismo e potrebbe spiegare il loro (seppur lievemente) maggiore effetto FP: producendo infatti una maggiore quantità di FMRP, questi bambini tendono infatti ad avere un QI maggiore e a

essere ad alto funzionamento. Oltre a ciò, i dati hanno mostrato una relazione anche tra la performance al compito di foreperiod e l'Indice di Velocità di Elaborazione (IVE) della WISC-IV. L'IVE valuta la rapidità con cui il bambino può analizzare, confrontare ed elaborare informazioni visive, l'attenzione e la discriminazione visiva, le quali possono rivelarsi abilità essenziali in questo tipo di compiti, che richiedono rapidità e precisione visiva. Risulta dunque verosimile pensare che, come si è trovato, a punteggi di IVE più alti corrispondano effettivamente performance migliori in questo task.

Conclusioni

La presente tesi si è proposta come primo contributo al tentativo di giungere a una comprensione della relazione esistente tra deficit di natura cognitiva, linguistica e motoria e capacità di percepire il tempo – nel nostro caso, quello implicito – in bambini con FXS.

Come già spiegato, i risultati dello studio condotto hanno mostrato che, nonostante le compromissioni sperimentate, i bambini esaminati conservano, almeno parzialmente, l'effetto foreperiod e la capacità di discriminazione di sequenze ritmiche regolari e irregolari. Abbiamo infatti rilevato come, nel compito di foreperiod, i partecipanti mostrassero una tendenza alla riduzione dei loro tempi di reazione quando si passava da una condizione più rapida a una più lenta in termini temporali, mentre, nei compiti di percezione ritmica, mostrassero un aumento dei loro tempi di reazione all'interno di una condizione caratterizzata da irregolarità in termini di ritmo. Inoltre, l'effetto foreperiod si è rivelato di poco maggiore nei bambini con mosaicism, dato che sembrerebbe in linea con la correlazione riscontrata tra performance al foreperiod task e QI. Anche l'indice IVE della WISC-IV è risultato correlare con la performance a questo compito, suggerendo che rapidità, attenzione e discriminazione visiva possano essere abilità soggiacenti a un buon rendimento in questo tipo di tasks. Questo studio si è rivelato non privo di aspetti significativi. L'inclusione di un assessment neuropsicologico in clinica ha permesso non solo di raccogliere utili informazioni sul profilo intellettuale e su quello adattivo e comportamentale dei partecipanti, ma anche – e soprattutto – ci ha

consentito di mettere in relazione quelle informazioni con il rendimento da essi mostrato nei compiti di time perception, consentendo di indagare l'aspetto del tempo anche in relazione a importanti caratteristiche quali, ad esempio, il QI, la comprensione verbale, la memoria di lavoro, il ragionamento visuo-percettivo, la velocità di elaborazione, la disattenzione, l'iperattività/impulsività, l'ansia, la depressione, i problemi di condotta e le abilità quotidiane, senza essere costretti a basarci solo sui dati ricavati dalle loro risposte ai tasks. Oltre a ciò, il setting all'interno del quale sono stati somministrati i compiti sperimentali è stato costruito in modo opportuno. La possibilità di registrare e osservare le sessioni ci ha consentito di cogliere ulteriori dettagli anche sul linguaggio non-verbale dei bambini esaminati durante l'esecuzione dei compiti e nei momenti di pausa.

Non mancano, tuttavia, nel nostro studio, anche alcuni limiti. La numerosità del campione preso in esame ($N = 13$) è, purtroppo, piuttosto esigua. I risultati ottenuti non sono, perciò, generalizzabili. Inoltre, la mancanza di un gruppo di controllo rende impossibile utilizzare i dati ottenuti dalla somministrazione dei tasks per un confronto. Infine, il campione utilizzato era tutt'altro che omogeneo. Esso, infatti, presentava un'ampia variabilità in termini di età, diagnosi ricevuta e sesso. Queste variabili possono aver influenzato i risultati ottenuti in modo significativo.

Riepilogando, questo studio ha indagato l'efficienza dei meccanismi di percezione temporale – implicita – in bambini affetti da FXS. Pur essendo limitato, esso rappresenta un primo passo verso nuove indagini. Nel caso in cui, in futuro, si desiderasse replicarlo, suggeriamo di reclutare un campione più numeroso e omogeneo e un gruppo di controllo (composto da soggetti normotipici e, magari, anche con ASD), in modo da sopperire alle problematiche da noi evidenziate. L'indagine, inoltre, potrebbe estendersi anche al tempo esplicito e coprire non solo il periodo infantile, ma anche quello adolescenziale e l'età adulta, nella speranza di giungere a una comprensione adeguata e (relativamente) completa riguardo alla percezione del tempo nella FXS, comprensione che potrebbe portare a sviluppare, data l'influenza esercitata dalla time perception sui diversi domini, piani di trattamento adeguati per i deficit esperiti dai soggetti affetti da questa sindrome.

Riferimenti bibliografici

- Abbeduto, L., Murphy, M. M., Cawthon, S. W., Richmond, E. K., Weissman, M. D., Karadottir, S., & O'Brien, A. (2003). Receptive language skills of adolescents and young adults with Down syndrome or fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 108, 149-160.
- Adams, I. L., Lust, J. M., Wilson, P. H., & Steenbergen, B. (2014). Compromised motor control in children with DCD: A deficit in the internal model? – A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 225-244.
- Allman, M. J. (2011). Deficits in temporal processing associated with autistic disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5, 1–2.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition: DSM-5*. 5th edn., Arlington, VA: American Psychiatric Pub.
- Archibald, S. J., & Kerns, K. A. (1999). Identification and description of new tests of executive functioning in children. *Child Neuropsychology*, 5, 115–129.
- Arlin, M. (1989). The effects of physical work, mental work, and quantity on children's time perception. *Perception & psychophysics*, 45, 209-214.
- Arnett, A. B., Hudac, C., DesChamps, T., Cairney, B. E., Gerdts, J., Wallace, A. S., Bernier, R. A., & Webb, S. J. (2018). Auditory perception is associated with implicit language learning and receptive language ability in autism spectrum disorder. *Brain and Language*, 187, 1-8.
- Bailey, D. B. Jr., Hatton, D. D., Skinner, M., & Mesibov, G. (2001). Autistic behavior, FMR1 protein, and developmental trajectories in young males with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord*, 31:165–174.

- Bailey, D. B. Jr., Mesibov, G. B., Hatton, D. D., Clark, R. D., Roberts, J. E., & Mayhew, L. (1998). Autistic behavior in young boys with fragile X syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*, 28, 499-508.
- Bailey, D. B. Jr., Raspa, M., Olmsted, M., & Holiday, D. B. (2008). Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: *Findings from a national parent survey*. *American journal of medical genetics part A*, 146(16), 2060-2069.
- Bar-Haim, Y., Kerem, A., Lamy, D., & Zakay, D. (2010). When time slows down: The influence of threat on time perception in anxiety. *Cognition and emotion*, 24(2), 255-263.
- Baumeister, A., & Joubert, C. (1969). Interactive effects on reaction time of preparatory interval length and preparatory interval frequency. *Journal of Experimental Psychology*, 82, 393–395.
- Behan, M., & Wilson, M. R. (2008). State anxiety and visual attention: The role of the quiet eye period in aiming to a far target. *Journal of Sport Sciences*, 26, 207–215.
- Bell, M. V., Hirst, M. C., Nakahori, Y., MacKinnon, R. N., Roche, A., Flint, T. J., ... & Davies, K. E. (1991). Physical mapping across the fragile X: hypermethylation and clinical expression of the fragile X syndrome. *Cell*, 64(4), 861-866.
- Bennetto, L., Pennington, B. F., Porter, D., Taylor, A. K., & Hagerman, R. J. (2001). Profile of cognitive functioning in women with the fragile X mutation. *Neuropsychology*, 15:290-299.
- Blais, M., Jucla, M., Maziero, S., Albaret, J. M., Chaix, Y., & Tallet, J. (2021). The Differential Effects of Auditory and Visual Stimuli on Learning, Retention and Reactivation of a Perceptual-Motor Temporal Sequence in Children With Developmental Coordination Disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 156.
- Boucher, J. (2001). "Lost in a sea of time": Time-parsing and autism. In C. Hoerl & T. McCormack (Eds.), *Time and memory* (pp. 111–135). Oxford University Press.

- Brackbill, Y., & Fitzgerald, H. E. (1972). Stereotype temporal conditioning in infants. *Psychophysiology*, 9, 569-577.
- Brannon, E. M., Suanda, S., & Libertus, K. (2007). Temporal discrimination increases in precision over development and parallels the development of numerosity discrimination. *Developmental Science*, 10(6), 770-777.
- Bregman, J. D., Dykens, E., Watson, M., Ort, S. I., & Leckman, J. F. (1987). Fragile X syndrome: Variability of phenotypic expression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 26:463–471.
- Bruinsma, Y., Koegel, R. L., & Koegel, L. K. (2004). Joint attention and children with autism: A review of the literature. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 10(3), 169-175.
- Budimirovic, D. B., Bukelis, I., Cox, C., Gray, R. M., Tierney, E., & Kaufmann, W. E. (2006). Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: Differential contribution of adaptive socialization and social withdrawal. *Am J Med Genet Part A*, 140A:1814–1826.
- Casini, L., Pech-Georgel, C., & Ziegler, J. C. (2018). It's about time: Re-visiting temporal processing deficits in dyslexia. *Developmental Science*, 21(2), e12530.
- Causer, J., Holmes, P. S., Smith, N. C., & Williams, A. M. (2011). Anxiety, movement kinematics, and visual attention in elitelevel performers. *Emotion*, 11, 595–602.
- Charlop, M. H., & Milstein, J. P. (1989). Teaching autistic children conversational speech using video modeling. *Journal of applied behavior analysis*, 22(3), 275-285.
- Clifford, S., Dissanayake, C., Bui, Q. M., Huggins, R., Taylor, A. K., & Loesch, D. Z. (2007). Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. *J Autism Dev Disord*, 37:738–747.
- Cohen, M. R., & Maunsell, J. H. (2014). Neuronal mechanisms of spatial attention in visual cerebral cortex. In *The Oxford handbook of attention* (pp. 318-345). Oxford University Press.

- Cordeiro, L., Ballinger, E., Hagerman, R., & Hessler, D. (2011). Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. *Journal of neurodevelopmental disorders, 3*, 57-67.
- Cornish, K. M., Scerif, G., & Karmiloff-Smith, A. (2007a). Tracing syndrome-specific trajectories of attention across the lifespan. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior, 43*, 672-85.
- Cornish, K. M., Sudhalter, V., & Turk, J. (2004). Attention and language in fragile X. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev 10*:11-16.
- Cornish, K. M., Sudhalter, V., & Turk, J. (2004b). Attention and language in fragile X. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 10*, 11-16.
- Cornish, K. M., Turk, J., & Hagerman, R. (2008). The fragile X continuum: new advances and perspectives. *J Intellect Disabil Res 52(Part 6)*:469-482.
- Cornish, K. M., Turk, J., Wilding, J., Sudhalter, V., Munir, F., Kooy, F., & Hagerman, R. (2004a). Deconstructing the attention deficit in fragile X syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 45*, 1042-53.
- Cornish, K., Cole, V., Longhi, E., Karmiloff-Smith, A., & Scerif, G. (2012). Does attention constrain developmental trajectories in fragile x syndrome? A 3-year prospective longitudinal study. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities, 117*, 103-20.
- Cornish, K., Cole, V., Longhi, E., Karmiloff-Smith, A., & Scerif, G. (2013). Mapping developmental trajectories of attention and working memory in fragile X syndrome: developmental freeze or developmental change? *Development and Psychopathology, 25*, 365-76.
- Coull, J. T., & Nobre, A. C. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current opinion in neurobiology, 18(2)*, 137-144.

- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, *44*, 2037–2078.
- DaWalt, L. S., Fielding-Gebhardt, H., Fleming, K. K., Warren, S. F., & Brady, N. (2022). Change in behavior problems from childhood through adolescence for children with fragile X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-11.
- de Vries, B. B., Wieggers, A. M., Smits, A. P., Mohkamsing, S., Duivenvoorden, H. J., Fryns, J. P., Curfs, L. M., Halley, D. J., Oostra, B. A., van den Ouweland, A. M., & Niermeijer, M. F. (1996). Mental status of females with an FMR1 gene full mutation. *Am J Hum Genet* *58*:1025-1032.
- Delalle, I., Evers, P., Kostovic, I., & Uylings, H. B. (1997). Laminar distribution of neuropeptide Y-immunoreactive neurons in human pre-frontal cortex during development. *Journal of Comparative Neurology*, *379*, 515–522.
- Droit-Volet, S. (1998). Adaptation to time in young children: An initial force rule governing temporal behavior. *Journal of Experimental Child Psychology*, *68*, 236-249.
- Droit-Volet, S., Zelanti, P. S., Dellatolas, G., Kieffer, V., El Massioui, N., Brown, B. L., Doyère, V., Provasi, J., & Grill, J. (2013). Time perception in children treated for a cerebellar medulloblastoma. *Research in developmental disabilities*, *34(1)*, 480-494.
- Drummey, A. B., & Newcombe, N. S. (2002). Developmental changes in source memory. *Developmental Science*, *5*, 502–513.
- Durston, S., Davidson, M. C., Mulder, M. J., Spicer, J. A., Galvan, A., Tottenham, N., Scheres, A., Castellanos, F. X., Van Engeland, H., & Casey, B. J. (2007). Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, *48(9)*, 881–9.

- Dykens, E. M., & Volkmar, F. R. (1997). Medical conditions associated with autism. In: Cohen DJ, Volkmar FR, editors. *Handbook of autism and pervasive developmental disorder*. New York: Wiley, pp. 388–410.
- Dykens, E. M., Hodapp, R. M., & Leckman, J. F. (1987). Strengths and weaknesses in the intellectual functioning of males with fragile X syndrome. *American Journal of Mental Deficiency, 92*(2), 234-236.
- Ellis, R. J., & Jones, M. R. (2010). Rhythmic context modulates foreperiod effects. *Attention, Perception, & Psychophysics, 72*, 2274-2288.
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion, 7*(2), 336.
- Feinstein, C., & Reiss, A. L. (1998). Autism: The point of view from fragile X studies. *J Autism Dev Disord, 28*:393–405.
- Fisch, G. S., Arinami, T., Froster-Iskenius, U., Fryns, J. P., Curfs, L. M., Borghgraef, M., Howard-Peebles, P. N., Schwartz, C. E., Simensen, R. J., & Shapiro, L. R. (1991). Relationship between age and IQ among fragile X males: a multicenter study. *American journal of medical genetics, 38*(2-3), 481-487.
- Fisch, G. S., Carpenter, N., Howard-Peebles, P. N., Holden, J. J. A., Tarleton, J., & Simensen, R. (2010). The course of cognitive-behavioral development in children with the FMR1 mutation, Williams-Beuren syndrome, and neurofibromatosis type 1: the effect of gender. *Am J Med Genet A, 152A*:1498-1509.
- Fitzpatrick, P., Frazier, J. A., Cochran, D. M., Mitchell, T., Coleman, C., & Schmidt, E. R. (2016). Impairments of social motor synchrony evident in autism spectrum disorder. *Frontiers in psychology, 7*, 1323.
- Fitzpatrick, P., Romero, V., Amaral, J. L., Duncan, A., Barnard, H., Richardson, M. J., & Schmidt, E. R. (2017). Social motor synchronization: Insights for understanding social behavior in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 47*, 2092-2107.

- Fitzpatrick, P., Romero, V., Amaral, J. L., Duncan, A., Barnard, H., Richardson, M. J., & Schmidt, R. (2017). Evaluating the importance of social motor synchronization and motor skill for understanding autism. *Autism Research, 10*(10), 1687-1699.
- Fraisse, P. (1982). Rhythm and tempo. In *The Psychology of Music*, ed. D Deutsch, pp. 149–80. New York: Academic.
- Fraisse, P. (1982). The adaptation of the child to time. In: W. J. Friedman (Ed.), *The developmental psychology of time* (pp. 113-139). New York: Academic Press.
- Franich, K., Wong, H. Y., Yu, A. C., & To, C. K. (2021). Temporal coordination and prosodic structure in autism spectrum disorder: Timing across speech and non-speech motor domains. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 51*, 2929-2949.
- Freund, L. S., & Reiss, A. L. (1991). Cognitive profiles associated with the fra(X) syndrome in males and females. *Am J Med Genet 38*:542-547.
- Friedman, W. (1990a). Children’s representations to the daily activities. *Child development, 61*, 1399-1412.
- Friedman, W. (1990b). *About time: inventing the fourth dimension*. Cambridge: MIT Press.
- Fries, P. (2015). Rhythms for cognition: communication through coherence. *Neuron 88*, 220–235.
- Frolli, A., Piscopo, S., & Conson, M. (2015). Developmental changes in cognitive and behavioral functioning of adolescents with fragile-X syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research, 59*(7), 613-621.
- García-Nonell, C., Ratera, E. R., Harris, S., Hessler, D., Ono, M. Y., Tartaglia, N., Marvin, E., Tassone, F., & Hagerman, R. J. (2008). Secondary medical diagnosis in fragile X syndrome with and without autism spectrum disorder. *Am J Med Genet Part A, 146A*:1911–1916.
- Girardi, G., Fernandez, L. G., Leboyer, M., Latimier, A., Chokron, S., & Zalla, T. (2021). Temporal preparation in adults with autistic spectrum disorder: The variable foreperiod effect. *Autism Research, 14*(11), 2393-2404.

- Goswami, U. (2011). A temporal sampling framework for developmental dyslexia. *Trends in cognitive sciences, 15(1)*, 3-10.
- Goswami, U., Mead, N., Fosker, T., Huss, M., Barnes, L., & Leong, V. (2013). Impaired perception of syllable stress in children with dyslexia: A longitudinal study. *Journal of memory and language, 69(1)*, 1-17.
- Grahn, J. A., & Brett, M. (2007). Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. *Journal of cognitive neuroscience, 19(5)*, 893-906.
- Grahn, J. A., & Rowe, J. B. (2013). Finding and feeling the musical beat: striatal dissociations between detection and prediction of regularity. *Cerebral cortex, 23(4)*, 913-921.
- Grossman, R. B., Steinhart, E., Mitchell, T., & McIlvane, W. (2015). "Look who's talking!" gaze patterns for implicit and explicit audio-visual speech synchrony detection in children with high-functioning autism. *Autism Research, 8(3)*, 307-316.
- Hagerman, R. (2002). The physical and behavioral phenotype. In R. J. Hagerman & P. J. Hagerman (Eds.), *Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment, and research* (3rd ed., pp. 1-109). Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
- Hagerman, R. J. (1996). Physical and behavioral phenotype. In RJ Hagerman & A Cronister (Eds.), *Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment and research* (2nd ed., pp. 3-87). Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
- Hagerman, R. J., Jackson, A. W. III, Levitas, A., Rimland, B., & Braden, M. (1986). Analysis of autism in fifty males with fragile X syndrome. *Am J Med Genet, 23:359-374*.
- Hall, S. S., Lightbody, A. A., & Reiss, A. L. (2008). Compulsive, self-injurious, and autistic behavior in children and adolescents with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard, 113:44-53*.

- Hartley, S. L., Seltzer, M. M., Head, L., & Abbeduto, L. (2012). Psychological well-being in fathers of adolescents and young adults with Down Syndrome, Fragile X syndrome, and autism. *Family relations*, 61(2), 327-342.
- Hatton, D. D., Bailey, D. B. Jr., Hargett-Beck, M. O., Skinner, M., & Clark, R. D. (1999). Behavioral style of young boys with fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 41:625–632.
- Hatton, D. D., Sideris, J., Skinner, M., Mankowski, J., Bailey, D. B. Jr., Roberts, J., & Mirrett, P. (2006). Autistic behavior in children with fragile X syndrome: Prevalence, stability, and the impact of FMRP. *Am J Med Genet Part A*, 140A:1804–1813.
- Hooper, S. R., Hatton, D., Sideris, J., Sullivan, K., Hammer, J., Schaaf, J., Mirrett, P., Ornstein, P. A., & Bailey, D. P. Jr. (2008). Executive functions in young males with fragile X syndrome in comparison to mental age-matched controls: baseline findings from a longitudinal study. *Neuropsychology*, 22:36-47.
- Hustyi, K. M., Hall, S. S., Jo, B., Lightbody, A. A., & Reiss, A. L. (2014). Longitudinal trajectories of aberrant behavior in fragile X syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 35(11), 2691-2701.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex: Developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, 163, 195–205.
- Huttenlocher, P. R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 28, 517–527.
- Huttenlocher, P. R., & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 387, 167–178.
- Isaksson, S., Salomäki, S., Tuominen, J., Arstila, V., Falter-Wagner, C. M., & Noreika, V. (2018). Is there a generalized timing impairment in Autism Spectrum Disorders across time scales and paradigms? *Journal of psychiatric research*, 99, 111-121.

- Jamey, K., Foster, N. E., Sharda, M., Tuerk, C., Nadig, A., & Hyde, K. L. (2019). Evidence for intact melodic and rhythmic perception in children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders, 64*, 1-12.
- Karlin, L. (1959). Reaction time as a function of foreperiod duration and variability. *Journal of Experimental Psychology, 58*, 185–191.
- Kau, A. S. M., Tierney, E., Bukelis, I., Stump, M. H., Kates, W. R., Trescher, W. H., & Kaufmann, W. E. (2004). Social behavior profile in young males with fragile X syndrome: Characteristics and specificity. *Am J Med Genet Part A, 126A*:9–17.
- Kaufmann, W. E., Cortell, R., Kau, A. S., Bukelis, I., Tierney, E., Gray, R. M., Cox, C., Capone, G. T., & Stanard, P. (2004). Autism spectrum disorder in fragile X syndrome: Communication, social interaction, and specific behaviors. *Am J Med Genet Part A, 129A*:225–234.
- Kaur, M., Srinivasan, S. M., & Bhat, A. N. (2018). Comparing motor performance, praxis, coordination, and interpersonal synchrony between children with and without Autism Spectrum Disorder (ASD). *Research in developmental disabilities, 72*, 79-95.
- Klaiman, C., Quintin, E. M., Jo, B., Lightbody, A. A., Hazlett, H. C., Piven, J., Hall, S. S., & Reiss, A. L. (2014). Longitudinal profiles of adaptive behavior in fragile X syndrome. *Pediatrics, 134*(2), 315-324.
- Kunchulia, M., Parkosadze, K., Lomidze, N., Tatishvili, T., & Thomaschke, R. (2022). Children with developmental dyslexia show an increased variable foreperiod effect. *Journal of Cognitive Psychology, 34*(5), 563-574.
- Lense, M. D., Ladányi, E., Rabinowitch, T. C., Trainor, L., & Gordon, R. (2021). Rhythm and timing as vulnerabilities in neurodevelopmental disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B, 376*(1835), 20200327.
- Levin, I. (1977). The development of time concepts in young children: Reasoning about duration. *Child development, 48*, 435-444.

- Levin, I., & Zakay, D. (Eds.). (1989). *Time and human cognition: A life-span perspective* (Vol. 59). Elsevier.
- Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2003). Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Current opinion in neurobiology, 13*(2), 250-255.
- Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2006). Remembering the time: a continuous clock. *Trends in cognitive sciences, 10*(9), 401-406.
- Loesch, D. Z., Bui, M. Q., Grigsby, J., Butler, E., Epstein, J., Huggins, R. M., Taylor, A. K., & Hagerman, R. J. (2003). Effect of the fragile X status categories and the FMRP levels on executive functioning in fragile X males and females. *Neuropsychology 17*:646-657.
- Loesch, D. Z., Huggins, R. M., & Hagerman, R. J. (2004). Phenotypic variation and FMRP levels in fragile X. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews, 10*(1), 31-41.
- Madison, L. S., George, C., & Moeschler, J. B. (1986). Cognitive functioning in the fragile-X syndrome: A study of intellectual, memory and communication skills. *Journal of Mental Deficiency Research, 30*, 129-148.
- Marsh, K. L., Isenhower, R. W., Richardson, M. J., Helt, M., Verbalis, A. D., Schmidt, R. C., & Fein, D. (2013). Autism and social disconnection in interpersonal rocking. *Frontiers in integrative neuroscience, 7*, 4.
- Martin, J. G. (1972). Rhythmic (hierarchical) versus serial structure in speech and other behavior. *Psychological Review, 79*, 487-509.
- Merenstein, S. A., Sobesky, W. E., Taylor, A. K., Riddle, J. E., Tran, H. X., & Hagerman, R. J. (1996). Molecular-clinical correlations in males with an expanded FMR1 mutation. *Am J Med Genet, 64*:388–394.
- Miall, R. C., & Wolpert, D. M. (1996). Forward models for physiological motor control. *Neural networks, 9*(8), 1265-1279.

- Morimoto, C., Hida, E., Shima, K., & Okamura, H. (2018). Temporal processing instability with millisecond accuracy is a cardinal feature of sensorimotor impairments in autism spectrum disorder: analysis using the synchronized finger-tapping task. *Journal of autism and developmental disorders, 48*, 351-360.
- Murphy, M. M., & Abbeduto, L. (2003). Language and communication in fragile X syndrome. *International review of research in mental retardation, 27*, 83-119.
- Näätänen, R. (1970). The diminishing time-uncertainty with the lapse of time after the warning signal in reaction-time experiments with varying foreperiods. *Acta Psychologica, 34*, 399 – 419.
- Newell, K., Sanborn, B., & Hagerman, R. J. (1983). Speech and language dysfunction in fragile X syndrome. In RJ Hagerman & PM McBogg (Eds.), *The fragile X syndrome: Diagnosis, biochemistry, and intervention* (pp. 175-200). Dillon, CO: Spectra.
- Niemi, P., & Näätänen, R. (1981). Foreperiod and simple reaction time. *Psychological Bulletin, 89*, 133–162.
- Nieuwenhuys, A., & Oudejans, R. R. D. (2011). Training with anxiety: Short- and long-term effects on police officers' shooting behavior under pressure. *Cognitive Processing, 12*, 277–288.
- Nieuwenhuys, A., Pijpers, J. R., Oudejans, R. R. D., & Bakker, F. C. (2008). The influence of anxiety on visual attention in climbing. *Journal of Sport & Exercise Psychology, 30*, 171–185.
- Nobre, A. C., & Van Ede, F. (2018). Anticipated moments: temporal structure in attention. *Nature Reviews Neuroscience, 19(1)*, 34-48.
- Noreika, V., Falter, C. M., & Rubia, K. (2013). Timing deficits in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia, 51(2)*, 235–266.

- Northrup, J. B., & Iverson, J. M. (2015). Vocal coordination during early parent–infant interactions predicts language outcome in infant siblings of children with autism spectrum disorder. *Infancy*, 20(5), 523-547.
- O’Connor, K. (2012). Auditory processing in autism spectrum disorder: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 836-854.
- Oakes, A., Kover, S. T., & Abbeduto, L. (2013). Language comprehension profiles of young adolescents with fragile X syndrome. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 22, 615-626.
- Oberlé, I., Rousseau, F., Heitz, D., Kretz, C., Devys, D., Hanauer, A., Boué, J., Bertheas, M. F., & Mandel, J. L. (1991). Instability of a 550-basepair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science*, 252, 1097–1102.
- Overy, K., Nicolson, R. I., Fawcett, A. J., & Clarke, E. F. (2003). Dyslexia and music: Measuring musical timing skills. *Dyslexia*, 9(1), 18-36.
- Patten, E., Watson, L. R., & Baranek, G. T. (2014). Temporal synchrony detection and associations with language in young children with ASD. *Autism Research and Treatment*, 2014(1), 678346.
- Paul, R., Augustyn, A., Klin, A., & Volkmar, F. R. (2005). Perception and production of prosody by speakers with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 35, 205-220.
- Paul, R., Dykens, E., Leckman, F., Watson, M., Breg, W. R., & Cohen, D. J. (1987). A comparison of language characteristics of mentally retarded adults with fragile X syndrome and those with nonspecific mental retardation and autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17, 457-468.
- Philofsky, A., Hepburn, S. L., Hayes, A., Hagerman, R., & Rogers, S. J. (2004). Linguistic and cognitive functioning and autism symptoms in young children with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard*, 109:208–218.

- Pierpont, E. I., Richmond, E. K., Abbeduto, L., Kover, S. T., & Brown, W. T. (2011). Contributions of phonological and verbal working memory to language development in adolescents with fragile X syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3(4), 335-347.
- Piras, F., & Coull, J. T. (2011). Implicit, predictive timing draws upon the same scalar representation of time as explicit timing. *PloS one*, 6(3), e18203.
- Pouthas, V., Droit, S., Jacquet, A. Y., & Wearden, J. H. (1990). Temporal differentiation of response duration in children of different ages: developmental changes in relations between verbal and nonverbal behavior. *Journal of the Experimental analysis of Behavior*, 53(1), 21-31.
- Pretto, D., Yrigollen, C. M., Tang, H. T., Williamson, J., Espinal, G., Iwahashi, C. K., Durbin-Johnson, B., Hagerman, R. J., Hagerman, P. J., & Tassone, F. (2014). Clinical and molecular implications of mosaicism in FMR1 full mutations. *Frontiers in genetics*, 5, 318.
- Price, J., Roberts, J., Vandergrift, N., & Martin, G. (2007). Language comprehension in boys with fragile X syndrome and boys with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51, 318-326.
- Przybylski, L., Bedoin, N., Krifi-Papoz, S., Herbillon, V., Roch, D., Léculier, L., Kotz, S. A., & Tillmann, B. (2013). Rhythmic auditory stimulation influences syntactic processing in children with developmental language disorders. *Neuropsychology*, 27(1), 121.
- Puyjarinet, F., Bégel, V., Lopez, R., Dellacherie, D., & Dalla Bella, S. (2017). Children and adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder cannot move to the beat. *Scientific Reports*, 7(1), 11550.
- Repp, B. H. (2000). Compensation for subliminal timing perturbations in perceptual-motor synchronization. *Psychological research*, 63(2), 106-128.
- Repp, B. H. (2005). Sensorimotor synchronization: A review of the tapping literature. *Psychonomic bulletin & review*, 12, 969-992.

- Reynolds, J. H., & Chelazzi, L. (2004). Attentional modulation of visual processing. *Annu. Rev. Neurosci.*, *27*(1), 611-647.
- Ridderinkhof, K. R., van der Molen, M. W., Band, G. P., & Bashore, T. R. (1997). Sources of interference from irrelevant information: a developmental study. *J Exp Child Psychol*, *65*(3), 315–41.
- Roberts, J. E., Mirrett, P., & Burchinal, M. (2001). Receptive and expressive communication development of young males with fragile X syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, *106*, 216-230.
- Roberts, J. E., Mirrett, P., Anderson, K. L., Burchinal, M., & Neebe, E. C. (2007). Early language development in fragile X syndrome: A comparison of multiple sources of variability. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *50*(5), 1075-1092.
- Roberts, J. E., Schaaf, J. M., Skinner, M., Wheeler, A., Hooper, S., Hatton, D. D., Bailey, D. B. Jr., & Dykens, E. M. (2005). Academic skills of boys with fragile X syndrome: profiles and predictors. *Am J Ment Retard* *106*:216-230.
- Rogers, S. J., Wehner, D. E., & Hagerman, R. (2001). The behavioral phenotype in fragile X: Symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr*, *22*:409–417.
- Rubia, K., Noorloos, J., Smith, A., Gunning, B., & Sergeant, J. (2003). Motor timing deficits in community and clinical boys with hyperactive behavior: the effect of methylphenidate on motor timing. *J Abnorm Child Psychol*. *31*(3), 301–13.
- Rubia, K., Smith, A., & Taylor, E. (2007). Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery of impulsiveness. *Child Neuropsychology*, *13*(3), 276–304.
- Rubia, K., Taylor, A., Taylor, E., & Sergeant, J. A. (1999). Synchronization, anticipation, and consistency in motor timing of children with dimensionally defined attention deficit hyperactivity behaviour. *Percept Mot Skills*, *89*(3, Pt.2), 1237–58.

- Salet, J., Kruijne, W., van Rijn, H., Los, S., & Meeter, M. (2022). FMTP: A unifying computational framework of temporal preparation across time scales. *Psychological Review*.
- Sanders, A. F. (1998). *Elements of human performance: Reaction processes and attention in human skill*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Savage, P. E., Loui, P., Tarr, B., Schachner, A., Glowacki, L., Mithen, S., & Fitch, W. T. (2020). Music as a coevolved system for social bonding. *Behavioral and Brain Sciences*, *44*, e59.
- Shadmehr, R., Smith, M. A., & Krakauer, J. W. (2010). Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annual review of neuroscience*, *33*(1), 89-108.
- Smith, A., Taylor, E., Lidzba, K., & Rubia, K. (2003). A right hemispheric frontocerebellar network for time discrimination of several hundreds of milliseconds. *Neuroimage*, *20*(1), 344-350.
- Sonuga-Barke, E. J., Saxton, T., & Hall, M. (1998). The role of interval underestimation in hyperactive children's failure to suppress responses over time. *Behav Brain Res*, *94*(1), 45–50.
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallice, T., Picton, T. W., Binns, M. A., Macdonald, R., Borowiec, A., & Katz, D. I. (2005). Multiple frontal systems controlling response speed. *Neuropsychologia*, *43*, 396 – 417.
- Sudhalter, V., & Belser, R. C. (2001). Conversational characteristics of children with fragile X syndrome: tangential language. *Am J Ment Retard* *106*:389-400.
- Sudhalter, V., Cohen, I. L., Silverman, W., et al. (1990). Conversational analyses of males with fragile X, Down syndrome, and autism: comparison of the emergence of deviant language. *Am J Ment Retard* *94*:431-441.
- Sudhalter, V., Maranion, M., & Brooks, P. (1992). Expressive semantic deficit in the productive language of males with fragile X syndrome. *Am J Med Genet* *43*:65-71.

- Sudhalter, V., Scarborough, H. S., & Cohen, I. L. (1991). Syntactic delay and pragmatic deviance in the language of fragile X males. *Am J Med Genet* 38:493-497.
- Suppanen, E., Huotilainen, M., & Ylinen, S. (2019). Rhythmic structure facilitates learning from auditory input in newborn infants. *Infant Behavior and Development*, 57, 101346.
- Thibeault, M., Lemay, M., Chouinard, S., Lespérance, P., Rouleau, G. A., & Richer, F. (2016). Response inhibition in Tic disorders: waiting to respond is harder when ADHD is present. *J Atten Disord*, 20(3), 251–9.
- Toplak, M. E., & Tannock, R. (2005). Tapping and anticipation performance in attention deficit hyperactivity disorder. *Percept Mot Skills*, 100(3, Pt.1), 659–75.
- Trainor, L. J., Chang, A., Cairney, J., & Li, Y. C. (2018). Is auditory perceptual timing a core deficit of developmental coordination disorder? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1423(1), 30-39.
- Tryfon, A., Foster, N. E., Ouimet, T., Doyle-Thomas, K., Anagnostou, E., Sharda, M., & Hyde, K. L. (2017). Auditory-motor rhythm synchronization in children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 35, 51-61.
- Turner, M. (1999). Annotation: Repetitive behaviour in autism: A review of psychological research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40(6), 839–849.
- Usher, L. V., DaWalt, L. S., Hong, J., Greenberg, J. S., & Mailick, M. R. (2020). Trajectories of change in the behavioral and health phenotype of adolescents and adults with fragile X syndrome and intellectual disability: Longitudinal trends over a decade. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50, 2779-2792.
- Valera, E. M., Spencer, R. M., Zeffiro, T. A., Makris, N., Spencer, T. J., Faraone, S. V., Biederman, J., & Seidman, L. J. (2010). Neural substrates of impaired sensorimotor timing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 68(4), 359-367.
- Vallesi, A. (2020). The quest for hemispheric asymmetries supporting and predicting executive functioning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2, 1–19.

- Vallesi, A., D'Agati, E., Grelloni, C., Pasini, A., Mazzotta, G., & Curatolo, P. (2016). Effect of modified release methylphenidate on cognition in children with ADHD: evidence from a temporal preparation task. *Timing Time Percept*, 4(2), 207–22.
- Vallesi, A., Shallice, T., & Walsh, V. (2007). Role of the prefrontal cortex in the foreperiod effect: TMS evidence for dual mechanisms in temporal preparation. *Cerebral Cortex*, 17, 466 – 474.
- van Hulst, B. M., de Zeeuw, P., Rijks, Y., Neggers, S. F. W., & Durston, S. (2017). What to expect and when to expect it: an fMRI study of expectancy in children with ADHD symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 26(5), 583–90.
- Van Wassenhove, V. (2009). Minding time in an amodal representational space. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1525), 1815-1830.
- Vandermosten, M., Boets, B., Luts, H., Poelmans, H., Golestani, N., Wouters, J., & Ghesquière, P. (2010). Adults with dyslexia are impaired in categorizing speech and non-speech sounds on the basis of temporal cues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(23), 10389–10394.
- Vandermosten, M., Boets, B., Luts, H., Poelmans, H., Wouters, J., & Ghesquière, P. (2011). Impairments in speech and non-speech sound categorization in children with dyslexia are driven by temporal processing difficulties. *Research in Developmental Disabilities*, 32(2), 593–603.
- VanMarle, K., & Wynn, K. (2006). Six-month-olds infants use analog magnitudes to represent durations. *Developmental Science*, 9, 41-49.
- Vickers, J. N., & Williams, A. M. (2007). Performing under pressure: The effects of physiological arousal, cognitive anxiety, and gaze control in biathlon. *Journal of Motor Behavior*, 39, 381–394.

- Vishne, G., Jacoby, N., Malinovitch, T., Epstein, T., Frenkel, O., & Ahissar, M. (2020). Impaired online error-correction disrupts synchronization to external events in autism. *bioRxiv*, 2020-09.
- Volman, M. C. J., & Geuze, R. H. (1998). Relative phase stability of bimanual and visuomanual rhythmic coordination patterns in children with a developmental coordination disorder. *Human Movement Science*, *17*(4-5), 541-572.
- Weinert, S. (1992). Deficits in acquiring language structure: The importance of using prosodic cues. *Applied Cognitive Psychology*, *6*(6), 545-571.
- Whittall, J., Chang, T. Y., Horn, C. L., Jung-Potter, J., McMenamin, S., Wilms-Floet, A., & Clark, J. E. (2008). Auditory-motor coupling of bilateral finger tapping in children with and without DCD compared to adults. *Human Movement Science*, *27*(6), 914-931.
- Wilson, M. R., Vine, S. J., & Wood, G. (2009). The influence of anxiety on visual attentional control in basketball free throw shooting. *Journal of Sport & Exercise Psychology*, *31*, 152–168.
- Wilson, P. H., Ruddock, S., Smits-Engelsman, B., Polatajko, H., & Blank, R. (2013). Understanding performance deficits in developmental coordination disorder: a meta-analysis of recent research. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *55*(3), 217-228.
- Winkler, I., Háden, G. P., Ladinig, O., Sziller, I., & Honing, H. (2009). Newborn infants detect the beat in music. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(7), 2468–2471.
- Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., & Jordan, M. I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science*, *269*(5232), 1880-1882.
- Woodrow, H. (1914). The measurement of attention. *The psychological monographs*, *17*(5), 1-158.

- Yu, S., Pritchard, M., Kremer, E., Lynch, M., Nancarrow, J., Baker, E., Holman, K., Mulley, J. C., Warren, S. T., Schlessinger, D., Sutherland, G. R., & Richards, R. I. (1991). Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science*, 252, 1179–1181.
- Zélanti, P. S., & Droit-Volet, S. (2012). Auditory and visual differences in time perception? An investigation from a developmental perspective with neuropsychological tests. *Journal of experimental child psychology*, 112(3), 296-311.
- Zheng, Q., Wang, X., Chiu, K. Y., & Shum, K. K. M. (2022). Time perception deficits in children and adolescents with ADHD: A meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*, 26(2), 267-281.
- Zuili, N., & Fraisse, P. (1966). L'estimation du temps en fonction de la quantité de mouvements effectués dans une tâche. Étude génétique. *L'Année psychologique*, 66(2), 383-396.