UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea magistrale in Neuroscienze e riabilitazione neuropsicologica

Tesi di laurea magistrale

L'assessment delle funzioni esecutive nella Sindrome X Fragile in età pediatrica: Uno studio pilota sull'utilizzo della NIH-Cognitive Battery Toolbox

Assessment of executive functions in Fragile X Syndrome in pediatric age: A pilot study on the use of the NIH-Cognitive Battery Toolbox

Relatrice

Prof.ssa Di Giorgio Elisa

Correlatore

Dott. Marco Lunghi

Laureanda: Chiara Monti
Matricola: 2081083

Anno Accademico 2023/2024

Abstract

La Sindrome dell'X Fragile (FXS) è un disordine del neurosviluppo raro e la più frequente causa di disabilità intellettiva e di disordine dello spettro autistico. L'elevata eterogeneità fenotipica della FXS, che comprende difficoltà cognitive, neuropsicologiche, adattive e comportamentali, richiede una valutazione multidisciplinare. La presente tesi intende indagare alcune componenti delle funzioni esecutive, quali il controllo attentivo, la memoria di lavoro, la capacità di inibizione e la flessibilità cognitiva, in bambini e bambine con FXS in età pediatrica. A tal fine, oltre ad una valutazione neuropsicologica completa, sono stati utilizzati due compiti sperimentali che, sebbene ritenuti gold standard per l'indagine del funzionamento esecutivo ed ampiamente utilizzati nella popolazione a sviluppo tipico, sono tuttavia poco utilizzati nella FXS: il Dimensional Card Sorting Task e il Flanker Task. Tali compiti fanno parte della batteria neuropsicologica NIH-Cognitive Battery Toolbox, ampliamente utilizzata negli USA, e che al momento è disponibile solo in lingua inglese e spagnola. L'utilizzo di tale strumento si è reso vantaggioso in quanto già precedentemente utilizzato con popolazioni FXS in età pediatrica. I dati osservati sono stati discussi alla luce dei modelli teorici delle funzioni esecutive nei disordini del neurosviluppo.

Indice

Introduzione

CAPITOLO I

LA SINDROME X FRAGILE..... 1

1.1 Definizione e diagnosi..... 1

1.2 Epidemiologia e prevalenza..... 4

1.3 Caratteristiche fisiche e condizioni mediche associate.....5

1.4 Profilo comportamentale.....6

1.5 Profilo cognitivo e neuropsicologico (bambini)..... 9

CAPITOLO II

FUNZIONI ESECUTIVE E APPROCCI TEORICI.....18

2.1 Definizioni e modelli delle funzioni esecutive..... 18

2.2 Descrizione dei due paradigmi gold standard della letteratura.....23

2.2.1 Dimensional Change Card Sort Task 24

2.2.2 Flanker Task..... 29

2.3 Sviluppo delle funzioni esecutive nello sviluppo tipico..... 31

2.4 Revisione della letteratura sul funzionamento esecutivo nello sviluppo atipico……..... 48

2.4.1 Il disturbo da deficit di disattenzione e iperattività (ADHD).....49

2.4.2 Il disturbo dello spettro autistico (ASD).....53

2.5 Revisione della letteratura sul funzionamento esecutivo nei bambini e nelle bambine con sindrome x fragile.....57

CAPITOLO III

UNO STUDIO PILOTA SU FLANKER E DIMENSIONAL CHANGE CARD SORT TASK……...68

3.1 Introduzione allo studio…….....68

3.2 Lo studio: ipotesi di ricerca e obiettivi.....68

3.3 Metodo..... 69

3.3.1 Partecipanti 69

3.3.2 Materiali 71

3.3.3 Procedura 73

3.4 Risultati.....75

3.4.1 Flanker e statistiche descrittive.....75

3. 4.2 DCCS e statistiche descrittive.....80

3.5 Conclusioni.....86

Bibliografia.....90

Introduzione

La presente ricerca, che si colloca all'interno di una progettualità più ampia volta a caratterizzare il profilo fenotipico di bambini e bambine con Sindrome X fragile attraverso un protocollo multi-metodo, mira ad indagare alcune componenti delle funzioni esecutive in questa popolazione. A tal fine, sono stati utilizzati due compiti ampiamente utilizzati in letteratura nello sviluppo tipico, quali il Flanker Task e il Dimensional Card Sorting Task (DCCS), somministrati tramite tablet attraverso la batteria NIH Toolbox–Cognitive Battery (NIHTB-CB, Gershon *et al.,* 2010). In aggiunta, il progetto di tesi ha cercato di indagare se la performance in tali compiti fosse influenzata da alcune problematiche comportamentali che molto frequentemente sono presenti nella Sindrome oggetto di indagine, quali l'ansia e le problematiche attentive.

Il primo capitolo raccoglie informazioni generiche sulla sindrome dalla diagnosi genetica, all' epidemiologia e alla prevalenza non tralasciando le caratteristiche fisiche e le condizioni mediche associate, il profilo comportamentale e il profilo cognitivo e neuropsicologico dei bambini.

Il secondo capitolo indaga i modelli della letteratura che hanno cercato di spiegare le FE per analizzare tramite il modello di Miyake *et al.* (2000) e i paradigmi considerati gold standard come Flanker e DCCS nello sviluppo tipico e atipico, fornendo infine una revisione della letteratura sulle FE nella FXS.

Il terzo capitolo è dedicato allo studio sperimentale che si propone di indagare le FE in bambini con FXS tramite la somministrazione del DCCS e del Flanker, utilizzati in questa versione già in Spagna e Stati Uniti. Inoltre, valuta se il tipo di diagnosi ha un impatto sulle performance nei test. I dati raccolti sono integrati con la valutazione del QI (ottenuta

tramite le *Wechsler Intelligence Scale for Children* e la *Leiter International Performance Scale*) e con il profilo adattivo e i problemi comportamentali rilevati tramite le scale *Vineland Adaptive Behavior Scales Second Edition*, *Child Behavior Checklist* e *Conners Rating Scales 3*.

CAPITOLO I

LA SINDROME X FRAGILE

1.1 Definizione e diagnosi

La sindrome dell'X fragile (FXS) è un disordine del neurosviluppo raro e la più frequente causa monogenica di disabilità intellettiva (DI) e di disordine dello spettro autistico (ASD, Protic e Hagerman, 2024).

L'elevata eterogeneità fenotipica della FXS è data da difficoltà cognitive, neuropsicologiche, linguistiche, motorie, comportamentali, sociali e di adattamento: per questo necessita di una valutazione multidisciplinare.

Fu Lubs nel 1969 ad individuare il *Fragile X mental retardation 1 gene* (FMR1) sul cromosoma X, principale responsabile della sindrome (Verkerk *et al.*, 1991) causata da una mutazione del gene FMR1, localizzato lungo il braccio lungo del cromosoma X (q27.3). Il gene FMR1 è situato nella parte del cromosoma Xq27.3 ed è responsabile della codifica della proteina *Fragile X Messenger Ribonucleoprotein* (FMRP) che regola la traduzione di messaggeri specifici. L'eccessiva ripetizione (> 200) della tripletta citosina, guanina, guanina (CGG) all'inizio del gene e la metilazione del promotore causano il silenziamento del gene FMR1 (Salcedo-Arellano, Hagerman e Martínez-Cerdeño, 2020). A risentire di tutto questo processo è la proteina FMRP, la quale, se non viene prodotta o viene prodotta in quantità non adeguate, determina ritardi nello sviluppo o anche problematiche riguardanti la connettività sinaptica, la plasticità e l'architettura dei neuroni (Gómez-Rodríguez *et al.*, 2022). Nonostante tali conoscenze il meccanismo alla base della sindrome non è stato completamente scoperto e non sono chiari i meccanismi patogenetici. Negli individui sani il numero di triplette CGG ha un valore compreso tra 6

e 54 CGG, valore che codifica per la produzione di un'adeguata quantità di proteina FMRP.

La patologia si manifesta in tre modalità differenti a seconda delle soggettive modificazioni genetiche.

1. Mutazione completa: in questa condizione la ripetizione di triplette CGG è maggiore di 200, la metilazione abolisce la trascrizione del RNA messaggero (mRNA) e la produzione di FMRP è assente o davvero minima. La ripetizione eccessiva delle triplette CGG e la metilazione del promotore comportano il silenziamento del gene (Rousseau, Labelle, Bussières e Lindsay, 2011). Tale condizione prevede la manifestazione fenotipica della sindrome X Fragile.
2. Condizione di mosaicismo: in questo caso, solo alcune cellule presentano la mutazione completa, e l'individuo è affetto da sintomatologia meno grave rispetto alla condizione di full mutazione. Le configurazioni di mosaicismo sono due: mosaicismo dipendente da metilazione e mosaicismo di dimensione. Il mosaico da metilazione è contraddistinto da cambiamenti epigenetici senza alterazione della sequenza del DNA ma con modifiche fenotipiche. Il mosaico di dimensione provoca alterazioni nel DNA ed implica il supplemento o la perdita di nucleotidi in qualche cellula dell'organismo (Rousseau *et al.*, 2011);
3. Premutazione: gli individui affetti da premutazione sono per definizione mosaici; in questa condizione il gene FMR1 è alterato ma non al punto da incorrere nella FXS. Gli individui con premutazione hanno tra le 55 e le 200 ripetizioni di triplette CGG, questo comporta una riduzione della proteina FMRP e un aumento di mRNA. Alcuni autori come Tassone, Hagerman, Hagerman. (2014) ritengono che l'origine della premutazione non dipenda dall'insufficienza della proteina FMR1

come nel caso della FXS ma che sia l'elevata tossicità dell'mRNA con l'espansione delle triplette CGG la principale causa. Inoltre nella condizione di premutazione un elemento CGG può essere vacillante e dare origine attraverso processi genetici alla mutazione completa. Molto frequentemente mamme con condizione di premutazione trasmettono ai figli una condizione di mutazione completa (Tassone *et al.,* 2014).

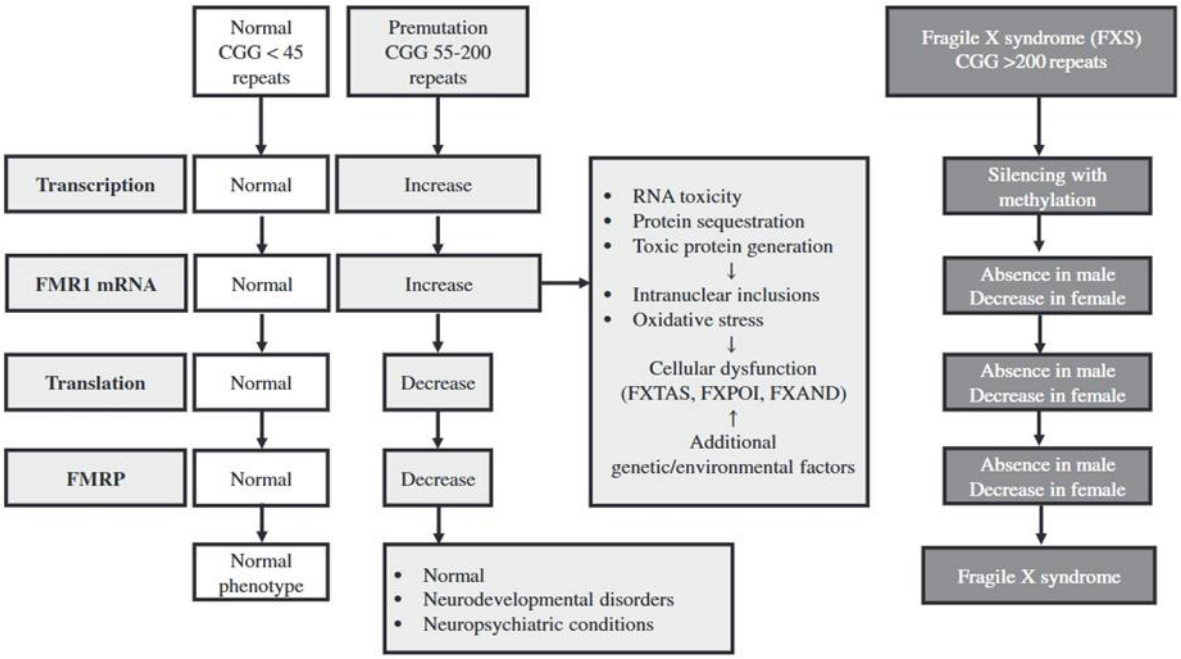


FIGURE 2 Contributing mechanisms of fragile X premutation compared with normal condition and fragile X syndrome.[54,96,97] CGG, cytosine-guanine-guanine

Figura 1 (I meccanismi che contribuiscono alla FXS e condizioni associate: A review, Tassanakijpanich, N., Hagerman, R. J., & Worachotekamjorn, J., 2021).

In alcuni casi la sindrome non dipende dall'espansione della tripletta CGG. Esempi di questi casi rari sono le mutazioni puntiformi che avvengono all'interno del DNA del gene

FMR1, le delezioni e i riarrangiamenti di intere parti del gene, o le alterazioni epigenetiche.

1.2 Epidemiologia e prevalenza

Gómez-Rodríguez *et al*. (2022) stimano che sono affetti dalla FXS 1:5000 maschi e 1:8000 femmine. Altri autori (Crawford *et al.*, 2020) usano stime che permettono di distinguere tra popolazione caratterizzata da gene premutato e full mutato, le persone caratterizzate da *full* mutazione sarebbero infatti 1 femmina su 11000 e 1 maschio su 7000; mentre una femmina su 300 e un maschio su 850 avrebbe la premutazione. Appare chiaro dalle stime e dalla meiosi come le femmine abbiano una probabilità nettamente minore di ricevere una diagnosi FXS (Crawford *et al*., 2020).

La FXS è a carattere ereditario x-linked. Le madri portatrici hanno il 50% di probabilità di trasmettere il loro cromosoma X mutato alla prole: questo significa che tra i due cromosomi uno funzionerà in modo tipico e l'altro sarà mutato.

Le donne possono essere portatrici di premutazione oppure di mutazione completa. Nel primo caso (portatrici di premutazione) possono presentarsi 3 condizioni: la condizione migliore è che sia ereditato il cromosoma X tipico e la prole non abbia la FXS; la seconda condizione meno critica è avere un figlio con la premutazione; la terza condizione nonché la più complessa è avere un figlio con la mutazione completa, questo perché durante il processo di meiosi possono aumentare le triplette trasmesse.

Nel caso in cui la mamma sia affetta da mutazione completa ci saranno soltanto due possibili condizioni: partorire un neonato con mutazione completa o un neonato non affetto dalla sindrome.

In riferimento ai padri invece non aumentano le triplette durante la meiosi e quindi saranno le figlie ad ereditare la premutazione (Crawford *et al.*, 2020) o la mutazione completa nei casi in cui il padre sia full mutato.

I maschi hanno una maggior probabilità di avere la sindrome perché hanno soltanto un cromosoma X che nel caso sia deficitario appare preponderante. Nelle donne c'è invece un processo che si chiama X inattivazione casuale, cioè lo spegnimento di uno dei due cromosomi X in ogni cellula: questo provoca nei maschi una disabilità intellettiva più grave mentre nelle femmine è lieve o moderata (Crawford *et al.*, 2020).

1.3 Caratteristiche fisiche e condizioni mediche associate

Nonostante le differenze individuali, tratti fisici caratteristici spesso possono essere riconosciuti nei bambini e nelle bambine con FXS. Questi sono solitamente: il volto allungato, le orecchie prominenti, i difetti oculari, il palato alto (Crawford *et al*. 2020). Altri punti deboli di questi infanti sono la motricità più o meno deficitaria, le articolazioni iper-flessibili, la riduzione del tono muscolare (ipotonia) e difetti come i piedi piatti. Nei maschi è molto probabile il macroorchidismo. Tra i problemi psichiatrici riscontrati di frequente vi sono l'ansia e la depressione, correlati ai soggetti con maggiore consapevolezza della propria situazione oppure in sinergia a difficoltà relazionali e interazionali.

Alcuni autori (Acero-Garcés, Saldarriaga, Cabal-Herrera, Rojas, Hagerman, 2023*)* hanno descritto fin dalla nascita le caratteristiche fisiche e sintomatiche più comuni. Queste potrebbero essere considerate indicatori per l'individuazione precoce della sindrome.

In particolare, tra il primo giorno di vita e il ventisettesimo, i bambini possono sviluppare macrocefalia, ipotonia e assumere un quantitativo di latte minore rispetto alla media. Nei primi giorni possono comparire anche il reflusso gastroesofageo, l'emesi e l'ipermobilità

delle articolazioni. Nel periodo che va dal ventottesimo giorno ai dodici mesi spesso si manifestano ritardi nella sfera motoria e il neonato non riesce a sedersi o a gattonare. Tendono ad emergere anche difetti visivi quali lo strabismo. Dai 13 mesi le problematiche più comuni in bambini e bambine con FXS diventano l'otite, problemi del sonno, comportamenti lesivi e crisi epilettiche. Tra i sei e gli undici anni questi bambini spesso sviluppano il prolasso della valvola mitrale (una deficienza della valvola che regola il flusso sanguigno). Le caratteristiche fisiche tipiche come il volto allungato emergono più avanti durante l'adolescenza. In ultimo è probabile l'insorgenza dell'obesità.

Passando al dettaglio delle probabilità chi è affetto dalla sindrome manifesta anche: otiti ricorrenti (55%), difficoltà nel sonno (32%), epilessia (20%), problematiche oculistiche (18%), problematiche di reflusso gastroesofageo (11%), apnee notturne (7%), e malattie cardiache come il prolasso della valvola mitrale (0.5% rif. Crawford *et al.*, 2020).

Concludendo le considerazioni rispetto ai casi di mutazione completa le bambine con FXS hanno caratteristiche fisiche generalmente meno pronunciate, soprattutto nei casi meno gravi; valutando i casi di premutazione le caratteristiche fisiche dei bambini e delle bambine non appaiono evidenti: Tassone *et al.* (2014) descrivono nei bambini con premutazione soltanto deficit di elaborazione visiva. Nel paragrafo precedente è già esposta la condizione di *FXVAC* per descrivere le caratteristiche principali della premutazione, nonché le condizioni di FXTAS e FXPOI dovute ad un elevato livello di FMR1 mRNA ritenuto tossico per l'organismo.

1.4 Profilo comportamentale

I bambini con FXS si caratterizzano per disordini delle funzioni esecutive e hanno spesso disturbi come disattenzione e iperattività (ADHD) o disturbi dello spettro autistico (ASD). Nei bambini con sindrome dell'X Fragile si osservano differenze significative

rispetto ai bambini caratterizzati soltanto da autismo, in particolare nel modo in cui si relazionano attraverso lo sguardo; spesso risultano più comunicativi e socievoli, probabilmente a causa dell'ansia che li contraddistingue.

Nell'autismo invece questi tratti sociali non sono presenti e anzi spesso il disinteresse per le relazioni, le interazioni e la comunicazione appare marcato. Inoltre, in chi ha FXS sono comuni i disturbi d'ansia (Crawford *et al*., 2020) come fobie sociali e specifiche e la messa in atto di comportamenti che sottolineano timidezza (abbassare lo sguardo o nascondere il viso). Non sempre però denotano evitamento sociale ed anzi a volte hanno un'alta motivazione ad interagire (Crawford *et al*., 2020).

Secondo Acero-Garcés *et al.* (2023) tra i tredici mesi e i due anni ai bambini con FXS si ascrivono comportamenti ansiosi (debole contatto oculare) e autolesionistici (si colpiscono, si tagliano e si graffiano per esprimere il loro disagio emotivo). La loro ansia e preoccupazione traspare anche dall'evitamento del contatto fisico con oggetti e persone. Nella maggioranza dei bambini sintomi più evidenti dello spettro autistico sono osservabili tra i due e i cinque anni come anche la sintomatologia ansiosa; nello stesso periodo i bambini e le bambine con FXS sviluppano un'ipersensibilità agli stimoli ambientali (suoni, tessuti, luci) e compaiono le prime problematiche legate all'apprendimento. A livello emotivo si rivelano labili e capricciosi.

Tra i sei e gli undici anni sono frequenti le crisi di rabbia, gli scatti di ira e un'evidente difficoltà a gestire e comunicare le proprie emozioni; con l'ingresso alle scuole elementari i deficit di attenzione, l'iperattività e l'impulsività diventano lampanti e sono diagnosticabili (American Psychiatric Association, 2013, p. 59). I bambini con sindrome dell'X fragile sono anche caratterizzati da un alto livello di *iper arousal* e stress (Crawford *et al*., 2020); questi possono correlare con aggressività auto ed eterodiretta.

I comportamenti più riscontrati in base alla gravità della sindrome sono battere le mani, mordere o dare schiaffi, pugni e calci. Talvolta parlano senza rispettare il proprio turno e hanno interessi ristretti e specifici (Protic e Hagerman, 2024). Infine l'adolescenza si caratterizza per un periodo marcato dalla messa in atto di comportamenti aggressivi nonché comportamenti sessuali non socialmente accettati.

Riguardo alla popolazione con premutazione è importante considerare la *FXANC*, che è associata all'insorgenza di disturbi neuropsichiatrici. È appurato che le componenti comportamentali siano più deficitarie nel genere maschile rispetto al genere femminile e che i sintomi siano più invalidanti in condizione di mutazione completa rispetto alla condizione di premutazione.

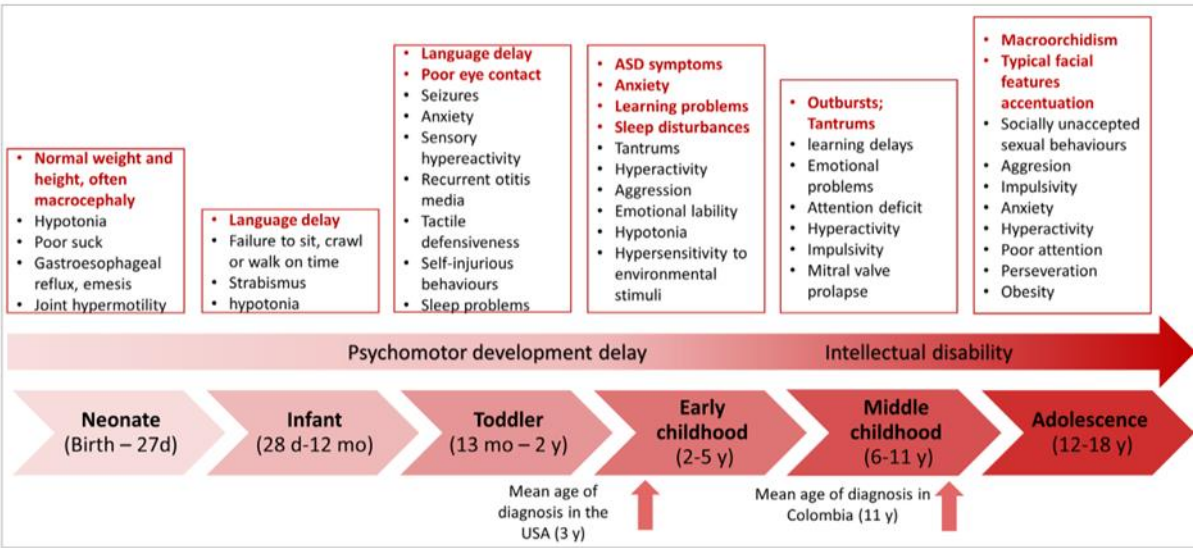


Figura 2 (Fragile X Syndrome in children Síndrome de X Frágil en niños, Acero-Garcés, Saldarriaga, Cabal-Herrera, Rojas, Hagerman, 2023)

1.5 Profilo cognitivo e neuropsicologico

Il profilo cognitivo della sindrome si presenta vario ed eterogeneo, con una disabilità intellettiva da lieve a grave nei casi di mutazione completa ad una disabilità intellettiva lieve o moderata nei casi di premutazione. Non mancano individui con un funzionamento intellettivo nella norma.

I maschi sono maggiormente affetti da grave disabilità intellettiva mentre le femmine risultano essere meno compromesse. Nelle femmine avviene un processo denominato inattivazione casuale dell'X: lo spegnimento di uno dei due cromosomi X in ogni cellula. Questo spiega la disabilità intellettiva lieve o moderata nelle femmine e la più grave nei maschi. Lo studio di Wright-Talamante *et al.* (1996) dimostra questa affermazione: c'è una differenza significativa tra la capacità cognitiva di maschi con FXS rispetto ai loro controlli maschi senza FXS; non vi è differenza significativa invece tra le femmine con FXS e le femmine gruppo di controllo senza FXS. Questo significa che i bambini e gli adolescenti maschi si differenziano maggiormente dal loro gruppo di controllo e le loro difficoltà risultano più evidenti rispetto ai coetanei senza la sindrome. La marcata differenza che si elicita soltanto nei maschi con FXS e non nelle femmine dimostra come nei maschi la sindrome risulti più gravosa. A causa della maggior gravità della sindrome gli studi sui maschi risultano preponderanti (Crawford *et al.*, 2020)

Alcuni autori (Meng *et al.*, 2022) descrivono maschi, per la maggioranza bambini con età media di 13 anni, riportando il profilo cognitivo in condizione di metilazione. I soggetti con mosaico di dimensione risultano più danneggiati e non ottengono punteggi cognitivi e comportamentali significativamente migliori rispetto a quelli che ottengono i partecipanti con mutazione completa; i partecipanti con mosaico di metilazione hanno un

buon funzionamento cognitivo e comportamento adattivo (indagati con gli indici QI, DI, comportamento adattivo e compromissione sociale).

Il quoziente intellettivo (QI) rappresenta una misura delle capacità cognitive di un individuo determinato attraverso test standardizzati come le scale Wechsler o Stanford-Binet. Nel caso della FXS l'utilizzo di strumenti di valutazione consente di confrontare le performance cognitive con quelle di persone affette da altre disabilità intellettive, condizioni mediche diverse o individualità neurotipiche (con QI tra 85-115).

Per analizzare il quoziente intellettivo (QI) 65 bambini e adolescenti con diagnosi FXS sono stati valutati tramite la Stanford-Binet (Quarta edizione, Thorndike, Hagen e Sattler, 1986) scoprendo diminuzioni del QI nel tempo nella maggior parte dei bambini maschi (Fisch *et al*., 2010). Altri autori non concordano e parlano piuttosto di una traiettoria di sviluppo più graduale con una fase di stabilizzazione, rispetto ai coetanei di pari età (Huddleston, Visootsak e Sherman, 2014). Quintin *et al.* (2016) confermano i risultati di Huddleston *et al.* (2014) evidenziando con punteggi standardizzati del QI che la disparità tra il gruppo di partecipanti (maschi e femmine, tra i sei e i sedici anni) con FXS e il campione normativo della WISC-III (Wechsler, 1991) era ampia durante l'infanzia e si è stabilizzata o attenuata nell'adolescenza sia per i maschi che per le femmine con FXS.

Hall, Burns, Lightbody e Reiss, (2008) mostrano un tasso di sviluppo cognitivo 2,2 volte più lento in chi è affetto da FXS rispetto al gruppo di controllo composto da fratelli dello stesso sesso non affetti (in un campione 55 ragazze e 90 ragazzi tra i 6 e i 16 anni utilizzando WISC-III, Wechsler, 1991). È importante ricordare che la WISC III risulta attualmente obsoleta perché è stata pubblicata la WISC V (Wechsler, 2003).

Uno studio ha evidenziato come il QI delle femmine sia tra 50 e 85, quindi sotto la media, con una disabilità lieve o moderata. Alcuni autori (Joga-Elvira, Jacas, Joga, Roche-

Martínez, e Brun-Gasca, 2021) hanno infatti condotto uno studio su 26 ragazze tra i 7 e i 16 anni e hanno trovato i seguenti risultati per quanto riguarda le capacità intellettive: nel gruppo di ragazze con FXS il 3,84% delle partecipanti ha ottenuto punteggi di QI nell'intervallo di disabilità intellettiva moderata (QI da 35-40 a 49), il 46,15% nell'intervallo di disabilità intellettiva lieve (QI 50-70), il 38,46% nell'intervallo borderline (QI 70-85) e l'11,53% nell'intervallo normotipico (QI > 85). Altri autori (Huddleston *et al.*, 2014) riportano dati sul QI delle femmine non propriamente in linea con i dati precedenti: sarebbero meno colpite rispetto ai maschi ma la maggior parte otterrebbe un QI borderline o medio-basso (QI 70 - 90).

Uno studio longitudinale tra infanzia e adolescenza considera maschi (n=114) e femmine (n=70) con FXS rivelando un profilo cognitivo che muta nel tempo. In particolare, analizzando nei maschi il dominio verbale e quello costruttivo visuo-spaziale, i due domini avrebbero profili di sviluppo simili prima dell'adolescenza; nell'adolescenza invece le abilità verbali risultano predominanti rispetto a quelle costruttive visuospaziali. Nelle femmine le abilità verbali sono punto di forza rispetto alle competenze costruttive visuo-spaziali durante tutto lo sviluppo (Quintin *et al*., 2016).

Lo studio di Cornish, Munir e Cross (1999) mostra scarsi risultati tra i partecipanti maschi con età compresa tra i 7-14 anni dell'UK nello svolgimento di compiti che implicano le abilità spaziali; le problematiche potrebbero essere correlate alle difficoltà motorie spesso presenti in questa sindrome.

Le capacità cognitive sono riflesse nel linguaggio, il quale influenza lo sviluppo e l'organizzazione del pensiero. Il linguaggio è il mezzo umano per eccellenza nell'interazione e nella creazione dei rapporti e delle relazioni ed è di fondamentale importanza per lo sviluppo cognitivo, emotivo e sociale. Lo spettro della FXS si

caratterizza per un'ampia varietà linguistica: i bambini possono non parlare e/o esprimersi solo grazie a lallazioni o essere fluenti.

Le persone con FXS presentano modalità linguistiche insolite come: il linguaggio tangenziale (non seguono la conversazione con le loro risposte), il linguaggio perseverante (secondo cui cercano di discutere dei loro temi favoriti) e la ripetizione di frasi (il discorso ripetitivo, Corona e De Giuseppe, 2018).

Approfondendo, nella fase di vita che va dal ventottesimo giorno ai dodici mesi si manifestano i primi ritardi nella sfera del linguaggio (Acero-Garcés *et al*., 2023). In questo periodo i bambini producono lallazioni: la quantità e la variazione del babbling del bambino anticipano l'ampiezza del suo vocabolario nelle età successive.

A 13 mesi nei bambini con FXS diventano maggiormente evidenti e comuni i ritardi nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo linguistico e comunicativo, con apprendimento lento rispetto a bambini di pari età a sviluppo normo-tipico. Il contatto visivo spesso carente influenza lo sviluppo dell'attenzione condivisa, il linguaggio e quindi la relazione con l'altro e la conoscenza del mondo. A causa dell'ampia variabilità genetica e dei fattori ambientali, i bambini possono arrivare ad uno sviluppo linguistico ottimale o non colmare mai il divario con i bambini normotipici. Alcuni autori (Brady, Fleming, Bredin-Oja, Fielding-Gebhardt e Warren, 2020) studiano la componente espressiva del linguaggio dimostrando che nei bambini FXS questa evolve più lentamente rispetto ai bambini con sviluppo tipico. Ad esempio, il vocabolario aumenta fino ai 10 anni e poi decresce lentamente e non si notano modificazioni notevoli nella sintassi e nella grammatica tra infanzia e adolescenza. In un altro studio alcuni autori (Oakes, Kover e Abbeduto, 2013) hanno trovato che i bambini con FXS hanno delle difficoltà anche nella sintassi recettiva del linguaggio.

Lo studio longitudinale di Brady *et al.* (2020) permette di evidenziare che dalla prima infanzia i bambini con FXS hanno una crescita del vocabolario espressivo e ricettivo minore rispetto allo sviluppo tipico (la sintassi è la parte linguistica più danneggiata). Lo studio indaga anche il profilo delle femmine che mostrano uno sviluppo simile ma meno compromesso dei maschi.

Rispetto ai maschi le problematiche delle bambine sono per lo più nella pragmatica della conversazione nonostante l'iniziale ritardo nello sviluppo del linguaggio (Ferrando, Banús, e López, 2004).

In ultimo, rispetto al linguaggio, questo è più inficiato nella condizione di mutazione completa rispetto alla condizione di premutazione.

Nei processi cognitivi e nel linguaggio di cui si è parlato fino ad ora gioca un ruolo fondamentale la memoria che immagazzina le informazioni e ne permette la reiterazione. Nei bambini con X Fragile la memoria di lavoro risulta compromessa. È nota come la capacità di mantenere in memoria informazioni sia verbali (digit span della WISC IV, Wechsler, 2003) che visuo spaziali, nei bambini e nelle bambine con FXS risulta deficitaria nel subtest visuo percettivo (disegno con i cubi, Schmitt, Shaffer, Hessl e Erickson, 2019).

In base alla moltitudine delle informazioni da ritenere in memoria o ai processi da compiere l'impegno cognitivo può essere più o meno gravoso. Schmitt *et al.* (2019) suggeriscono che al crescere del carico cognitivo, della difficoltà della manipolazione delle informazioni e dell'età peggiora la performance. Inoltre hanno una memoria di lavoro visuo-percettiva (ricordare l'oggetto mostrato) migliore rispetto a quella visuo-spaziale. Lo studio di Baker *et al.* (2010) sui ragazzi con FXS supporta quello che è stato appena detto e suggerisce deficit nella memoria di lavoro fonologica e in quella visuo-

spaziale rispetto a ragazzi di età mentale simile. La memoria di lavoro fonologica è significativamente più compromessa di quella visuo-spaziale. Lo studio non trova però differenze significative nelle performance della memoria di lavoro al variare della difficoltà del compito; questo è un dato che si contrappone alla review di Schmitt *et al* (2019) e che andrebbe maggiormente indagato.

Nelle femmine (Schmitt *et al.*, 2019) la performance può essere più variabile, in linea con l'ampio spettro di abilità cognitive generali e di adattamento; la memoria di lavoro non verbale è più fragile rispetto a quella verbale. Nei maschi il pattern è opposto e su questo concorda anche lo studio di Baker *et al.* (2010).

Le prestazioni dei bambini e degli adolescenti in condizione di premutazione appare migliore anche in questo caso rispetto alla condizione di mutazione completa.

Un'altra componente che assieme alla memoria risulta rilevante nell'evidenziare il buon funzionamento intellettivo nelle più disparate attività è l'attenzione.

I bambini e le bambine con questa sindrome hanno difficoltà nel mantenere il controllo attentivo, si distraggono e non portano a termine i compiti. Questo causa problematiche non solo a livello scolastico ma anche nella vita di tutti i giorni. Infatti, l'attenzione facilita l'orientamento nel nostro mondo caotico e pieno di stimoli.

L'attenzione può essere selettiva, sostenuta, divisa (fondamentale per svolgere differenti attività; Schmitt *et al*., 2019) e alternata (ci sostiene nel passaggio da un compito ad un altro, es. Memoria di cifre e lettere, WISC IV). Schmitt *et al.* (2019) riportano una fragilità nell'attenzione selettiva (permette la focalizzazione su alcuni stimoli ambientali o endogeni) e sostenuta (la capacità di mantenere la concentrazione per un tempo prolungato) nei maschi con FXS. Ad esempio, alcuni autori (Munir, Cornish e Wilding, 2000) riportano che maschi con FXS in età scolare confrontati con soggetti con sindrome

di Down e soggetti considerati normotipici hanno prestazioni inferiori nella ricerca di bersagli corretti (attenzione selettiva) e ne individuano un numero minore (attenzione sostenuta).

Uno studio longitudinale (Cornish, Cole, Longhi, Karmiloff-Smith, Scerif, 2013) su giovani maschi con FXS evidenzia come l'attenzione sostenuta si sia sviluppata a un ritmo più lento rispetto ai controlli di pari età cronologica o ad un ritmo simile anche se con ritardo se confrontati con un gruppo di pari età mentale.

Sullivan *et al.* (2007) descrivono come la durata dell'attenzione sostenuta nei maschi (tra 8 e 13 anni) con mutazione completa indagata tramite test di performance continua (CPT) in forma visiva e uditiva non superi i 5 minuti. In particolare, i bambini con FXS mostrano un declino dell'attenzione sostenuta simile o minore rispetto ai controlli di pari età mentale senza FXS.

L'attenzione sostenuta potrebbe essere un punto di forza in questi soggetti mentre l'alta comorbilità con ADHD potrebbe far presagire il contrario. A testimonianza di questo si riscontrano in alcuni studi risultati contrapposti; lo studio di Munir *et al.* (2000) indica prestazioni deficitarie per bambini e ragazzi tra gli 8 e i 15 anni rispetto a gruppi di controllo composti da partecipanti con sindrome di Down e ragazzi di scuole pubbliche, tutti abbinati per età mentale verbale. I ragazzi con FXS ottengono punteggi più bassi rispetto a quelli con sindrome di Down sia nell'attenzione sostenuta, che in quella selettiva e divisa. L'attenzione selettiva è ostacolata dalla similitudine dello stimolo target con gli stimoli distrattori e dal crescere di questi ultimi (Schmitt et *al*. 2019).

I compiti che misurano l'attenzione possono essere di natura visiva o uditiva. Vi sono evidenze che l'attenzione uditiva possa essere la più colpita nella FXS. Lo studio di Sullivan *et al.* (2007) sottolinea che i bambini con FXS hanno avuto meno difficoltà nel

compito visivo. Un altro studio contrappone le prestazioni dell'attenzione uditiva e visiva evidenziando come bambini con FXS presentino maggiori difficoltà con gli stimoli uditivi. Lo studio di cui si sta parlando è quello di Scerif, Longhi, Cole, Karmiloff-Smith e Cornish (2011) che prende in considerazione 37 bambini con FXS tra i 4 e i 10 anni e 74 bambini a sviluppo tipico tramite un compito simile al CPT che prevede diversi esercizi (uno che chiama in causa solo l'attenzione visiva o solo quella uditiva e uno che implica le due tipologie contemporaneamente).

Nelle ragazze l'attenzione è meno deficitaria rispetto ai maschi. Non tutti gli studi però concordano come lo studio di Jordan, Bartholomay, Lee, Lightbody e Reiss (2023). Questo lavoro mostra il confronto tra ragazze tra sei e sedici anni con FXS e un gruppo di controllo di pari età, sesso e QI verbale: le partecipanti con FXS ottengono prestazioni inferiori in termini di attenzione e memoria di lavoro.

Per completare il quadro del profilo cognitivo di bambini e adolescenti con FXS è utile riportare ulteriori criticità presenti: la capacità di inibizione e la flessibilità cognitiva. L'inibizione permette di tralasciare ciò che non è importante e di inibire la risposta primariamente premiata (Schmitt *et al*., 2019). Questa funzione è più inadeguata nel periodo adolescenziale, caratterizzato già di per sé da una moltitudine confusionaria di sentimenti ed emozioni ed è marcatamente deficitaria nei maschi. Nelle prestazioni delle femmine con FXS si osserva sempre più eterogeneità (Schmitt *et al*., 2019).

Nella review di Schmitt *et al.* (2019) i punteggi dei maschi con la sindrome indicano una scarsa prestazione anche nella flessibilità. Gli errori sono per lo più perseverativi. Non in tutti gli studi (Schmitt *et al*., 2019) sono documentate difficoltà nella flessibilità cognitiva ma la perseverazione sembra essere ciò che più li caratterizza e li differenzia. Problemi

di flessibilità sono presenti anche nelle femmine a livello di perseverazione ma servono studi che lo confermino (Schmitt *et al*., 2019).

Nella tabella di Huddleston *et al.* (2014) sono riportati ulteriori studi che mostrano i principali deficit di cui si è discusso sopra in tutto l'arco della vita nelle diverse condizioni genetiche (mutazione completa, premutazione, condizione di mosaicismo) e per genere (maschile e femminile).

TABLE 1 | Key Findings Related to Cognition and FXS

Study	Subjects	*N*	Age Range	Measures	Key Findings
Kemper et al., 1988[16]	Males and females with full mutation and IQ-matched clinical sample	20	4–12 years	K-ABC (Kauffman Assessment Battery for Children)	Relative strength in Simultaneous processing, achievement, matrix analogies. Weakness in arithmetic
Freund and Reiss, 1991[17]	Males and females with full mutation	34	3–24 years	SB-IV (Stanford-Binet, Fourth Edition)	Weaknesses in quantitative skills and short-term memory recall for visually presented abstract stimuli for both genders Relative strengths in verbal labeling and comprehension; deficits in spatial visualization and visual-motor coordination for males. Relative weakness in short-term memory for nonverbal, sequential material and strength on verbally based short-term memory task for sequenced information for females
Wright-Talamante et al., 1996[18]	Males with full mutation (fully methylated, mosaic, and partially unmethylated), females with full mutation, and clinical controls	51	Chart review—Not included	Wechsler, SB, K-ABC	IQ decline in FXS males compared to controls; No significant IQ decline in FXS females as compared to controls; IQ decline varied based on methylation status for males
Fisch et al., 1996[19]	Males with full mutation	24	3–15 years	SB-IV	Declines in IQ in 75%, Declining scores due to relative inability to keep pace with age-normed peers
Tassone et al., 1999[10]	Males with full mutation (fully methylated, mosaic, and partially unmethylated), females with full mutation, permutation, and normal controls	80	1–60 years	Leiter, Wechsler, K-ABC, SB	FMRP expression correlated with IQ in mosaic males, partially methylated full mutation males, and full mutation females
Backes et al., 2000[20]	Males with full mutation and controls with tuberous sclerosis	49	5–16 years	K-ABC, CBC (Child Behavior Checklist), Clinical interview	FXS profile—strengths in acquired knowledge and simultaneous processing
Bennetto et al., 2001[21]	Females with full mutation and permutation/ FXS family member controls	165	8–45 years	WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised)	Significantly lower IQ revealed for women with FXS; relative weakness on arithmetic, subtest; relative strength on picture completion subtest
Fisch et al., 2002[22]	Males with full mutation and age-matched peers with ASD		2–18 years	SB-IV	IQ lower in FXS, steeper decline, did not stabilize over time
Kogan et al., 2009[23]	Males with full mutation and mental age-matched cohort with DS	15	11–23 years	Modified Wisconsin General Apparatus Test	Limitations in object discrimination learning and reversal tasks; strengths in egocentric spatial learning and reversal tasks; poor visual-working memory
Fisch et al., 2010[24]	Males and females with full mutation, Williams-Beuren Syndrome, and Neurofibromatosis Type 1	65	4–16 years	SB-IV VAB (Vineland Adaptive Behavior Scales)	Longitudinal decline in IQ in FXS; lower in males; Significant DQ decline in FXS not significantly lower in females than males
Van der Molen et al., 2010[25]	Males with full mutation	43	18–48 years	Snifders and Oomen Non-Verbal Intelligence Test (SON), PPVT (Peabody Picture Vocabulary Test); TVK (Talltest voor Kinderen); RAKIT (Revised Amsterdam Children Intelligence Test); CANTAB	Weakness on measures of reasoning- and performance abilities confined to abstract item content, relatively strong on measures of visuo-perceptual recognition and vocabulary. Significant weakness for verbal short-term memory. Suggested a fundamental deficit in executive control

Tabella 1 di Huddleston, L. B., Visootsak, J., e Sherman, S. L. (2014). Cognitive aspects of Fragile X syndrome. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science, 5*(5), 501-508.

CAPITOLO II

FUNZIONI ESECUTIVE E APPROCCI TEORICI

2.1 Definizioni e modelli delle funzioni esecutive

Le funzioni esecutive (FE) sono un termine ombrello che raccoglie al suo interno molteplici abilità. Le FE permettono l'autoregolazione nelle relazioni interpersonali, la comprensione della complessità dei concetti ma anche il giungere all'obiettivo preposto e risolvere situazioni nuove (Cristofori, Cohen-Zimerman e Grafman *et al.,* 2019).

Secondo Mazzucchi (2020) permettono di pianificare, programmare, avviare, mettere in atto, risolvere e supervisionare l'azione, garantendone una corretta esecuzione e apportando modifiche in itinere, mettere in atto comportamenti volontari in base alle esigenze proprie e/o ambientali, inibire le interferenze. Le FE influenzano la nostra vita quotidiana a livello emotivo-relazionale, scolastico, intrapersonale, sportivo, lavorativo e sono una delle principali attività del nostro cervello. Le FE sono anche definite "processi superiori": permettono infatti, di svolgere compiti più complessi come quelli sopra nominati e si basano su processi di base come la percezione visiva, uditiva, tattile.

Nella letteratura delle FE è possibile trovare molti modelli. Tra i modelli unitari quello di Norman e Shallice (1986), afferma l'esistenza di due sistemi; il primo in grado di attivarsi in modo automatico quando si agisce, e che è necessario per tutte le azioni automatizzate e abitudinarie. Il secondo, il Sistema Attentivo Supervisore (SAS), interviene quando ci troviamo in una situazione nuova o bisogna scegliere come agire o ancora inibire e correggere errori. Quest' ultimo rappresenta le FE.

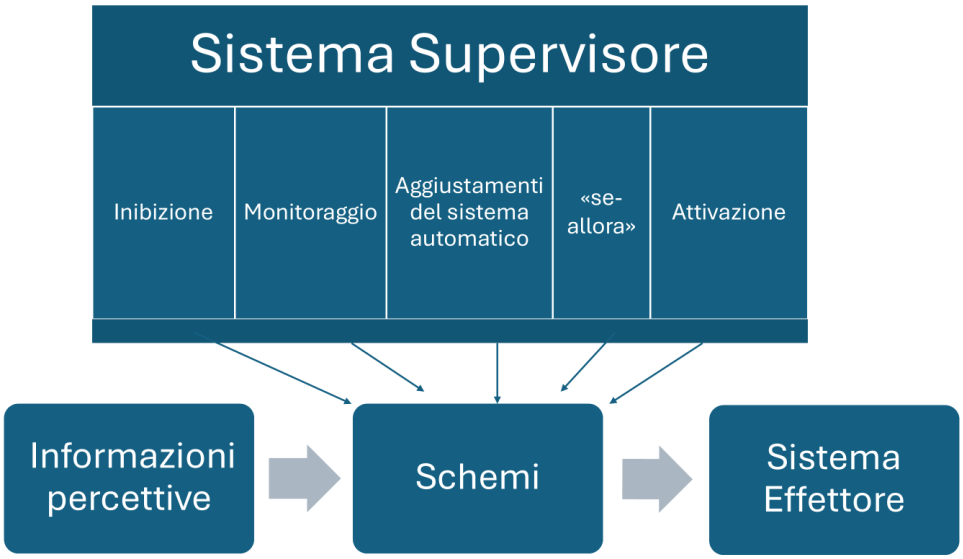


Figura 3 Modello di Norman e Shallice (1986)

Un altro modello unitario è quello di Baddeley e Hitch (1974); descrive la memoria di lavoro, ipotizzando l'esistenza di un sistema esecutivo centrale e tre sottosistemi: il taccuino visuospaziale, il loop fonologico e il buffer episodico. Questi magazzini della memoria di lavoro permettono di agire sulle informazioni mentre sono mantenute in memoria. Il sistema esecutivo centrale controlla e regola i tre sottosistemi: il taccuino visuospaziale che contiene informazioni visive, spaziali, sulla dimensione e le geometrie del mondo; il loop fonologico che ritiene in memoria informazioni linguistiche come le parole e i suoni; il buffer episodico detiene ricordi ed episodi accaduti al soggetto. Questi tre sottosistemi sarebbero gli organizzatori di tutte le diverse tipologie di informazioni acquisite da ogni individuo. Nel 1986 (Mazzucchi, 2020) propose modifiche al modello, ritenendo fondamentale la capacità di mantenere e usare le informazioni della memoria semantica, episodica e del contesto per portare a termine un'azione. In questa proposta il magazzino fonologico è diviso in due sottocomponenti: il loop fonologico e il controllo

articolatorio. Afferma inoltre che le FE prendano parte a diversi processi, rafforzando di fatto il ruolo del sistema esecutivo centrale.

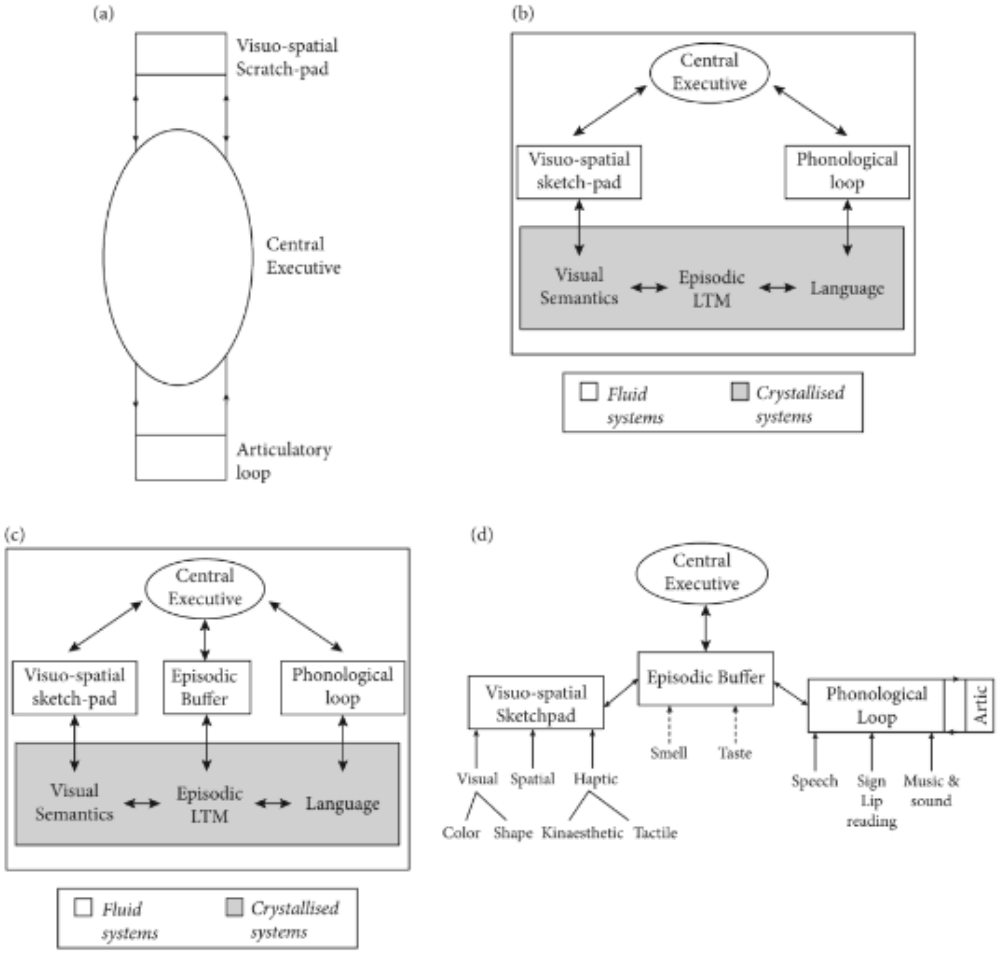


Fig. 2.2 Successive stages of the development of the multicomponent model are shown in panels (a) to (d) (for further details see text).

(a) Reproduced from Baddeley, A., *Working Memory* © 1986, Oxford University Press. (b) Reproduced from Alan Baddeley, 'The episodic buffer: a new component of working memory?', *Trends in Cognitive Sciences*, 4 (11), pp. 286–291, Box 1 Figure 1b, https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2 Copyright © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved. (c) Reproduced from Alan Baddeley, 'The episodic buffer: a new component of working memory?', *Trends in Cognitive Sciences*, 4 (11), pp. 286–291, Figure 1, https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2 Copyright © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved. (d) Reproduced from Alan D. Baddeley, Richard J. Allen, and Graham J. Hitch, 'Binding in visual working memory: The role of the episodic buffer', *Neuropsychologia*, 49 (6), p.1399, Figure 8. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.042 Copyright © 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Figura 4 Modello Baddeley con tutti gli aggiornamenti Baddeley, A. D., Hitch, G., & Allen, R. (2021). A multicomponent model of working memory. *Working memory: State of the science*, 10-43.

Altri modelli proposti per la spiegazione del funzionamento cognitivo relativamente alle FE sono i modelli sequenziali.

In particolare, il modello del Problem Solving di Zelazo (1997) raccoglie le FE sotto diversi sottoprocessi che interagiscono tra loro in 4 fasi: rappresentazione del problema, pianificazione delle azioni da svolgere, esecuzione e valutazione del risultato a cui si è giunti. Questo modello è una risorsa in tutte le situazioni in cui si affronta un compito o un problema e si affina la sua attuazione con la crescita e lo sviluppo.

Un altro modello che è utile prendere in considerazione per problematiche legate all'età evolutiva è il modello di Barkley del 1977. E' anche definito "dell'inibizione" perché la identifica come la caratteristica principale; essendo uno dei deficit identificativi dell'ADHD, è sovente impiegato per spiegarne le caratteristiche peculiari. Le altre quattro caratteristiche che individua sono la memoria di lavoro, la gestione delle risposte emotive, l'interiorizzazione del discorso autodiretto e l'analisi e la sintetizzazione delle informazioni. Queste quattro componenti sarebbero influenzate dalla difficoltà nell'inibizione comportamentale con conseguenti deficit anche negli altri quattro processi (Vicari e Caselli, 2017).

Figura 5 Modello di Barkley 1977

In letteratura esiste una dicotomia tra modelli unitari (sopra nominati) e modelli frazionali.

Per questi ultimi il modello di Miyake e collaboratori (2000) è il più accreditato per descrivere le FE e la loro traiettoria evolutiva. È un modello secondo cui le FE sarebbero 3: l'inibizione della risposta, la flessibilità cognitiva o shifting e l'aggiornamento della memoria di lavoro. L'inibizione implica saper elicitare risposte differenti da quelle implicate primariamente dalla situazione. La flessibilità consente di cambiare stato mentale o passare da un compito ad un altro. La memoria di lavoro permette di memorizzare nuovi contenuti o eliminarli durante lo svolgimento di compiti o in situazioni di vita reale.

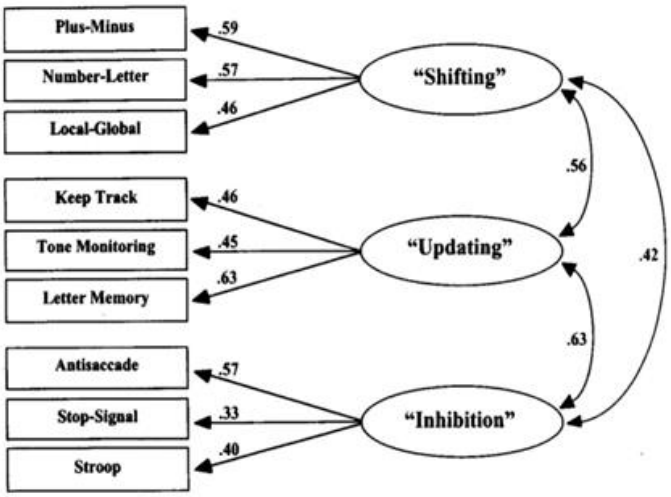


Figura 6, Modello di Miyake et al. (2000) con evidenze psicometriche della dissociabilità e correlazione tra le funzioni esecutive.

Ma quali modelli descrivono al meglio le funzioni esecutive dei bambini? Wiebe, Espy e Charak (2008) hanno cercato la risposta somministrando compiti sulla memoria di lavoro e l'inibizione (funzioni esecutive) a bambini tra 2 e 6 anni. Grazie all'analisi statistica fattoriale confirmatoria hanno scoperto che i modelli migliori sono quelli che delineano le FE con un unico fattore. Con lo sviluppo neurale e quindi l'entrata nell'età adulta il modo migliore per spiegare le FE è prendere in considerazione variabili parzialmente dissociabili ma moderatamente intercorrelate (Vicari e Caselli, 2017) come il modello di Miyake *et al* (2000). Quest' ultimo modello evidenzia la natura sia unitaria che frazionaria delle funzioni esecutive e risolve la dicotomia. E' utile ricordare che nei test standardizzati è impossibile misurare una sola funzione esecutiva isolandola da tutte le altre.

2.2 Descrizione dei due paradigmi gold standard della letteratura

Nel riportare i risultati attuali della letteratura sullo sviluppo tipico e studiare le FE secondo il modello più accreditato di Miyake *et al.,* (2000) si considerano i due paradigmi

gold standard utilizzati per studiare il funzionamento esecutivo. I due compiti a cui seguirà una revisione nella letteratura sul funzionamento esecutivo nello sviluppo tipico e atipico sono: il Dimensional Change Card Sort Task (il test di Ordinamento Dimensionale delle Carte, una misura della flessibilità cognitiva) e il Flanker (una misura del controllo inibitorio nel contesto dell'attenzione visiva selettiva). Queste due misure sono sensibili ai cambiamenti dello sviluppo durante l'infanzia, hanno un'eccellente affidabilità e una buona validità convergente (Zelazo *et al*., 2013). Tramite questi due paradigmi o compiti simili sarà indagato lo sviluppo dei bambini tipici, atipici e con FXS.

2.2.1 Dimensional Change Card Sort Task

Il Dimensional Change Card Sort Test (DCCS) indaga le FE e prevalentemente la flessibilità cognitiva (Hessl *et al*., 2016). Al bambino sono presentate due immagini che cambiano per due caratteristiche (come il colore e la forma) e deve abbinare le figure bivalenti (come le palle gialle o i camion blu) alla figura target (Hessl *et al*., 2016). Il test richiede al partecipante di passare dall' abbinare una dimensione come il colore ad un'altra come la forma, e viceversa.

Lo "switch" avviene quando il partecipante dopo aver categorizzato per una caratteristica (ad esempio, la forma) deve cambiare e codificare per l'altra caratteristica (ad esempio, il colore) e poi nuovamente ritornare alla regola precedente. Solitamente il test è formato da una prima condizione in cui si segue la regola del colore, una seconda in cui si segue quella della forma ed una terza chiamata mixed in cui si può passare da una regola all'altra.

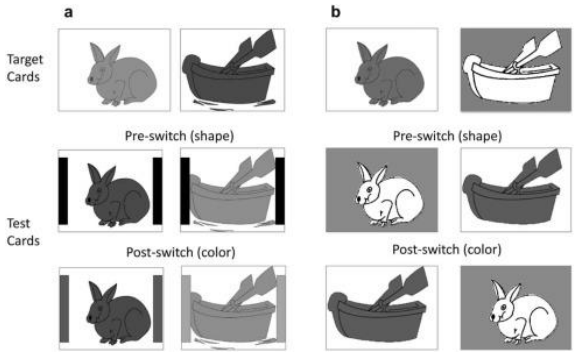


Figura 7 Doebel e Zelazo (2015) Rappresentazione della fase Pre-switch e Post-switch. Nell'immagine a sono indicate le possibili carte target che vengono presentate una alla volta ed è richiesto prima di categorizzare lo stimolo target per forma (Pre-switch) e poi di categorizzarlo per colore. Ad esempio per categorizzare il coniglio per forma si sceglierà il coniglio sottostante, per categorizzare il coniglio target per colore si sceglierà la barca.

La Teoria della Complessità Cognitiva e del Controllo rivisitata, ritiene che in entrambe le versioni del DCCS si usi una regola di ordine superiore per capire se utilizzare la regola del colore o delle forme. Ad esempio "Se è il gioco delle forme, allora c'è il coniglio qui e la barca là; se è il gioco dei colori, allora c'è il rosso qui e il blu là" ('se condizione allora se antecedente allora conseguente). Avvalersi di regole complesse può essere relato all'auto riflessione e dipendere dall'azione della corteccia prefrontale (Zelazo, 2006).

Secondo la Teoria della Complessità Cognitiva e del Controllo, il DCCS ha una struttura comune con la Teoria della Mente (Frye, Zelazo e Palfai, 1995). Infatti i miglioramenti in compiti di teoria della mente e nell'ordinamento delle carte dipendono dalla flessibilità. Kloo e Perner (2003) ritengono che sia importante anche la capacità di inibizione dell'azione e la Teoria della Falsa Credenza perchè per portare a termine il test

bisognerebbe essere consapevoli che uno stimolo può essere visto in due modi differenti, e che esistono diverse prospettive su uno stesso oggetto.

Il test può essere svolto sia con materiale cartaceo o sul tablet per registrare indici come l'accuratezza e il tempo di reazione (Hessl *et al*., 2016). Ha una durata complessiva di 5 minuti e include un'estensione facilitata in cui le figure da abbinare sono più simili tra loro (Hessl *et al*., 2016). Un vantaggio del test DCCS è la ripetizione delle istruzioni in ogni prova per non lasciare nulla al caso o darlo per scontato (Zelazo, 2006), in questo modo è più probabile che si stia valutando la flessibilità cognitiva e non ad esempio la ritenzione in memoria di regole. Adattando il compito possono anche essere valutati soltanto specifici aspetti. Esistono versioni più complicate per bambini più grandi e adulti, dove i cambiamenti sono casuali e segnalati solo a livello visivo o è chiesto di essere rapidi. Queste versioni misurano precisione e tempo di reazione. I dati della versione standard sono solitamente valutati in modo categorico, come superati o non superati.

Se questo test è svolto tramite ipad (McKenzie *et al*., 2019) le linee guida riportano che mentre si completano gli elementi di pratica l'iPad dirà all' esaminando se la sua risposta è corretta o errata. Durante il test, però, l'iPad non fornisce più questo feedback. Alcuni individui potrebbero fissarsi su questo aspetto e iniziare a modificare le proprie risposte o a non ottenere risultati altrettanto soddisfacenti. Per evitare che questo accada può essere trasmesso tramite tablet l'avvertimento che non sarà più dato un feedback alla risposta del bambino.

Zelazo (2006) descrive la versione standard del DCCS somministrata a bambini con età mentale tra circa 2 e 5 anni e passata questa, quella "border" più complessa usata con bambini con età mentale tra 5 e 7 anni. Il test utilizza due scatole con un pannello per attaccare le 2 carte bersaglio, una rappresenta un coniglio blu e l'altra una barca rossa.

Nella prova *Standard* ci sono 7 carte che che rappresentano un coniglio rosso e 7 carte una barca blu. Due di queste carte di prova standard vengono utilizzate nella fase di dimostrazione. Nella versione *Border* ci sono 7 carte con un bordo nero, 4 raffigurano un coniglio rosso e tre una barca blu e 7 carte standard (4 conigli rossi e 3 barche blu). Al bambino viene detto che nel gioco dei colori tutti quelli blu vanno nella scatola a sinistra, e quelli rossi nella scatola di destra (Zelazo, 2006). Dopo avergli fatto vedere una nuova carta e indicatogli dove porla, si ripete la regola (Se è blu, va qui, ma se è rossa, va là). Successivamente si mostra una nuova carta e si chiede al bambino di categorizzarla. Se lo fa correttamente viene rinforzato, altrimenti si rispiega la regola. Successivamente, sia che i bambini svolgano il compito correttamente o meno, gli si chiede di continuare a smistare le carte. L'esaminatore seleziona una carta di esempio, la mostra al bambino nominandola con la caratteristica rilevante e chiede al bambino dove metterla. Dopo sei prove inizia il gioco delle forme, l'esaminatore spiega che tutti i conigli vanno a sinistra e tutte le barche a destra. Subito dopo, l'esaminatore prende una carta (diversa per due prove consecutive) e chiede al bambino di posizionarla senza dargli feedback e continuando con il post switch. Se completa opportunamente almeno 5 prove è considerato promosso nel *pre switch*, se supera anche la fase *post switch* può proseguire con la versione *con il bordo (border)* spiegando che le carte possono avere un bordo nero e in questo caso bisogna usare il gioco dei colori mentre se non lo hanno bisogna giocare al gioco delle forme. Dopo avergli mostrato una prova, lo si fa iniziare. Ad ognuna delle 12 prove della versione con il bordo sono ripetute le regole ("Se c'è un bordo, gioca il gioco dei colori. Se non c'è un bordo, gioca il gioco delle forme"). Il bambino deve eseguire opportunamente almeno 9 prove. I dati della versione con i bordi possono essere trattati in modo continuo o categorico e sono usati con bambini fino a 7 anni.

Nella versione per il tablet, il test è simile ma si svolge come in *Figura 8*. Il test si compone di 4 blocchi: quello di pratica, il preswitch, il postswitch e quella mixed.

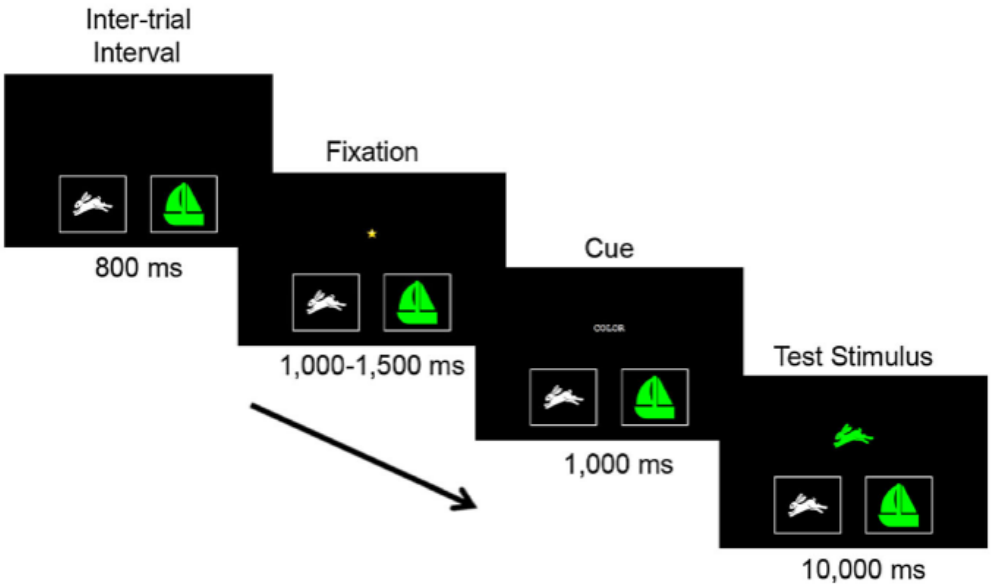


Figura 8 Fasi del test Flanker secondo Zelazo et al., (2013)

Chi durante la somministrazione del test riceve primariamente la forma, è avvertito da uno stimolo visivo e da istruzioni verbali registrate, ad ogni prova (Zelazo et al., 2013). Successivamente appare per 10.000 ms uno stimolo e i partecipanti toccano uno dei due stimoli target ricevendo un feedback. Per cominciare il test è necessario svolgere bene tre prove su quattro. Poi ci sono altre prove per l'altra dimensione. Successivamente inizia il test che coinvolge forme e colori senza ricezione del feedback: il primo blocco è di 5 trials in cui i partecipanti utilizzano l'ultima dimensione del blocco pratica (es. il colore). Se riescono a completare quattro prove su cinque passano al blocco dopo in cui le istruzioni indicano di utilizzare l'altra dimensione (es. la forma). Se superano almeno quattro prove inizia il blocco misto (50 prove, di cui 40 frequenti cioè del blocco post commutazione

forma e 10 rare) che è composto nello studio da 30 prove. Il metodo di valutazione prende in considerazione la precisione (più di 80% di risposte corrette) e il tempo di reazione.

Hessl *et al*. (2016) descrivono versioni più recenti maggiormente fattibili per chi ha difficoltà, minimizzando le differenze delle immagini da abbinare e rendendo evidenti quelle da differenziare. In generale nello sviluppo tipico, l'ultima condizione (mixed) è solitamente la più difficoltosa in termini di accuratezza e quella con i maggiori tempi di risposta. La prova colore risulta invece la più accurata e con tempi di risposta più veloci. Questa previsione varia a seconda del campione preso in considerazione.

2.2.2 Flanker Task

Il compito Flanker indaga prevalentemente il controllo inibitorio e l'attenzione al test. Il compito inizia con uno stimolo al centro dello schermo, è il target e indica la direzione. Il target ha lo stesso numero di stimoli distrattori a destra e a sinistra. Gli stimoli possono essere pesci se l'età mentale del partecipante è al di sotto degli 8 anni o frecce se il partecipante ha superato gli 8 anni. Il compito del partecipante è premere un pulsante sullo schermo corrispondente alla direzione dello stimolo centrale. Nelle prove congruenti tutti gli stimoli distrattori seguono la stessa direzione del target, mentre nelle incongruenti seguono la direzione opposta. Le due variabili indipendenti indagate dal compito sono l'accuratezza e il tempo di reazione. L'accuratezza è rilevante soprattutto nelle età mentali minori, e il tempo di reazione è di maggior importanza negli adulti.
Il compito dura circa 4 minuti ed è solitamente composto da 40 trials ma può avere un numero diverso di trial in base alle differenti versioni. Possono variare anche gli stimoli. Nella versione estesa di Hessl *et al*. (2016) per partecipanti in via di sviluppo con difficoltà si inizia con un compito più semplice (decidere dove guarda un singolo grande

pesce) che si complica nel tempo aggiungendo pesci di colore e dimensioni diverse vicino allo stimolo target.

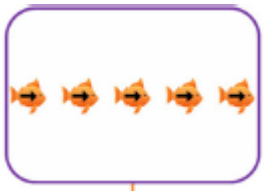


Figura 9 esempio degli stimoli della prova congruente Flanker di McKenzie et al. (2019)

In questo compito entra in gioco il controllo attentivo attenzionale che permette di focalizzarsi sugli stimoli rilevanti (il target) mentre si sopprimono le informazioni irrilevanti (i distrattori; Bavelier e Green, 2019).

Zelazo *et al.*, (2013) descrivono una versione modificata del Flanker test che consiste in tre blocchi: pratica, stimoli pesce e stimoli frecce. Durante la pratica è spiegato ai partecipanti che ci sono due pulsanti sul *touch screen* da premere in base alla direzione del pesce centrale definito come target. È chiesto ai partecipanti di rispondere correttamente a tre prove su quattro con un massimo di 3 serie (composte da 4 trial ognuna) di possibilità prima che il test venga interrotto. Poi inizia il blocco di 25 trial di pesci (16 congruenti e 9 non, con da 1 a 3 congruenti prima di ogni incongruente). Se risolvono almeno 5 trial incongruenti passano alle frecce con struttura identica ai pesci. I punteggi utilizzati da Zelazo *et al.*, (2013) sono l'accuratezza (maggiore del'80%) e i tempi di reazione; utilizzano soltanto i primi 20 trials per evitare che la stanchezza dei partecipanti infici il test. I dati sono gestiti come nel test DCCS (Zelazo *et al.*, 2013). Sono considerati outlier i trial con RT minore di 100 millisecondi o maggiori di 3 deviazioni standard dalla media dei RT. La mediana del RT è calcolata in base ai trial incongruenti corretti, poi è stata applicata una trasformazione logaritmica in base 10.

La letteratura dimostra che in questo paradigma vi è un Effetto Congruenza secondo cui nella condizione congruente i partecipanti sarebbero più accurati e avrebbero tempi di risposta più veloci rispetto alla condizione incongruente.

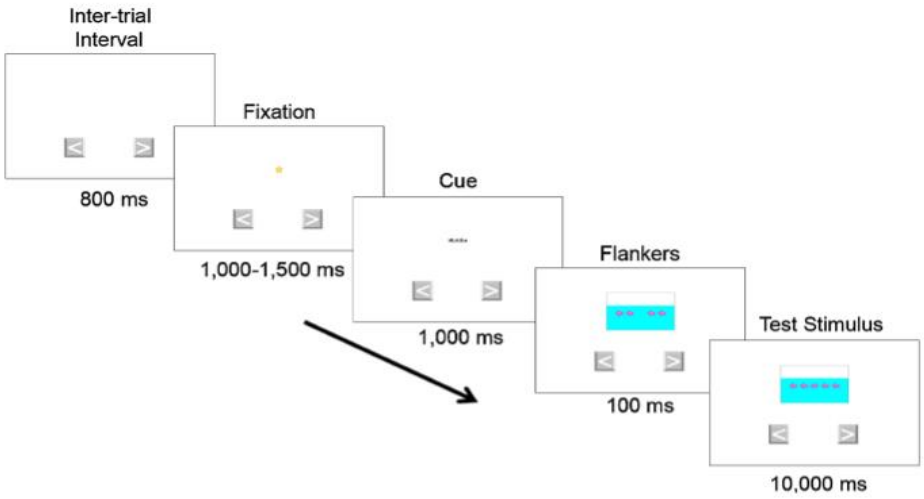


Figura 10 Fasi del compito di Zelazo et al., (2013)

2.3 Sviluppo delle funzioni esecutive nello sviluppo tipico

Utilizzando il modello di Miyake *et al.* (2000) sulle funzioni esecutive e i paradigmi gold standard appena illustrati (o compiti simili) si procede ad una revisione della letteratura sulle funzioni esecutive nello sviluppo tipico soffermandosi sul periodo scolare, principale età che verrà considerata nello studio al capitolo 3.

Innanzitutto, diversi autori hanno studiato le FE cercando correlazioni tra due livelli di indagine, quello comportamentale e quello neurale, con l'obiettivo di delineare il profilo di sviluppo e ottenere una doppia validazione. Le FE sono state studiate a livello comportamentale e neuropsicologico tramite test standardizzati e a livello neurale grazie alle neuroimmagini; il quadro è complesso a causa delle variabili genetiche, ambientali, epigenetiche, anatomiche maturazionali, funzionali. A livello neuropsicologico l'ipotesi

più accreditata è una differenziazione precoce delle diverse componenti delle FE (inibizione, memoria, …) che risultano già altamente correlate durante l'infanzia (come nello studio di Blankenship *et al*., 2019, che le ha analizzate a dieci mesi, tre anni, quattro anni e sei anni). Altri autori le ritengono difficilmente scomponibili nell'infanzia e sono propensi per una differenziazione delle FE soltanto in età adulta (Miyake e Friedman, 2012).

Dal punto di vista neurale, invece, alcuni autori sostengono che le FE sono guidate da un unico substrato neurobiologico (la corteccia prefrontale, in particolare la dorsolaterale prefrontale, Mazzucchi, 2020) e altri le credono differenziabili (come, ad esempio, il circuito dorsolaterale prefrontale, quello prefrontale orbitale e il cingolato anteriore). L'ipotesi più probabile è che la differenziazione avvenga con la crescita e la maturazione cerebrale (Ibbotson, 2023).

Per analizzare come le FE cambiano durante la crescita è utile provare a descriverle separatamente, ricordando che la separazione effettiva è impossibile perché le FE agiscono in sinergia e in modo differente in base ai compiti. Si riconosce anche che non tutte le componenti esecutive seguono lo stesso ritmo e la stessa traiettoria di sviluppo. Ad esempio, secondo Valeri e Stievano (2007), l'inibizione comportamentale (correlata alla corteccia fronto orbitale) si svilupperebbe prima della pianificazione (dorso laterale prefrontale): infatti la regione dorso laterale prefrontale maturerebbe dopo quella prefrontale orbitale. Le FE seguono quindi anche una gerarchia durante lo sviluppo; la prima funzione a svilupparsi è l'inibizione del comportamento e insieme alla memoria di lavoro sono plausibilmente alla base dello sviluppo di altre FE come la flessibilità nonostante tutte e tre queste FE possano essere studiate già prima dei 6 anni. Nella *figura*

11 è rappresentata la traiettoria di sviluppo e l'acquisizione di alcune FE durante l'arco della vita.

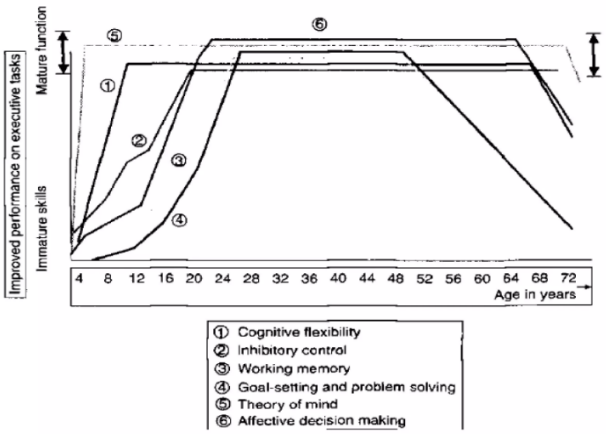


Figura 11 Thavarajah, R. (2015) L'immagine evidenzia le diverse traiettorie di sviluppo di flessibilità, inibizione e memoria di lavoro dai 4 ai 72 anni.

Ibbotson (2023) indaga in profondità i meccanismi di acquisizione della cognizione per arrivare a spiegare come si arriva all'organizzazione delle FE in età adulta. Secondo Ibbotson (2023) è fondamentale sintetizzare le prospettive di vari autori. Egli descrive la progressiva costruzione delle FE grazie ad un processo incrementale e gerarchico che avviene nel corso dell'ontogenesi. Da competenze elementari e FE di livello inferiore come la memoria di lavoro, l'inibizione, il *monitoring* si può giungere a competenze astratte di livello maggiore come la pianificazione, l'organizzazione, il *set-shifting* (disancorare intenzionalmente un pensiero o attività, permette la flessibilità). Il processo di apprendimento delle informazioni è guidato da analogie funzionali (estrazione di invarianti) per categorizzare le esperienze nel mondo in base al contesto ed ai vari ambiti. Ognuno può costruire la propria rappresentazione mentale del mondo facendo inferenze sulle esperienze future.

Più nel dettaglio i processi descritti da Ibbotson (2023) per descrivere lo sviluppo delle funzioni esecutive sono tre:

- il primo è il Processo Incrementale che compare già dai primi tempi quando i bambini acquisiscono la memoria di lavoro e l'inibizione, abilità di base che permetteranno lo sviluppo di abilità più complesse, come la pianificazione e la risoluzione di problemi. In questo modo apprendimenti precoci e concreti creeranno una base solida su cui sviluppare capacità più sofisticate;

-il secondo riguarda la Differenziazione ove le singole funzioni esecutive sono anche parzialmente differenziabili in un livello più specifico e uno più generale (Ibbotson, 2023). Un esempio del primo livello è la segregazione tra inibizione cognitiva e ritardo nella gratificazione; esempi del livello macro sono invece la memoria di lavoro, l'inibizione, la flessibilità;

-Il terzo processo risiede nella capacità dei bambini di diventare proattivi e autocontrollarsi divenendo sempre più autonomi nella scoperta del mondo.

L'ipotesi di Ibbotson (2023) è supportata da 98 studi che dimostrano la differenziazione e la specializzazione delle FE e l'aumento di componenti ad esse riferitesi con la crescita (Messer *et al*., 2022, con i dati di Lee, Bull e Ho, 2013; Karr *et al*., 2018; St. Clair-Thompson e Gathercole, 2006). Gli studi sono però svolti utilizzando compiti differenti e questo è un limite per la ricerca. Sempre secondo Ibbotson (2023) anche la maggior neuroplasticità dei bambini supporta l'ipotesi di differenziazione e specializzazione (Tooley et al., 2022).

Sviluppo cognitivo: i primi compiti

Diamond ha dimostrato (Diamond, 1988; Diamond, 1990a; Diamond, 1990b; Diamond, 1991a; Diamond, 1991b) la presenza di capacità cognitive come pianificazione, memoria

di lavoro, controllo inibitorio e flessibilità cognitiva già nel primo anno di vita del bambino (Diamond, 2020). Tra i compiti utilizzati per studiare la cognizione nei bambini di tre-cinque mesi ci sono gli esperimenti di Violazione delle Aspettative di Baillargeon (1987). Dai sei ai dodici mesi, i bambini sono in grado di pianificare obiettivi e inibire il loro raggiungimento (Diamond, 2020). La presenza delle FE si evidenzia negli errori di perseveranza nei compiti di Permanenza dell'Oggetto di Piaget (1954). In tali compiti, i bambini devono mantenere in memoria la rappresentazione e la posizione di un oggetto nascosto e inibire ricordi di posizioni precedenti. A dodici mesi, i bambini non conservano una rappresentazione mentale dell'oggetto, ma sviluppano una rappresentazione procedurale riguardo a ciò che devono fare quando un giocattolo scompare (Valenza e Turati, 2019). Questo implica che memorizzano una sequenza di azioni da eseguire. Secondo Kloo, Perner, Aichhorn e Schmidhuber, (2010), i bambini nella prima infanzia faticano a comprendere che le cose non sono sempre come appaiono, e tendono a credere solo nel proprio punto di vista, come dimostrato da Piaget. Gli autori suggeriscono che il cambiamento nella prospettiva possa correlarsi a performance migliori nel task DCSS.

Procediamo ora ad analizzare lo sviluppo delle tre funzioni esecutive – memoria, inibizione e flessibilità – secondo il modello proposto da Miyake *et al.* (2000), insieme al concetto di attenzione. È importante notare che il controllo inibitorio può essere definito anche come attenzione esecutiva, come sottolineato da Zelazo *et al.* (2013).

Inibizione

L'inibizione secondo Diamond (1991a; Diamond, 1991b) è una delle prime funzioni esecutive che possiamo studiare, è presente già dai 6 mesi (Holmboe, Bonneville-Roussy, Csibra e Johnson, 2018) e si nota nella capacità di inibire i riflessi per ottenere risposte

migliori (Diamond, 1990). Il controllo inibitorio è definito dalla capacità di mantenere l'attenzione su un compito senza distrarsi (Simpson e Carroll, 2019). Lo studio di Kloo e Sodian (2017) trova alcune differenze di genere, che indicano un migliore controllo inibitorio nelle ragazze rispetto ai ragazzi nel compito di categorizzazione inversa già a 30 mesi nella quale il bambino deve seguire la regola "inserire il grande blocco nel secchiello grande e il piccolo blocco nel secchio piccolo" o il gioco inverso quindi "il grande blocco nel piccolo secchio…" compito simile al DCCS. In particolare, secondo la teoria dell'inerzia attentiva (Diamond et al., 2005) la difficoltà in compiti come quello DCCS sarebbe nell'inibire il pensiero iniziale sull'oggetto come il fatto che la mela sia verde; per passare da una regola all'altra il controllo inibitorio deve essere abbastanza sviluppato.

I bambini tra i 3 e i 6 anni, crescendo progrediscono nella modulazione delle inibizioni e nel controllare le interferenze. Lo studio di Diamond e Taylor (1996) utilizza due compiti per studiare l'inibizione. Il Tapping Test di Luria che richiede di tenere due regole a mente ed inibirne una (dove le istruzioni sono ad esempio "battere una sola volta se lo sperimentatore batte due volte" e "battere due volte se lo sperimentatore batte una volta") è il compito dove i bambini di 4 anni riescono meglio. Prestazioni peggiori all'età di 4 anni si evincono dal compito Stroop Day-Night Test (che richiede ai bambini di dire "notte" quando è mostrata una carta con il disegno del sole, e viceversa); successivamente, il miglioramento nei due compiti procedeva grossomodo in parallelo (Diamond e Taylor, 1996).

Un rilevante cambiamento nelle FE avviene con l'ingresso nel mondo della scuola (Best, Miller e Jones, 2009) che contribuisce alla crescita della capacità di autoregolazione dei bambini. Le FE secondo alcuni autori (St. Clair-Thompson e Gathercole, 2006) sono

necessarie per il successo scolastico tra gli undici e i dodici anni. Nonostante i bambini a volte faticano a concentrarsi e inibire le interferenze commettendo errori nelle verifiche (Diamond, 2020), resta il periodo in cui molte delle funzioni esecutive sembrano raggiungere un alto livello di maturazione.

Altri autori (Segundo-Marcos, Carrillo, Fernández e González, 2022) non trovano cambiamenti nei test che indagano la capacità di inibizione tra i 9 e gli 11 anni (soggetti 53 studenti a cui è chiesto di completare il Child Attention Network Test ANT e il Number-Letter task). È utile allora dividere l'inibizione in sottocomponenti per studiarne il dettaglio in quanto l'inibizione non è un costrutto unitario e presenta traiettorie di sviluppo distinte per i diversi processi inibitori. La si può differenziare in tre tipologie: inibizione percettiva cioè la capacità di ignorare stimoli sensoriali, quella cognitiva che permette di controllare i pensieri e l'inibizione della risposta che permette di agire sui comportamenti.

Alcuni ricercatori (Aydmune, Introzzi, Vernucci e Zamora, 2022) scoprono che si osservano differenze, e quindi cambiamenti con la crescita, soltanto nelle prove che riguardano l'inibizione percettiva (ricerca della faccia differente tra le tre presentate) tra i bambini di 6 anni rispetto a quelli di 7 e 8 anni (che risultano invece affini tra loro). Nell'inibizione cognitiva (osservare 4 liste, 3 con stimoli della stessa categoria e una di categoria differente, ognuna composta di 4 stimoli come animali con un compito di distrazione e poi riporta più item che ricorda) i bambini di 7 anni di età ottengono punteggi più alti rispetto ai bambini di 6 anni di età. Nell'inibizione della risposta (compito di autoregolazione in cui premono un tasto in base all'orientamento a destra o sinistra degli stimoli, poi prova con stimoli che può avere anche segnali di stop uditivi in cui il partecipante deve inibirsi) non ci sono cambiamenti nelle diverse età.

Tra i 9 e i 12 anni si assiste ad un miglioramento nella capacità di resistere alle distrazioni (Gerstadt, Hong e Diamond, 1994). Uno studio sulla popolazione del Marocco (su cui esistono poche ricerche ma che sarebbero interessanti per l'inclusione e per l'importanza dei fattori ambientali nello sviluppo delle FE) analizza l'inibizione in bambini tra i 7 e i 12 anni. Gli autori (Er-Rafiqia, Guerrab, Le Galla e Roya, 2022) hanno adattato i compiti di inibizione (*Stroop, Tapping Go/No-Go e Conflict, Cross-Joe*) dimostrando un miglioramento dei risultati tra i 9 e i 12 anni in quasi tutti i test, tranne il Tapping, suggerendo un aumento sostanziale delle abilità di inibizione. In particolare, le misure di inibizione erano generalmente correlate tra loro in modo significativo, con l'eccezione del *Tapping* e del *Cross-out Joe*. Altresì, è possibile osservare due periodi di maggior cambiamento nei livelli di inibizione, due picchi tra i 7 e gli 8 anni e tra i 9 e i 10 anni.

L'inibizione si può misurare con compiti come il Flanker. Albrecht *et al*. (2010) conducono tramite questo paradigma computerizzato uno studio in bambini tra 8 e 15 anni, studiando il controllo motorio e cognitivo e la capacità di inibizione. In particolare, confermano l'idea che gli stimoli incongruenti (freccia target che indica la stessa direzione delle due frecce distrattore) si associano a lentezza e minor accuratezza rispetto a quelle congruenti (Effetto Congruenza). Il controllo inibitorio è uno dei processi più complessi da attuare per i bambini perché giunge alla completa maturazione nell'età adulta (Diamond, 2020) ed è difficile separarlo dall'attenzione. Inoltre, i bambini e gli adolescenti hanno difficoltà maggiori all'aumentare di informazioni (Richland, Morrison e Holyoak, 2006).

Attenzione

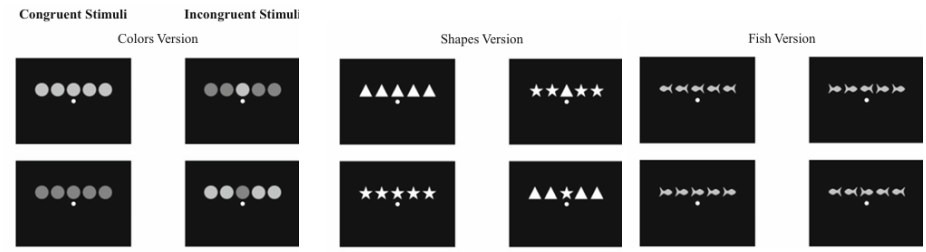
Il controllo attentivo è implicato nelle altre funzioni esecutive regolando l'allocazione dell'attenzione. Blankenship *et al.* (2019) hanno scoperto che l'attenzione è già presente

nei bambini di 10 mesi. Due reti neurali sono caratteristiche dell'attenzione: quella relativa all' orientamento che seleziona gli stimoli e permette lo spostamento attentivo e il disimpegno (Frick, Colombo e Saxon, 1999) e la rete cosiddetta esecutiva. Secondo Harman, Rothbart e Posner (1997) inizialmente è la prima rete che connota maggiormente i bambini perché matura tra i tre e i sei mesi di età (Courage, Reynolds e Richards, 2006). Dagli studi di Colombo (2001) si deduce che i bambini appena nati prestano attenzione agli oggetti che cambiano la forma, il colore e hanno difficoltà a distrarsi da essi. La rete esecutiva emerge verso l'ultima parte del primo anno ed è da considerarsi una forma di controllo attentivo volontario; il maggior sviluppo della rete avviene tra i tre e i sette anni di età (Rueda *et al.* 2004) ed è fondamentale per la risoluzione dei conflitti. Le differenze individuali nei livelli di attenzione riflettono la velocità di elaborazione degli stimoli e sono correlate alla memoria e al linguaggio (Cuevas e Ann Bell, 2014).

La loro attenzione sostenuta che è quella che gli permette di svolgere i diversi compiti (come il gioco libero e distrattori, video e audio, proposto dagli autori) migliora arrivando alla durata di diversi minuti nei primi tre anni (Ruff e Capozzoli, 2003).

Lo studio di Breckenridge, Braddick e Atkinson (2013) che misura l'attenzione selettiva (utilizzando compiti come il Visual search, il Flanker task adattando Rueda *et al*., 2004, con un pesce grigio tra due topi grigi distrattori), l'attenzione sostenuta (Visual sustained attention, Auditory sustained attention, Dual task) e controllo attenzionale (Verbal opposites, Counterpointing, Balloon sorting) ha mostrato che già nei bambini tra i 3 e i 6 anni si possono individuare diversi tipi di attenzione. Gli autori documentano un miglioramento nella performance dei compiti che indagano le differenti tipologie di attenzione durante la crescita (i bambini di 3 anni ottengono nei compiti punteggi

inferiori a quelli di bambini di 4, e quelli di 4 inferiori a quelli 5). Ancora, dai risultati emergono evidenze circa l'esistenza di traiettorie di sviluppo diverse nei vari compiti a testimoniare come tutte le funzioni esecutive seguono una traiettoria di sviluppo differente, compresi i diversi tipi di attenzione (uditiva, visiva, sostenuta, selettiva...). Il Flanker task deriva da quello di Rueda *et al.* (2004). Presenta un pesce grigio tra due topi grigi distrattori. Il bambino deve toccare una delle due stelle sui lati dello schermo in base a quella che il pesce guarda in ogni prova. Gli autori trovano differenza tra l'accuratezza e il tempo di risposta nelle prove di controllo rispetto a quelle di conflitto (nelle prove di controllo, i distrattori sono orientati nella stessa direzione del pesce; nelle prove di conflitto, sono orientati nella direzione opposta). Pritchard e Neumann (2004) ritengono che per indagare i fattori che influenzano le prestazioni attentive, è utile utilizzare stimoli che si basano su colore e forma. Lo studio condotto da McDermott, Pérez-Edgar e Fox (2007) ha esaminato lo sviluppo dell'attenzione selettiva in bambini di età compresa tra 4 e 6 anni utilizzando tre versioni del compito Flanker.



Le tre versioni dello studio condotto da McDermott, Pérez-Edgar e Fox (2007) ognuna con stimoli diversi (colori, forme, pesci ordinate in base alla complessità e il numero di errori).

I risultati hanno mostrato effetti significativi di interferenza, con differenze nei tempi di risposta e nella precisione a seconda del compito. I bambini più grandi (6 anni) hanno mostrato strategie migliori nell'affrontare stimoli incongruenti, suggerendo una maggiore capacità di auto-regolazione rispetto ai più piccoli ma non hanno mostrato differenze significative nei tempi di reazione tra i trial congruenti e quelli incongruenti in nessuna versione. I bambini di 5 anni hanno impiegato più tempo a rispondere agli stimoli nei trial incongruenti per la versione con le forme, mentre i bambini di 4 anni hanno impiegato più tempo nei trial incongruenti sia nella versione con le forme che in quella con i pesci. Non sono state trovate differenze per età nell'accuratezza (percentuale di errori). In generale, i bambini hanno risposto più rapidamente agli stimoli congruenti rispetto a quelli incongruenti, e vi era una percentuale più alta di errori nei trial incongruenti. Lo studio scopre che anche se la performance migliore è quella dei bambini in età scolare, fattori individuali oltre all'età possono influenzare le abilità attentive. Secondo Norouzian, Nejati e Bagheri (2022) le abilità di attenzione nei bambini in età scolare e prescolare con sviluppo tipico aumentano con l'età, migliora l'accuratezza e il tempo di reazione diminuisce (*N-Back Test*).

Il concetto di attenzione non è stabile (Tao, Wang, Fan, Gao e Shi, 2017), esaminando le componenti dell'attenzione nei bambini di 7-8 anni si può notare come si modifichi nel tempo. Attraverso sette test specifici (includendo prontezza, attenzione focalizzata, divisa, cambiamento, sostenuta, spaziale e supervisoria), i ricercatori hanno osservato che, a questa età, non è possibile distinguere tra attenzione percettiva ed esecutiva. Questa distinzione emerge solo tra i bambini di 9-12 anni, che, tuttavia, non raggiungono il livello di attenzione degli adulti. Questo suggerisce un'immaturità nella funzione attentiva nei bambini più giovani. Tra gli 8 e gli 11 migliora anche l'attenzione sostenuta

(Gerstadt *et al*., 1994). Harms, Zayas, Meltzoff, Carlson (2014) chiedono a bambini di svolgere un compito Flanker (in cui mostrano pesci ed è chiesto di indicare dove guarda il pesce centrale) per misurare l'attenzione. Il risultato significativo è che l'accuratezza del Flanker ad 8 anni predice la performance nel Flanker all'età di 12 anni, vi è una correlazione. Gli autori suggeriscono stabilità nelle FE e in particolare nell'attenzione in questa fascia di età (8-12 anni).

Nel compito Flanker descritto da Abundis-Gutiérrez, Checa, Castellanos e Rueda (2014), si osserva una diminuzione progressiva della percentuale totale di errori con l'aumentare dell'età, nelle fasce 4-6 anni, 7-9 anni, 10-13 anni e negli adulti. Il protocollo prevede un punto di fissazione visiva e un tono di allerta in metà delle prove. Un segnale di orientamento (asterisco) appare in due terzi delle prove, posizionandosi sopra o sotto il punto di fissazione, e indicando la stessa posizione del target nella metà delle occasioni (segnale valido). La prova finale consiste nella presentazione di una fila orizzontale di cinque pesci, con i pesci ai lati che puntavano nella stessa o in direzione opposta rispetto a quello centrale (target). I partecipanti devono indicare rapidamente la direzione del pesce centrale, ricevendo feedback in forma di animazione, a seconda della correttezza della risposta. Questo studio ha messo in evidenza come le capacità di attenzione e controllo esecutivo migliorino con l'età. Infatti crescendo i tempi di risposta alle prove congruenti diminuiscono come la percentuali di errori (passando da un 9% a 4/6 anni ad un 2.2% tra 10 e 13 anni). Secondo Anderson, Anderson, Northam, Jacobs, e Catroppa (2001) nella fascia tra gli 11 e i 17 anni, ci sarebbe un cambiamento significativo nell'attenzione tra i 13 e i 15 anni; è interessante notare (tramite i test *Digits Forwards, Digits Backwards, Codes Test, CODES*) come l'attenzione e la velocità di risposta migliorino notevolmente in questo intervallo di età.

Flessibilità

La flessibilità cognitiva si sviluppa dopo i tre anni, prima di allora il pensiero è rigido e nei compiti proposti solo un'opzione risulta giusta per il soggetto. È intesa dagli studiosi come processo esecutivo di ordine superiore. Equivale infatti al saper cambiare, modificarsi in base alla situazione, al compito (Garon, Bryson e Smith, 2008). Richiede un'inibizione delle risposte automatiche e la capacità di adattarsi ai nuovi eventi.

I bambini di tre anni hanno difficoltà nel passaggio da una consegna all'altra durante un compito (Ibbotson, 2023) ma dai tre ai cinque anni secondo Diamond (2020) la flessibilità cognitiva migliora nonostante sia difficile distinguerla dalla memoria di lavoro o dall'inibizione prima dei 6 anni. Compiti per studiare la flessibilità dei bambini (Schmitt *et al.*, 2019) sono ordinare figure grazie all'utilizzo di peculiarità come il colore e la dimensione (extradimensionali) o la posizione spaziale (intradimensionali) come il DCCS. Tramite questo test è possibile studiare la flessibilità nel tempo, il test richiede di cambiare la regola di categorizzazione più volte. Secondo Carlson, Zelazo e Faja (2013) i bambini di 3 anni perseverano nella regola del DCSS precedente ma possono rispondere bene a questioni sulla regola attuale. Zelazo, Frye e Rapus, (1996) la definiscono dissociazione tra conoscenza e azione.

Nel compito della figura ambigua in cui in base alla prospettiva è possibile percepire immagini differenti, bambini di tre e quattro anni non riescono a cambiare punto di vista (Gopnik e Rosati, 2001); tra i quattro e i cinque anni migliorano. I bambini più piccoli (3 anni) caratterizzati da maggior rigidità, continuano ad utilizzare la regola antecedente nella fase *post-switch* perseverando nonostante sia ripetuta la nuova regola in ogni prova, abbiano già usato la regola e rispondano correttamente a domande sulle regole; quelli di 5 anni sono nel complesso più flessibili (Zelazo, 2006). Secondo Carlson, Zelazo e Faja

(2013) è dai 4 anni che i bambini da una regola passano ad un'altra tramite stimoli bivalenti (Zelazo, Müller, Frye e Marcovitch, 2003). Successivamente, è possibile assegnare compiti più complessi rispetto a quelli prescolari, rendendo importante l'indagine delle funzioni esecutive nel contesto scolastico. La flessibilità cognitiva gioca un ruolo significativo nella risoluzione di problemi matematici, ma non è l'unica funzione importante. Lo studio di Schäfer, Reuter, Leuchter e Karbach (2024) dimostra, attraverso analisi fattoriale confermativa latente, che sia la flessibilità che la memoria di lavoro sono correlate alle performance nei problemi scientifici degli alunni delle scuole elementari, rivelandosi quindi fondamentali per affrontare i compiti. Lo studio valuta la flessibilità tramite un *Flexible item selection task,* un compito in cui ai bambini sono presentate tre immagini al pc ed è chiesto loro di identificare due oggetti che "vanno insieme in due modi diversi" (come il colore o la forma) rispetto allo stimolo stimolo target.

La flessibilità cognitiva migliora dai 7 anni (Gupta, Kar e Srinivasan, 2009). Chelune e Baer (1986) indagano i partecipanti tramite il *Wisconsin Card Sorting Task* dimostrando che le prestazioni dei bambini di 10 anni sono indistinguibili da quelle degli adulti. Questo implica che sia avvenuto un ampio sviluppo di questa funzione rispetto al periodo prescolare, dove era più complicato evidenziarla. Alcuni autori a conferma di questo riportano cambiamenti nella flessibilità tra i 9 e gli 11 anni (Segundo-Marcos *et al.,* 2022).

Anche un altro studio indaga il DCCS in questa fascia di età. Gli autori (Harms *et al*., 2014) scoprono che l'accuratezza del DCCS all'età di 8 anni predice le performance nel DCCS all'età di 12 anni e che ci possa essere quindi stabilità tra gli 8 e i 12 anni nelle FE. In particolare notano che i bambini più piccoli rallentano le risposte per avere un'accuratezza migliore mentre a età più avanzate i tempi di reazione più rapidi indicano

una maggiore accuratezza. Il compito è formato da una fase forma e da una fase mixed (forma-colore).

Lo studio di Kalkut, Han, Lansing, Holdnack e Delis (2009) dà prova dell'aumento della flessibilità durante l'adolescenza (prendendo in considerazione partecipanti tra 8 e 30 anni) pur senza la certezza che i compiti proposti (*Verbal Fluency, Design Fluency, Trail Making, Color-word Interference e Card Sorting subtests of the Delis–Kaplan Executive Function System, D-KEFS*) misurassero soltanto quella funzione esecutiva. Una metanalisi (Doebel e Zelazo, 2015) di 190 studi ha rilevato il miglioramento nella performance nel DCCS all'aumentare dell'età. L'età però non è l'unica variabile ad entrare il gioco; infatti i ricercatori scoprono che il maggior numero di prove pre-switch predice la performance. Inoltre la condizione di mixed risulta la più difficile.

Passare da una regola all'altra causa oneri come ritardi nel tempo della risposta che si notano anche in adolescenza e in età adulta (Diamond & Kirkham, 2005; Morton *et al*., 2009) e mostrano un modello a forma di U inverso lungo tutto il ciclo di vita (Cepeda *et al*., 2001; Weintraub *et al*., in press; Zelazo *et al.*, 2004)

Memoria

La memoria è differenziata in molte componenti come la memoria a breve termine o la memoria a lungo termine: dichiarativa (episodica, semantica) o implicita. Lo span di memoria della memoria a breve termine, cioè il numero di elementi che un adulto riesce a tenere a mente, secondo Miller è di 7 elementi (più o meno 2). Questa capacità migliora soprattutto tra i quattro e gli otto anni (Ibbotson, 2023). A dodici anni è come quello degli adulti (Gathercole, 1999). La metanalisi di Case (1992) su compiti di digit span descrive il più significativo miglioramento di questo fattore tra i quattro e gli otto anni (*figura 12*).

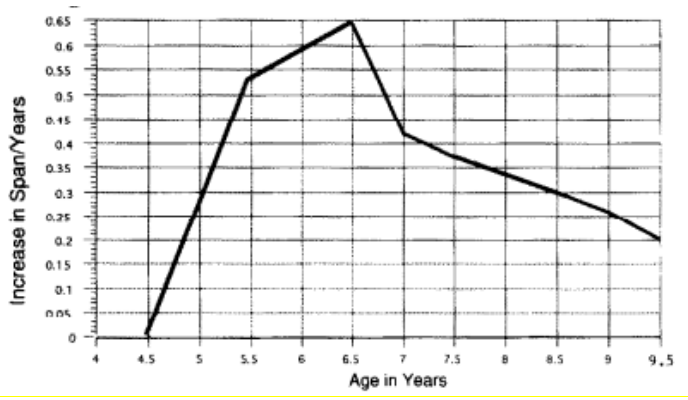


Figura 12 Potenziamento dello Span di memoria a breve termine secondo Case (1992)

L'esistenza di una relazione tra l'età e la memoria appare evidente anche nello studio di altri autori (Panesi, Bandettini, Traverso, Morra, 2022) dove la capacità di memoria di lavoro è risultata altamente correlata all'età per bambini tra 36 e 74 mesi. Somministrando un compito di aggiornamento della memoria di lavoro insieme a tre test di capacità di memoria di lavoro che misurano specificamente la loro componente attenzionale centrale.

Tramite il DCCS si può osservare la capacità di mantenere le regole in memoria ed utilizzarle. Tramite un compito di carte Zelazo e Reznick (1991; Zelazo *et al*., 1995), hanno indagato la memoria delle regole in bambini tra 2,5-3 anni (ad esempio, "Se è qualcosa che si trova dentro casa, mettila qui. Se è qualcosa che si trova fuori casa, mettila lì") e poi si chiedeva loro di usare queste regole per separare 10 carte di prova. Soltanto i bambini di 3 anni eseguivano bene il compito mentre gli altri compivano errori di perseverazione. Questo implica che non riuscissero a tenere a mente la regola genere che gli consentiva poi di fare lo switch. Questo è confermato anche da altri studiosi, secondo cui i bambini piccoli non hanno in memoria la regola di ordine superiore (Carlson, Zelazo e Faja, 2013) che gli permetterebbe di muoversi da una regola all'altra.

L'efficienza della memoria matura in tre fasi: nella prima infanzia (6-8 anni), nell'infanzia intermedia (9-12 anni) e durante l'adolescenza (Brocki e Bohlin, 2004). La memoria si rafforza per l'aumento della velocità nel processamento delle informazioni e lo sviluppo dell'attenzione (Ibbotson, 2023).

Uno studio su una popolazione nordafricana (Er-Rafiqia *et al*., 2022) indaga lo sviluppo della memoria di lavoro tra i 7 e i 12 anni. Per quanto riguarda la memoria di lavoro gli autori trovano un miglioramento lineare nelle prestazioni di aggiornamento verbale (Verbal Updating) e visuospaziale (Visuospatial Updating) nei bambini di 7-12 anni, con due picchi più evidenti tra i 7-8 anni e i 9-10 anni.

A conferma del periodo di forte sviluppo, altri studiosi (Segundo-Marcos *et al.*, 2022) notano cambiamenti nelle performance dei compiti che mettono alla prova la memoria di lavoro (*Sternberg-type task, 2-back Task*) tra i 9 e gli 11 anni. La memoria può essere misurata attraverso i "chunk", ovvero elementi singoli o gruppi di informazioni correlate che possono essere trattenuti. Gilchrist, Cowan e Naveh-Benjamen (2009) hanno studiato la capacità dei bambini di ricordare chunk, analizzando il numero di frasi in un paragrafo dove era stata richiamata almeno una parola. I risultati mostrano che, tra i 7 e i 12 anni, la capacità di raggruppare informazioni migliora nel tempo, con un incremento del numero di chunk ricordabili man mano che l'età aumenta, senza però un aumento della loro dimensione. Questo suggerisce che la quantità di informazioni mantenibili in memoria cresce con l'età, da 7 a 18 anni.

Infine, secondo alcuni autori, la memoria maturerebbe tra i 17 e i 20 anni (Zhan *et al.*, 2011) mentre per altri (come Huizinga e van der Molen, 2007) avverrebbe a circa 10-11 anni.

In conclusione, come sarà ormai evidente dai dati riportati, la tempistica dei cambiamenti funzionali nelle FE nel corso dello sviluppo è oggetto di controversie; mentre alcuni studi suggeriscono una struttura uniforme delle FE nella prima infanzia, i risultati nei periodi successivi sono poco chiari; alcuni denotano omogeneità nello sviluppo delle FE, altri eterogeneità del costrutto. Condurre un'analisi comparativa fattoriale confermativa della struttura delle FE e della relazione di queste con l'intelligenza fluida utilizzando due gruppi di età distinti (n = 145 bambini in età prescolare tra i 5 e 6 anni e n = 109 bambini della scuola elementare tra 8 e11 anni) come hanno fatto gli autori (Grobe *et al.*, 2024) può aiutare a chiarire le idee. I partecipanti hanno svolto compiti che indagano la memoria di lavoro (*Backward Corsi-like task, Backward word span task*), l'inibizione (*Go/no-go task, AX-Continuous performance task*), la flessibilità cognitiva (*Flexible item selection task, Modified Wisconsin card sorting test*) e l'intelligenza fluida (*Matrix reasoning subtest of the Kaufman assessment battery for children – second edition, K-ABC-II*) rivelando, grazie alla CFA, che fino alla scuola elementare è meglio un modello a fattore singolo per descrivere le prestazioni nei compiti delle FE significativamente correlate con l'intelligenza fluida; questo supporta la tesi che la differenziazione delle varie componenti non sia così evidente.

Inoltre le FE nel complesso secondo alcuni studi avrebbero una completa maturazione a circa 12 anni di età (Huizinga, Dolan e van der Molen, 2006) ma per altri come Zelazo e collaboratori (2004) l'apice del loro sviluppo in questo dominio sarebbe tra i 20 e i 29 anni.

2.4 Revisione della letteratura sul funzionamento esecutivo nello sviluppo atipico

Nel contesto della ricerca sui disturbi del neurosviluppo, la FXS si distingue per la sua elevata comorbidità con il Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) e il Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD). Questi disturbi possono influenzare negativamente le performance in compiti che coinvolgono il funzionamento esecutivo, portando a risposte rallentate e a difficoltà nel completamento delle attività. Pertanto, è cruciale esaminare lo sviluppo atipico dei bambini affetti da ASD e ADHD attraverso paradigmi sperimentali come il DCCS e il Flanker, che sono stati utilizzati per valutare le competenze cognitive specifiche. Come evidenziato da Zelazo (2006), i risultati nei test DCCS per bambini con questi disturbi tendono a essere inferiori rispetto ai coetanei neurotipici; tuttavia, l'evidenza suggerisce che l'allenamento può migliorare significativamente le prestazioni, un progresso che risulta predetto dalla Teoria della Mente. Inoltre, sarà fondamentale considerare che i compiti scelti non misurano unicamente una specifica FE, poiché integrano una serie di abilità cognitive che interagiscono fra loro. Una comprensione approfondita delle dinamiche illustrate nella letteratura sarà, quindi, imprescindibile per interpretare i dati che presenterò nel terzo capitolo, il quale si concentrerà sull'analisi delle capacità cognitive in bambini e adolescenti in età scolare affetti da FXS tramite DCCS e Flanker.

2.4.1 Il disturbo da deficit di disattenzione e iperattività (ADHD)

I bambini con ADHD sono stati indagati in letteratura soprattutto tramite il Flanker. Il task risulta più caratteristico per delineare le loro prioritarie fragilità nell'attenzione e nell'inibizione. Il disturbo del neurosviluppo presenta anche deficit nella memoria di lavoro e nella flessibilità (Miyake *et al.*, 2000).

Inibizione

Crone, Jennings e van der Molen (2003) hanno esaminato le capacità di inibizione nei bambini di età compresa tra 6 e 12 anni con ADHD utilizzando un compito *Go/Nogo* Flanker al computer. I risultati hanno rivelato che i bambini con ADHD mostravano una maggiore lentezza e minor precisione quando i distrattori erano congruenti con lo stimolo target, rispetto a quando veniva presentato solo lo stimolo target. Questo suggerisce una vulnerabilità nell'attenzione selettiva. Tuttavia, lo studio non evidenzia una fragilità nei bambini con ADHD durante il compito che richiede inibizione (NoGO), contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare a causa del loro deficit.

Scheres *et al.* (2003;2004) hanno esplorato se il deficit osservato nei bambini con ADHD fosse limitato all'inibizione, scoprendo che presentavano in effetti difficoltà sia nell'inibizione che in altre funzioni esecutive, ma solo quando non si consideravano fattori come il QI e l'età. Questo studio ha confrontato le prestazioni di bambini con ADHD con quelle di un gruppo di controllo, esaminando dimensioni cognitive rilevanti per il disturbo, tra cui inibizione, flessibilità e memoria di lavoro. Non sono emerse evidenze di dissociazione tra le funzioni inibitorie, dato che le correlazioni tra le diverse misure di inibizione tendono a essere basse, a differenza di quanto osservato nello sviluppo tipico.

Un altro studio (Burley, Anning e van Goozen, 2021) su bambini con problematiche di disattenzione e iperattività non ancora diagnosticate, riscontra che la performance minore nel compito Flanker, compito di inibizione cognitiva, è significativamente correlata con la valutazione della gravità dei sintomi di disattenzione e iperattività (*Strengths and difficulties questionnaire, SDQ*).

Attenzione

L'attenzione è stata studiata tramite il Flanker task perchè è chiamata in causa dalla capacità di inibizione. Il compito Flanker di Eriksen (1974) è presentato a partecipanti tra

i 7 e i 13 anni dai seguenti autori (Jonkman, Kenemans, Kemner, Verbaten e Van Engeland, 2002). Si ottiene che, come nello sviluppo tipico, i tempi di reazione alle prove con stimolo target incongruente (frecce) rispetto ai distrattori sono più lunghi. Inoltre l'accuratezza è minore per gli stimoli incongruenti (Effetto Congruenza).

Secondo altri autori (Huang-Pollock *et al.*, 2005), i bambini con ADHD non avevano difficoltà nell'attenzione selettiva.

Chan *et al.* (2009) studiano l'eccezionalità dell'attenzione selettiva nei bambini con ADHD cercando di capire come varia, se il carico percettivo può avere degli effetti e interferire. I ricercatori confrontano 14 bambini con ADHD con controlli tipici in un compito Flanker variante di quello di Lavie, Hirst, De Fockert e Viding (2004, Esperimento 3). Il compito eseguito tramite pc portatile è caratterizzato dalla condizione di alto carico percettivo dove il target (x) appare tra cinque lettere maiuscole (come x e z) o basso carico, dove il target appare da solo con il Flanker. La condizione più difficile per i bambini con ADHD e in quelli con sviluppo tipico era quella a basso carico, mentre l'interferenza diminuiva quando vi erano 5 distrattori. Secondo gli autori questo presuppone che i bambini con ADHD non abbiano un deficit generale di attenzione selettiva.

Flessibilità

Per quanto riguarda la flessibilità, Karr, Rodriguez, Rast, Goh e Martel (2023) hanno condotto uno studio su bambini e adolescenti di età compresa tra i 7 e i 17 anni. I risultati hanno evidenziato che i partecipanti con ADHD non mostrano differenze significative nelle prestazioni medie rispetto ai coetanei senza ADHD durante i compiti di *shifting* (DCCS) e inibizione (Flanker). In altre parole, entrambi i gruppi si comportano in modo simile nei compiti che valutano la loro capacità di flessibilità cognitiva e autocontrollo.

Questo suggerisce che gli individui con ADHD possono avere abilità equivalenti in tali compiti, come dimostrato dai risultati delle due metodologie utilizzate all'inizio del capitolo.

Memoria

A proposito di memoria alcuni autori Kota *et al.* (2017) affermano come il compito Flanker non sia correlato alla memoria nei bambini con ADHD.

Nonostante la memoria non sia primariamente interrelata al compito Flanker, insieme alla regolazione delle emozioni è un aspetto cruciale per l'inibizione (Kumar, Arya, Agarwal (2022) e per l'attenzione. Il test Flanker test richiede infatti un efficace controllo inibitorio, e un'ottima attenzione e quindi capacità di elaborazione della memoria di lavoro. Rimane da indagare se la memoria entra in gioco anche nei soggetti con ADHD. Compiti come il DCCS richiedono di ricordare la regola nei casi in cui non viene esplicitamente ripetuta.

Uno studio di Filippetti, Krumm e Raimondi (2019) con un compito per certi versi simili al DCCS, il *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)* rivela che la memoria di lavoro contribuisce alla prestazione al compito svolto manualmente da bambini con ADHD ma anche alla prestazione ottenuta tramite somministrazione computerizzata.

In conclusione, la letteratura che esamina i paradigmi DCCS e Flanker nei soggetti con ADHD trae ulteriore valore dall'articolo di Karr *et al*. (2023), che indaga il funzionamento esecutivo—con particolare enfasi su memoria, inibizione e flessibilità—in un campione di bambini e adolescenti di età compresa tra 7 e 17 anni. I risultati dello studio sono ottenuti attraverso l'applicazione dei test Flanker, DCCS e List Sorting, focalizzandosi sul funzionamento esecutivo nei giovani con ADHD. Gli autori concludono che l'ADHD è influenzato da interazioni diverse tra le funzioni esecutive, piuttosto che da una semplice

diminuzione delle prestazioni nei test. Inoltre, propongono l'ipotesi che l'inibizione giochi un ruolo più rilevante nell'esecuzione dei compiti rispetto a quanto si osserva nello sviluppo tipico.

2.4.2 Il disturbo dello spettro autistico (ASD)

Il disturbo dello spettro autistico è stato prevalentemente studiato tramite il DCCS task. La maggiore difficoltà di questa popolazione è la flessibilità cognitiva, che si rispecchia anche nell'esecuzione dei compiti quotidiani. Ancora, la loro capacità di spostare l'attenzione risulta spesso compromessa.

Attenzione

Gran parte della letteratura suggerisce che le persone con autismo possano presentare una generale inerzia attentiva, manifestando difficoltà nell'attenzione sostenuta, soprattutto in compiti che richiedono di disancorare l'attenzione. A testimonianza di ciò, Dichter *et al.* (2009) hanno osservato che i partecipanti con autismo, di età compresa tra 6 e 17 anni, mostrano risposte più lente e meno accurate rispetto a un gruppo di controllo in tutte le prove (forma, colore e mixed) del compito DCCS (Zelazo *et al*., 1996), in cui le regole venivano fornite per ciascuna prova. Inoltre, lo studio evidenzia che le maggiori difficoltà riscontrate nel completamento del compito DCCS non erano correlate a sintomi autistici più gravi.

Inibizione

Per quanto riguarda l'inibizione e la capacità di filtraggio delle informazioni Boland, Stichter, Beversdorf, Christ (2019) hanno somministrato un compito Flanker (via computer e con due tasti di risposta sulla tastiera in base all'orientamento del pesce centrale) ad adolescenti con ASD non trovando differenze nelle prestazioni rispetto ad un

gruppo tipico per la condizione congruente e incongruente. La letteratura però rivela che le differenze possono esserci in età minori (prima degli 11 anni), questo implica che ci sia stato uno sviluppo di questa funzione o che siano utilizzate strategie compensative dai partecipanti. Infatti Christ, Holt, White e Green (2006) scoprono che bambini con ASD tra 6 e 12 anni rispondono più lentamente nel compito Flanker nelle condizioni di inibizione (incongruenti) rispetto ai controlli mostrando difficoltà nell'opporsi al conflitto creato dai distrattori visivi.

In aggiunta, Boland *et al.* (2019) scoprono che gli adolescenti con ADHD tra 11 e 20 non mostrano problematiche nella riduzione dell'inibizione di risposte automatiche (RIVD, Inibizione della Risposta e Decisione Volitiva). Hanno quindi una RIVID simile ai controlli tipici.

Secondo Adams e Jarrold (2011) i bambini con autismo avrebbero difficoltà nell'inibire distrattori irrilevanti. A prova di questo, i bambini con ASD dai 12 ai 17 anni non hanno una prestazione simile al gruppo di controllo nel compito modificato di Flanker che indaga la capacità di resistere ai distrattori e quindi di inibizione. Questo Flanker prevedeva infatti una modifica della dimensione della freccia centrale, nonché diverse distanze tra la freccia centrale e i distrattori. L'inibizione può avvenire a livello percettivo permettendo all'esaminando di concentrarsi soltanto sugli stimoli target o a livello di regole con l'inibizione della regola utilizzata fino a quel momento per quella nuova. Entrambi i tipi di inibizione possono essere esaminati attraverso compiti come il Dimensional Change Card Sort (DCCS), che valutano come gli individui gestiscono e modificano le regole e gli stimoli in contesti variabili. Un interessante studio condotto da Durrleman e Franck (2015) ha analizzato un campione di bambini tra i 6 e i 16 anni con diagnosi di Disturbo dello spettro autistico (ASD). I risultati hanno rivelato che, rispetto

ai loro coetanei del gruppo di controllo, i bambini con ASD incontrano difficoltà in specifiche situazioni, in particolare nella gestione dei conflitti percettivi. Tuttavia, entrambi i gruppi sembrano affrontare in modo simile l'inibizione delle regole nelle diverse condizioni (colore, forma, mixed).

Flessibilità

Man Lung e Bertone (2023) evidenziano che le difficoltà nella flessibilità cognitiva sono comuni nell'autismo. Dichter *et al.* (2009) utilizzano il compito DCCS nella sua versione computerizzata, descritta da Diamond e Kirkham (2005), che coinvolge l'uso di una stella e di un camion per esaminare la capacità di cambiamento di set e la flessibilità cognitiva in bambini con ASD di età compresa tra 6 e 17 anni, confrontandoli con coetanei tipici. I loro risultati rivelano che i bambini con ASD mostrano prestazioni più lente e meno accurate rispetto a quelli tipici; tuttavia, entrambi i gruppi presentano tempi simili nel passaggio da un set all'altro (tra il primo e il secondo blocco) e nelle transizioni tra diverse regole, suggerendo una certa somiglianza nella flessibilità cognitiva. È interessante notare che sia i bambini con ASD che quelli tipici mostrano una diminuzione dell'accuratezza e un aumento dei tempi di risposta nella condizione mista del compito.

Questi risultati contrastano con quanto riportato da Yi *et al.* (2012), i quali evidenziano deficit significativi nella flessibilità cognitiva nei bambini con ASD. In uno studio su bambini dai 3 ai 10 anni, gli autori notano che i bambini con ASD incontrano maggiori difficoltà rispetto ai coetanei tipici nella stessa fascia di età. Utilizzando una versione del DCCS che include barche e conigli, oltre alla versione standard, confermano che il profilo di difficoltà nella flessibilità cognitiva riscontrato nella letteratura è consistente con i risultati sui bambini con ASD. Inoltre, i ricercatori rilevano che a differenza dei bambini

tipici, i bambini con ASD non tendono a preferire la dimensione del colore, evidenziando ulteriormente le differenze nelle loro strategie cognitive.

Infine, Yi *et al.* (2014) indagano la flessibilità cognitiva nei bambini con ASD di età compresa tra 4 e 10 anni attraverso il compito DCCS (di Zelazo, 2006), trovando punteggi significativamente più bassi rispetto a un gruppo di controllo con età corrispondente. Sorprendentemente, i punteggi dei bambini con ASD non risultano inferiori se confrontati con un gruppo di controllo di età inferiore, suggerendo che i bambini con autismo abbiano capacità simili a quelle dei coetanei più giovani. Queste osservazioni suggeriscono che una valutazione basata sull'età mentale potrebbe fornire una comprensione più appropriata delle capacità di flessibilità nei bambini con ASD, considerando che altri fattori, come l'età, giocano un ruolo significativo nello sviluppo cognitivo.

Memoria

In merito alla memoria, attualmente non esistono studi che analizzano l'argomento attraverso i due paradigmi di riferimento. La revisione condotta da Bordignon, Endres, Trentini e Bosa (2015) non riesce a chiarire se la memoria di lavoro nei bambini con autismo presenti dei deficit, rendendo così difficile formulare previsioni concrete. Senza dubbio, in presenza di deficit in altre funzioni esecutive, i bambini con ASD possono manifestare traiettorie di sviluppo atipiche. Inoltre, è probabile che i bambini e gli adolescenti con ASD ad alto funzionamento mostrino risultati migliori rispetto ai loro coetanei a basso funzionamento. Infatti, i sintomi dell'ASD si presentano in forme e dimensioni diverse all'interno dello spettro (Bordignon *et al.,* 2015).

Infine, la *Tabella 2* riporta i risultati di alcuni studi sulle FE in soggetti con ASD e ADHD tra i 3 e i 19 anni (Liu *et al*., 2022).

Group displaying executive function deficits	Units	Response Inhibition (k=32; n=3,310)	Attention (k=20; n=4,145)	Working Memory (k=19; n=1,991)	Cognitive Flexibility (k=15; n=1,717)
ASD>ADHD, TD	k (%) n (%)	3 (9.4%) 204 (6.2%)	2 (10.0%) 211 (5.1%)	5 (26.3%) 569 (28.6%)	7 (46.7%) 860 (50.1%)
ADHD>ASD, TD	k (%) n (%)	11 (34.4%) 999 (30.2%)	8 (40.0%) 1150 (27.7%)	4 (21.1%) 348 (17.5%)	2 (13.3%) 149 (8.7%)
ASD, ADHD>TD	k (%) n (%)	9 (28.1%) 1222 (36.1%)	8 (40.0%); 2383 (57.5%)	6 (31.6%) 635 (31.9%)	2 (20.0%) 356 (20.7%)
ASD=ADHD=TD	k (%) n (%)	9 (28.1%) 885 (26.7%)	2 (10.0%); 401 (9.7%)	4 (21.1%) 439 (22.0%)	4 (26.7%) 352 (20.5%)

Tabella 2 (Liu, Townes, Panesar, Lee, Devoe, Arnold, Crosbie, Schachar, 2022)*, descrive il numero di articoli (k), le volte che le FE sono state studiate e il numero di partecipanti presi in considerazione (n) tra i 3 e i 18 anni. Ad esempio, di 32 studi che parlano di inibizione soltanto 9 (k) riportano che i bambini con ASD e ADHD hanno prestazioni migliori di quelli tipici.*

2.5 Revisione della letteratura sul funzionamento esecutivo nei bambini e nelle bambine con sindrome x fragile

Dopo aver analizzato i risultati della letteratura sul funzionamento esecutivo di bambini e adolescenti a sviluppo tipico, con ADHD e ASD, è utile approfondire gli studi delle FE durante l'infanzia e l'adolescenza in soggetti con FXS. In questo caso la letteratura sul DCCS e il Flanker è scarsa. Innanzitutto è importante ricordare che, come nello sviluppo tipico, c'è un continuo cambiamento. Questo significa che le funzioni esecutive non sono ancora del tutto specializzate e organizzate, inoltre non è detto che queste si specializzeranno in maniera neurotipica. L'interazione tra geni, ambiente interno ed esterno, comportamenti, fattori di rischio e di protezione può portare ad enormi differenze individuali durante la traiettoria di sviluppo del bambino.

Nonostante questo, comune e tipica caratteristica del funzionamento esecutivo dei bambini e degli adolescenti con FXS sono gli errori perseverativi durante le misure di interferenza (Schmitt *et al.*, 2019), questi possono derivare da problematiche legate

all'attenzione, all'inibizione e alla flessibilità mentale. Le stesse FE esplicitate dal modello di Miyake *et al.* (2000) che vale la pena indagare separatamente per una questione di praticità. Non dimenticandosi del controllo attentivo implicato in tutte le altre FE.

Controllo attentivo

Dai dati analizzati si evince come l'attenzione possa essere studiata prima del compimento dell'anno, in particolare ci sono studi sulle atipie del sistema attentivo già a sei mesi (Chawarska, Macari e Shie, 2013) in questi studi emerge come i bambini successivamente diagnosticati con ASD e quindi con FXS mostrino un ridotto interesse per gli stimoli sociali rispetto a bambini della stessa età. L'attenzione aberrante è tipica della FXS, uno studio (Roberts, Hatton, Long, Anello e Colombo, 2012) l'ha analizzata prendendo in considerazione una misura comportamentale e una fisiologica (l'attività cardiaca). L'attenzione visiva è esaminata in bambini con FXS parallelamente a bambini considerati a sviluppo tipico a 9, 12 e 18 mesi. È emerso che i bambini con FXS hanno battiti cardiaci meno variabili e la frequenza cardiaca diminuisce in modo meno marcato. Inoltre si evince che i bambini con FXS di 12 mesi mantengono l'attenzione sullo stimolo e la disancorano in un tempo maggiore. Sembra che il tempo usato per fissare gli stimoli e quello per distogliere lo sguardo da questi siano correlati alla gravità del comportamento autistico (rilevato tramite *la scala composita CARS, Schopler, Reichler, e Renner, 1988).*

Secondo Knox *et al.* (2012) sia l'attenzione che l'inibizione possono essere misurate nella FXS tramite il *Test of Attentional Performance in Children (KiTAP*). La bassa età mentale rilevata tramite test standardizzati delle persone con questa sindrome rende difficile sapere se le misure che si stanno utilizzando per valutare le capacità cognitive siano affidabili e possano essere utilizzate in modo valido. Spesso, infatti, incorrono in

un effetto “pavimento” e non ottengono punteggi superiori ad un certo range a causa di problematiche interne al test. Il *KiTAP* permette dati affidabili indipendentemente dall’età degli individui con FXS; i punteggi ricavati dimostrano adeguate proprietà psicometriche. L’attenzione resta una capacità sottosviluppata nella FXS anche secondo altri autori, che aggiungono precisazioni tra due tipologie di attenzione, quella visiva e quella uditiva. Prestazioni peggiori si dimostrano nell’attenzione sostenuta uditiva rispetto a quella visiva, anche se entrambe risultano deficitarie nei maschi affetti da FXS (Scerif *et al.*, 2011). Gli autori conducono due studi pressoché simili con la partecipazione di ragazzi con FXS di età compresa tra 4 e 10 anni confrontati con altri con sviluppo tipico le cui prestazioni sono valutate e confrontate in due momenti temporali diversi, a un anno di distanza. I bambini con FXS prestano meno attenzione ai compiti rispetto ai ragazzi a sviluppo tipico della stessa età mentale e presentano maggiori difficoltà con gli stimoli uditivi rispetto a quelli visivi. Inoltre le informazioni trasmesse ai bambini in modo multimodale (visivo e uditivo) non giovano alla prestazione dei ragazzi con FXS. L’attenzione è misurata in 3 condizioni: visivamente con i *patch di Gabor* ad alto contrasto (target) mostrati durante la presentazione di *patch di Gabor* a basso contrasto (distrattori); a livello uditivo con stimoli target di intensità maggiore e stimoli distraenti, toni standard frequenti; in modo crossmodale con *i patch di Gabor* e i toni contemporaneamente. L’attenzione è presa in considerazione anche da Cornish *et al.* (2013) tramite compiti cognitivi progettati appositamente per questa sindrome. Si rileva dai dati un’alterazione nell’attenzione nei bambini con FXS rispetto a quelli considerati normotipici. Qui bambini con FXS dai 4 ai 10 anni hanno svolto un compito di attenzione visiva (simile ad uno *Standard Continuous Performance Task*) in cui devono riconoscere gli stimoli target presentati in modalità visiva tra stimoli

distrattori presentati a basso contrasto. La prestazione dei bambini con FXS è comparata con bambini tra i 4 e gli 8 anni considerati a sviluppo normotipico. I bambini con FXS sono più deboli nei meccanismi di controllo attentivo rispetto al campione di controllo. Secondo la revisione della letteratura di Schmitt (2019) quasi tutti gli studi denotano scarsa attenzione sostenuta tra i maschi in età scolare con FXS, sebbene le prestazioni possano essere meno compromesse quando i compiti sono più brevi e con l'aumentare dell'età. In rinforzo di questa tesi, l'articolo suggerisce che le più importanti difficoltà nel compito attentivo sono causate dal maggior numero di distrattori (Schmitt, 2019).

Il controllo attentivo è selettivamente compromesso anche nelle ragazze con FXS. Lo studio (Quintero, Beaton, Harvey, Ross e Simon, 2014) dimostra che ragazze con FXS tra i 7 e i 15 anni hanno prestazioni scarse in un flanker test (computerizzato con tre condizioni: quella delle frecce congruenti cioè nella stessa direzione del target, incongruenti e no flanker) con stimoli di allerta e orientamento.

Inibizione

Anche l'inibizione, come l'attenzione è una FE che inizia il suo percorso di sviluppo durante il primo anno di vita dei bambini. Il controllo inibitorio è connesso alla gravità della sindrome, primariamente alla condizione di *full* mutazione. Lo studio di Hunt, Hogan, Will e Roberts (2022) riporta come questa componente sia differente nei bambini con FXS tra 1 e 5 anni rispetto ai loro coetanei normotipici. I bambini con FXS presentano ritardi nel controllo inibitorio prima dei 36 mesi e traiettorie differenti rispetto ai normotipici fino ai 5 anni. Inoltre, hanno determinato che livelli più bassi di controllo inibitorio a 24 mesi sono associati a sintomi di ADHD (misurati tramite *Child Behavior Checklist for Ages 1½−5, CBCL)* successivi e che una diminuzione del controllo

inibitorio nel tempo è associata a sintomi di ASD successivi (esaminati grazie all' *Autism Diagnostic Observation Schedule 2a edizione, ADOS2*) nei bambini maschi con FXS.

L'inibizione delle risposte comportamentali è difficoltosa per i bambini maschi tra i tre e i sei anni con FXS (Tonnsen, Grefer, Hatton e Roberts, 2015). Il controllo inibitorio è valutato tramite *The Snack Delay episode from the Laboratory Temperament Assessment Battery – Preschool Version (Lab-TAB)* in cui i partecipanti aspettano un segnale prima di mangiare una merendina posizionata davanti a loro. I risultati mostrano un miglioramento di questa funzione con il passare del tempo. Lo studio richiede ai genitori di completare la *Child Behavior Checklist* per valutare l'attenzione dei bambini, confermando che chi ha maggiori problemi di attenzione mostra all'inizio un controllo inibitorio più scarso.

Durante il periodo adolescenziale i cambiamenti neurali potrebbero facilitare il miglioramento nella capacità di inibizione. Hoeft *et al.* (2007) studiano l'inibizione tramite fMRI in adolescenti con FXS. Dalla ricerca emergono disfunzioni corticali alla base delle difficoltà nel compito di inibizione, le regioni fronto-striatali destre sono disfunzionali (Hoeft *et al*., 2007). Due studi si concentrano sul profilo di sviluppo delle femmine, offrendo supporto all'ipotesi che esse possano mostrare un funzionamento intellettivo superiore rispetto ai maschi con FXS (Schmitt, 2019) e suggerendo che la gravità della sindrome sia frequentemente minore nelle femmine. In particolare, Menon, Leroux, White e Reiss (2004) somministrano un compito di inibizione (*Go/NoGo task*) a ragazze con FXS di età compresa tra i dieci e i ventidue anni. I risultati rivelano che queste ragazze ottengono prestazioni comparabili a quelle del gruppo di controllo, nonostante il loro quoziente intellettivo sia inferiore rispetto a quello della popolazione di controllo corrispondente per età. Le femmine con FXS adottano strategie specifiche: questa è

l'ipotesi di alcuni autori (Tamm, Menon, Johnston, Hessl e Reiss, 2002). In uno studio che ha coinvolto 14 ragazze di età compresa tra 10 e 22 anni, sono analizzati i loro comportamenti durante un compito di interferenza, utilizzando la risonanza magnetica funzionale. Le prestazioni di queste ragazze sono confrontate con quelle di un gruppo di controllo composto da altre 14 partecipanti. I risultati dello studio rivelano che le ragazze con FXS tendevano a sacrificare la velocità di esecuzione a favore di una maggiore accuratezza nelle risposte. In sintesi, le differenze di genere nelle FE appaiono più marcate nelle ragazze con FXS rispetto ai gruppi di controllo normotipici, con le femmine che mostrano prestazioni migliori e una maggiore tolleranza verso le procedure di test (Huddleston *et al.,* 2014).

Memoria di lavoro

Nei bambini con sindrome dell'X Fragile la memoria di lavoro risulta compromessa nella maggior parte degli studi (Schmitt, 2019). Svolgere un compito di memorizzazione è difficile soprattutto per i maschi visti i loro generalmente complessi tratti comportamentali e la loro bassa autoregolazione.

La memoria di lavoro è studiata da Cornish *et al*., (2013) tramite compiti cognitivi progettati appositamente per questa sindrome. I dati rivelano un'alterazione nella memoria di lavoro dei bambini con FXS tra i 4 e i 10 anni rispetto a quelli considerati normotipici. Il compito richiede ai bambini di ricordare il colore dell'ultimo pesce catturato tra quattro possibili colori.

Uno studio condotto da Scherr, Hahn, Hooper, Hatton e Roberts (2016) ha messo in evidenza che i ragazzi di età compresa tra dieci e dodici anni con FXS mostrano una prestazione nella memoria di lavoro verbale inferiore rispetto ai gruppi di controllo. I ragazzi sono valutati durante un periodo di due anni con il *Memory for Words* e

l'*Auditory Working Memory* subtests of the *Woodcock–Johnson Tests of Cognitive Abilities, Third Edition* (WJ-III), due test di memoria verbale che differiscono per complessità: memoria per parole e memoria di lavoro uditiva. Secondo gli autori (Scherr *et al*., 2016) i disturbi della memoria di lavoro nei ragazzi con FXS possono essere rintracciati nel deficit del sistema che manipola le informazioni sia fonologiche che visuo-spaziali. Schmitt (2019) ritiene che il carico cognitivo sia influenzato dalla quantità di informazioni da immagazzinare e dal livello di manipolazione e descrive come la variabile dell'età giochi un ruolo importante nelle prestazioni di memoria.

Quintin *et al.* (2016) rilevano che a partire dai dodici anni la traiettoria di sviluppo della memoria di lavoro verbale di bambini e adolescenti con FXS tende al miglioramento, suggerendo un progresso nella memoria di lavoro anche nell'adolescenza. Kogan *et al.* (2009) danno invece prova della compromissione della limitata capacità di memoria di lavoro in un periodo tra gli 11 e i 23 anni in maschi con FXS (comparati per età mentale con partecipanti con sindrome di Down). Il test utilizzato è il *Modified Wisconsin General Apparatus Test*. Qui, la memoria visuo-percettiva risulta meno deficitaria di quella visuospaziale. Le femmine con FXS seguono un pattern opposto con una memoria visuospaziale meno deficitaria rispetto a quella visuopercettiva (Freund e Reiss, 1991); in questo lavoro Fruend e Reiss (1991) studiano bambini e bambine con mutazione completa tra i 3 e i 24 anni somministrando la *Stanford-Binet (Fourth Edition*) per delineare le differenze di genere. In generale, Schmitt *et al*. (2019) grazie ad una revisione della letteratura, riferiscono che la memoria di lavoro, che inizialmente può apparire come un punto debole, diventa una risorsa preziosa sia per i maschi che per le femmine affetti da FXS.

Flessibilità

Mentre l'inibizione fornisce controllo, la flessibilità consente l'adattamento; sono quindi da considerarsi due facce della stessa medaglia. E' consolidato però che i bambini piccoli con FXS commettono errori di perseverazione, e questo indica non solo una difficoltà nell'inibizione ma anche una scarsa flessibilità (Cornish, Scerif, Karmiloff-Smith, 2007). La flessibilità è studiata insieme alla memoria di lavoro nello studio di Kirk, Mazzocco e Kover (2010) tramite il Contingency Naming Test in ragazze tra i 7 e gli 11 anni con FXS comparate con soggetti tra gli 8 e i 9 anni. Secondo lo studio vi sono carenze nei processi di flessibilità cognitiva e di memoria di lavoro nelle ragazze con FXS rispetto a chi ha il QI corrispondente. Hooper *et al.* (2018) utilizzano lo stesso test *(Contingency Naming Test, CNT)* con bambini con FXS tra 7 e 13 anni che ottengano prestazioni peggiori rispetto ai controlli. In più, il numero totale di bambini con FXS che riesce a completare il test non aumenta come nel gruppo tipico.

Lo studio Woodcock, Oliver e Humphreys (2009) è prova della difficoltà nella flessibilità cognitiva di maschi con FXS durante lo sviluppo. La flessibilità cognitiva è indagata tramite le *Wechsler Intelligence Scales for Children*, il *Test of Every Day Attention for Children* e il *Simon task*. I partecipanti sono 28 ragazzi con FXS tra i 9 e i 19 anni e ottengono un profilo comportamentale diverso rispetto ai 28 partecipanti con la sindrome di Prader-Willi tra i 6 e i 18 anni. Questo implica che il profilo di sviluppo dei ragazzi con FXS non sia semplicemente deficitario rispetto ai controlli (con età tra i 5 e gli 11 anni) ma differisca anche da un'altra sindrome genetica. Secondo Schmitt *et al.* (2019) i maschi con FXS mostrano prestazioni inferiori in termini di flessibilità cognitiva durante tutto il loro sviluppo, fino all'età adulta, rispetto ai partecipanti di controllo con equivalente età mentale e cronologica. La stima della flessibilità cognitiva in soggetti con

FXS potrebbe essere più veritiera utilizzando altri test. Garner, Callias e Turk (1999) propongono l'uso di una versione modificata del *Wisconsin Cart Sorting Task (WCST-M)*. I risultati riportano assenza di problematiche di flessibilità nei maschi con FXS in età scolare al contrario di altri test comunemente impiegati in popolazioni tipicamente sviluppate.

Secondo Zelazo (2006) i risultati peggiori nel DCCS sono ottenuti da bambini con ADHD e/o Autismo, dato l'alto tasso di comorbidità con FXS allora c'è grande probabilità che questo avvenga anche nella FXS.

Le traiettorie di sviluppo delle FE nei bambini con FXS

In generale, le traiettorie di sviluppo delle FE nell'età scolare sono mostrate nello studio longitudinale di Hooper *et al.* (2018). Gli autori prendono in considerazione diverse FE tra cui la memoria di lavoro (misurata tramite *Woodcock-Johnson Tests of Cognitive Abilities, Third Edition WJ-III, Woodcock, McGrew e Mather, 2001*; *WJ-III Numbers Reversed task, Leiter-R Reverse Memory*), la flessibilità (*The Contingency Naming Test, CNT*), l'inibizione *(Day-Night e Contingency Naming*) e l'attenzione di 54 maschi con FXS tra i 7 e i 13 anni e di un gruppo di controllo con stessa età mentale formato da 48 bambini tra i 4 e gli 8 anni. I bambini sono valutati tre volte nel corso del progetto a distanza di 18 mesi. I partecipanti con FXS ottengono prestazioni inferiori rispetto ai controlli in tutti i compiti proposti. Nonostante questo, la traiettoria di sviluppo delineata dai compiti che indagano le FE nei ragazzi con FXS progredisce gradualmente. Questo vuol dire che durante l'età scolare le FE dei bambini con FXS migliorano ma risultano comunque più fragili rispetto ai bambini di pari età cronologica. Anche secondo Sullivan *et al.* (2007), i maschi con FXS hanno traiettorie di sviluppo differenti nelle FE, in particolare nell'attenzione sostenuta visiva e uditiva e nell'inibizione rispetto ai soggetti

tipici. I partecipanti con FXS partono già svantaggiati. Infatti, di tutti i bambini tra gli 8 e i 13 anni con FXS scelti per lo studio (56 in totale) soltanto il 61% aveva la capacità necessaria per partecipare ai test visivi e il 54% per quanto riguarda i test uditivi; per intuire le performance dei partecipanti bastava basarsi sulla loro età mentale. Dopo aver svolto i test uditivi e visivi di performance continua riadattati, i ragazzi con FXS erano confrontati con un campione di ragazzi abbinati per età mentale senza disabilità. I risultati rivelano che le abilità di inibizione dei ragazzi con FXS sembrano decadere rapidamente nel tempo rispetto alla loro attenzione sostenuta (confrontandoli con i loro coetanei e abbinandoli per età mentale, *CPT* visivi e uditivi). In particolare, l'attenzione visiva risulta migliore rispetto a quella uditiva e vale anche per il gruppo di controllo.

Cornish *et al*. (2013) tramite compiti cognitivi progettati indagano le traiettorie di sviluppo di attenzione e memoria di lavoro nei bambini con FXS dai 4 ai 10 anni comparandoli a bambini tra i 4 e gli 8 anni. Se si confrontano i due gruppi in base all'età mentale, si osserva una traiettoria simile, in cui tutti i bambini mostrano inizialmente una capacità di memoria di lavoro superiore rispetto a quella attentiva. Tuttavia le traiettorie terminano con una sostanziale divergenza: infatti mentre nello sviluppo tipico migliorano sia memoria che attenzione, nello sviluppo atipico questo non avviene in quanto la traiettoria della memoria diminuisce. La traiettoria dei bambini con FXS è caratterizzata da un grave ritardo complessivo. In aggiunta per entrambi i gruppi la prestazione della memoria di lavoro si rivela più scarsa di quella attentiva alla fine della traiettoria come si evince dalla *Figura 13*.

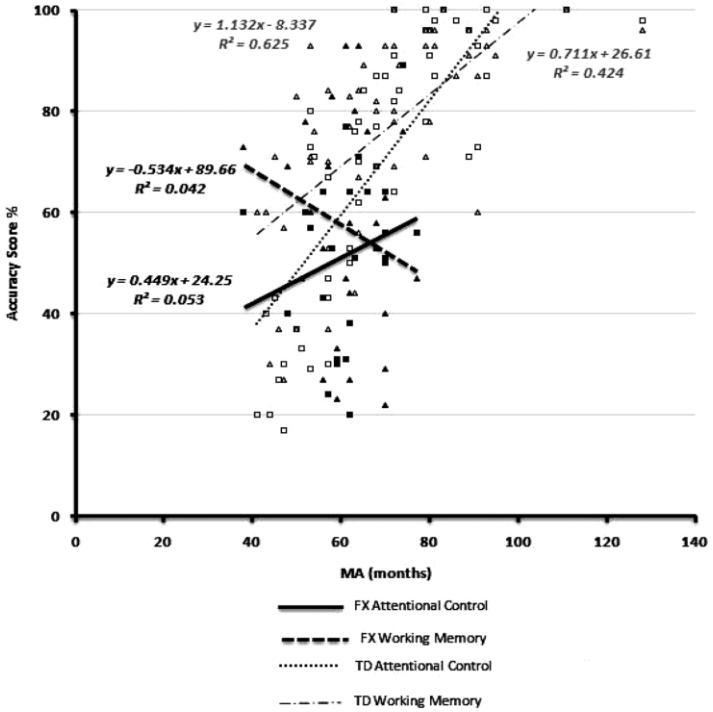


Figura 13 Rappresentazione della traiettoria di sviluppo dell'attenzione e della memoria di lavoro in bambini normotipici e con FXS (Cornish, Cole, Longhi, Karmiloff-Smith e Scerif, 2013).

Per concludere, alcuni autori (Quintin et al., 2016) descrivono un profilo cognitivo dei bambini con FXS che è in continuo cambiamento durante l'infanzia e l'adolescenza, per stabilizzarsi successivamente nell'età adulta. Il punto d'arrivo della revisione della letteratura sullo sviluppo tipico, atipico e della FXS è rappresentato dallo studio presentato nel terzo capitolo, che si concentra sui bambini con FXS. La letteratura esaminata fino a questo punto potrà essere utile per comprendere e analizzare i dati successivamente presentati e indagare se rispecchiano i risultati presentati negli articoli appena esaminati.

CAPITOLO III

UNO STUDIO PILOTA SU FLANKER E DIMENSIONAL CHANGE CARD SORT TASK

3.1 Introduzione allo studio

La mia tesi si occupa di indagare i due paradigmi presentati nel capitolo due somministrati tramite tablet e contenuti all'interno della batteria di test in lingua inglese: NIH-COGNITIVE BATTERY TOOLBOX (NIHTB-CB); usata anche su popolazioni atipiche. L'NIHTB-CB include tre misure: la flessibilità cognitiva, il controllo inibitorio e la memoria di lavoro, le stesse del modello di Miyake e collaboratori (2000). Il controllo inibitorio può anche essere definito come attenzione esecutiva (Zelazo *et al*., 2013).

3.2 Lo studio: ipotesi di ricerca e obiettivi.

Lo studio valuta come soggetti con FXS rispondono al DCCS e al Flanker, utilizzati in questa versione già in Spagna e Stati Uniti. Inoltre, valuta se il tipo di diagnosi (condizione di FXS con premutazione o condizione di full mutazione) ha un impatto sulle performance nei test. Le relazioni indagate sono quelle dei test DCCS e Flanker con il QI, o con il profilo adattivo e i problemi comportamentali rilevati tramite scale CBCL e Conners (come i tratti ADHD).

Si ipotizza che il tipo di diagnosi possa avere un impatto nella performance, infatti ci si aspetta ad esempio che i soggetti con mutazione completa abbiano l'esito peggiore. Inoltre, il QI dovrebbe essere correlato alla gravità della sindrome e a risultati peggiori nei test. Il profilo adattivo e i problemi comportamentali potrebbero influenzare la prestazione e rivelarsi indicatori utili per prevederla. Infatti, ansia e ADHD potrebbero

inficiare la performance. Per quanto riguarda il Flanker è ipotizzabile un maggior tempo di reazione e una minor accuratezza dei partecipanti nella condizione incongruente rispetto a quella congruente. Mentre nel DCCS una minore accuratezza e un maggior tempo di reazione dei soggetti nella condizione mixed rispetto a quella delle forme o del colore. In aggiunta, nella condizione del colore dovrebbero avere una maggior accuratezza e un minor tempo di reazione.

3.3 Metodo

3.3.1 Partecipanti

Il reclutamento dei partecipanti è avvenuto grazie alla collaborazione con l'ambulatorio integrato multidisciplinare del Centro X Fragile dell'Azienda Ospedaliera dell'Università di Padova. Il centro accoglie pazienti con diagnosi di X fragile da tutta Italia e offre una presa in carico multidisciplinare, comprensiva di valutazioni internistiche per escludere eventuali comorbidità pediatriche (es. problematiche gastrointestinali, audiologiche, cardiache, ecc.), e valutazione neuropsichiatrica infantile e neuropsicologica. Proprio all'interno dell'assesment neuropsicologico, sono stati ottenuti i dati relativi al profilo di funzionamento intellettivo (indagato tramite scale Wechsler o Scala non verbale Leiter-3) e di funzionamento adattivo attraverso l'intervista semi-strutturata Vineland-2. In aggiunta sono state somministrate le scale CBCL e le scale Conners. In tale sede, alle famiglie è stato proposto il progetto di cui questa tesi fa parte. Trattandosi di minori, lo studio è stato presentato ai genitori e, su base volontaria, questi hanno acconsentito o meno alla partecipazione del figlio/a, previa firma del consenso informato.

Alla ricerca hanno partecipanti N = 15 partecipanti (2 F), tuttavia i dati inseriti in questa tesi riguardano quelli di N = 6 partecipanti per il Flanker e di n = 5 partecipanti per il compito DCCS. Per le caratteristiche dei partecipanti si veda la *Tabella 3*.

La ricerca si è svolta presso il Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione.

Il quoziente intellettivo dei partecipanti dello studio è molto vario e riflette l'eterogeneità della FXS. Il QI si estenda un minimo di 49 ad un massimo di 110 (M= 63,2, DS = 24,5, MIN-MAX: 49-110).

	Sesso biologico	Diagnosi	Età	QI	VABS-2 TOT	CBCL ANSIA-DEPRESSIONE	CBCL ATTENTION	CBCL INTERNAL	CBCL EXTERNAL	CPRS ADHD	CPRS DISATTENZIONE	CPRS IPERATTIVITÁ
ID 1	M	PM	17,6	49	61	60	57	54	51	72	68	58
ID 3	M	MC in condizione di mosaicismo	9,3	62	58	67	61	65	51	65	59	58
ID 5	M	PM	6,4	64	62	68	54	59	51	57	56	45
ID 6	F	MC activation ratio 30%	10,1	55	66	54	52	58	47	48	47	41
ID 8	M	MC	15	40	73	65	61	59	50	53	52	65
ID 9	F	MC activation ratio 70%	11,8	110	104	50	50	33	34	50	50	50
		MEDIA	11,70	63,33	70,67	60,66	55,83	54,66	47,33	57,5	55,33	52,83
		DEV. ST.	4,05	24,49	17,13	7,37	4,62	11,18	6,71	9,31	7,53	9,06
		MIN.	6,4	40	58	50	50	33	34	48	47	41
		MAX.	17,6	110	104	68	61	65	51	72	68	65

Tabella 3 *dati descrittivi riguardanti i partecipanti, in cui viene indicato in ordine: il sesso biologico; l'età (in anni e mesi) al momento della prova; il QI totale; le VABS totali; scala CBCL ansia/depressione; scala CBCL attenzione; scala CBCL totale internalizzante; scala CBCL totale esternalizzante; scala CPRS indice ADHD; scala*

CPRS indice disattenzione; scala CPRS indice iperattività/impulsività. Per ogni colonna è stata inserita la media e la deviazione standard, nonché il punteggio minimo e massimo.

3.3.2 Materiali

Lo studio ha utilizzato materiali differenti per indagare: QI, profilo comportamentale e FE.

Profilo intellettivo

Il QI è valutato tramite due strumenti:

-Le *Wechsler Intelligence Scale for Children (Fourth"Edition, WISC-IV, Orsini, Pezzuti, e Picone, 2012)* sono uno strumento standardizzato per bambini tra 6 e 16 anni e composte da 13 subtest. I punteggi grezzi ottenuti dai 13 subtest si possono trasformare in punteggi standardizzati combinati ricavando poi QI Verbale (VIQ), QI di Performance (PIQ) e QI Totale (FSIQ).

-La *Leiter International Performance Scale (Third Edition,* Cornoldi, Giofrè e Belacchi, 2016*)* batteria non verbale che permette di indagare le abilità cognitive e il QI dai 3 anni ai 75 anni. La Leiter si riferisce al ragionamento fluido, la visualizzazione, la memoria a breve termine e la memoria di lavoro, l'attenzione/velocità di elaborazione.

Profilo comportamentale e adattivo

-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 permette di ricavare tre indici: l'indice ADHD, l'indice Disattenzione e l'indice iperattività/impulsività.

-Le scale *CBCL (Child Behavior Checklist)* sono standardizzate per bambini tra i 6 e i 18 anni. Sono suddivise nelle scale sindromiche e in quelle DSM-Oriented. Le Scale

sindromiche sono composte da: Problemi di ansia e depressione; Problemi di ritiro sociale/depressione; Problemi di pensiero; Problemi attentivi; Comportamento aggressivo. Le Scale DSM-Oriented comprendono: Problemi affettivi; Problemi di ansia; ADHD; Problemi di condotta.

-Le *Vineland II (Vineland Adaptive Behavior Scales Second Edition)* nella *survey forms* valutano il comportamento adattivo in individui da 0 a 90 anni tramite intervista semistrutturata in tre domini: Comunicazione, Abilità del vivere quotidiano, Socializzazione.

Le FE

Per quel che riguarda le FE sono stati somministrati il *Flanker* e il *DCCS* tramite tablet touch screen, due test del NIHTB-CB che valutano le FE dai 3 agli 85 anni (Weintraub *et al*., 2013). In particolare, il Flanker studia l'inibizione e l'attenzione, il DCCS indaga la flessibilità cognitiva. Nel Flanker task uno stimolo target (un pesce o una freccia) è posto al centro e l'esaminato deve indicare la direzione (destra o sinistra) dello stimolo tra 4 distrattori, premendo uno dei due tasti corrispondenti alla direzione. Possono presentarsi due condizioni: i distrattori possono indicare una direzione incongruente rispetto allo stimolo target (condizione incongruente) o indicare la stessa (condizione congruente).

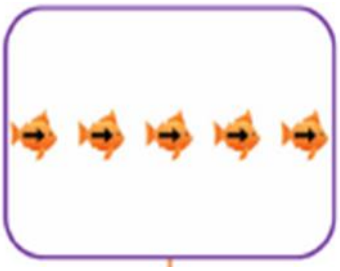


Figura 14 Rappresentazione degli stimoli del Flanker task di McKenzie et al. (2019)

Nel DCCS uno stimolo target (come un coniglio) deve essere matchato con uno stimolo tra due per la caratteristica del colore o per la caratteristica della forma. Vi sono tre blocchi: nel primo blocco il partecipante deve considerare una dimensione, nel secondo blocco l'altra e nel terzo entrambe le dimensioni. Compito del partecipante è premere con il dito lo stimolo che gli sembra più appropriato.

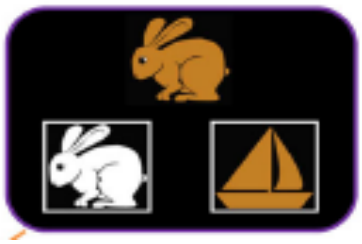


Figura 15 Rappresentazione degli stimoli del DCCS di McKenzie et al. (2019)

3.3.3 Procedura

Dopo una breve spiegazione della ricerca ai genitori e previo consenso informato nella sala d'accoglienza, il partecipante è accompagnato presso alcuni spazi dei laboratori presso il DPSS dell'Università degli studi di Padova. Mentre i genitori rispondono alle CBCL, le Vineland e le Conners, il bambino è accolto dagli sperimentatori che contribuiscono a metterlo a proprio agio. Lo sperimentatore inserisce i dati anagrafici dell'individuo sulla batteria digitale NIHTB-CB. Poiché la batteria prevede la somministrazione in inglese, le istruzioni sono state tradotte in italiana e comunicate verbalmente ai partecipanti.

Il compito Flanker è composto da 3 fasi: le istruzioni, la pratica e la prova vera e propria. Durante le istruzioni è spiegato ai partecipanti che ci sono due pulsanti sul *touch screen* da premere in base alla direzione del pesce centrale definito come target, la stessa esercitazione per le frecce. Al partecipante è mostrato che il pesce target può essere direzionato verso destra o verso sinistra e che il partecipante deve toccare il pulsante

corrispondente alla direzione del pesce. La parola “centro” che ricorda ai partecipanti cosa fare, appare prima di ogni prova sullo schermo con uno stimolo uditivo “centro”. I bambini ascoltano un commento dopo la loro risposta che evidenzia la scelta corretta o augura un buon lavoro. Superata la pratica, inizia la fase di test che contiene 30 Trail totali, di cui 10 congruenti e 20 incongruenti. Il pesce compare tra 4 distrattori per un tempo minimo di 500 ms e un tempo massimo di 3000 ms, fino a che il partecipante non preme il tasto corrispondente. I 10 trail congruenti sono caratterizzati dallo stimolo target orientato nella stessa direzione dei distrattori; i 20 trail incongruenti sono caratterizzati da uno stimolo target orientato in direzione differente rispetto ai distrattori. Il formato e il punteggio del compito sono stati forniti automaticamente dal software. I punteggi ricavati dal tablet sono l’accuratezza e il tempo di reazione dei partecipanti.

Il compito DCCS è composto da una condizione di pratica, una sul colore (*pre-switch*), una sulla forma (*post-switch*) e una condizione mista che comprende sia colore, sia forma. Il task cominicia con una fase di apprendimento dove è presentato uno stimolo target ed è spiegato ai partecipanti che devono toccare lo stimolo sullo schermo che tra i due presentati è simile per colore o per forma allo stimolo target. Le istruzioni indicano quando seguire la caratteristica del colore o della forma. Dopo una fase di pratica inizia la fase di test composta da 40 trials, i primi 5 nella fase di colore, poi altri 5 nella fase di forma e 30 nel mix. Gli stimoli sono presentati per un tempo minimo di 500 ms e un tempo massimo di 3000 ms, fino a che il partecipante non tocca lo stimolo corrispondente. Durante la fase del colore (*pre-switch*) viene chiesto ai partecipanti di abbinare lo stimolo target ad uno dei due stimoli sottostanti con lo stesso colore, nella fase della forma (*post-switch*) di abbinarli nel caso in cui avessero la stessa forma. Nella condizione mix è richiesto di passare da una categorizzazione per la forma ad una per il colore, è una prova

bidimensionale. Il formato e il punteggio del compito sono stati forniti automaticamente dal software. I punteggi ricavati dal tablet sono l'accuratezza e il tempo di reazione dei partecipanti.

3.4 Risultati

3.4.1 Flanker e statistiche descrittive

Per quanto riguarda il Flanker sono presi in considerazione n=6 partecipanti (*tabella 4*).

Partecipante	***Trials svolti***	***Trials totali***
ID 1	26	30
ID 3	30	30
ID 5	30	30
ID 6	28	30
ID 8	30	30
ID 9	30	30

Tabella 4 *che indica il numero dei trials svolti su quelli totali da ogni partecipante.*

Le due variabili dipendenti prese in considerazione nel compito sono l'accuratezza e il tempo di reazione dei partecipanti (*Tabella 4).* L'accuratezza è definita dalla capacità del soggetto di rispondere opportunamente alla richiesta del compito mentre il tempo di

risposta è dato dal tempo trascorso tra la comparsa degli stimoli e quello impiegato dal soggetto a rispondere.

Partecipante	**Accuratezza (M, DS)**	**RTs (M, DS)**
ID1	0.80 (0.40)	4.74 s (2.16)
ID3	0.53 (0.50)	1.47 s (1.09)
ID5	1.00 (0.00)	1.88 s (1.86)
ID6	0.92 (0.26)	5.18 s (2.91)
ID8	0.63 (0.49)	1.71 s (1.16)
ID9	1.00 (0.00)	1.01 s (0.16)

Tabella 5 *che mostra l'accuratezza (cioè la correttezza) con i tempi di reazione di ogni partecipante e relative deviazioni standard rispetto alla media.*

A livello qualitativo, si osserva un'alta variabilità nei dati (*grafico 1*).

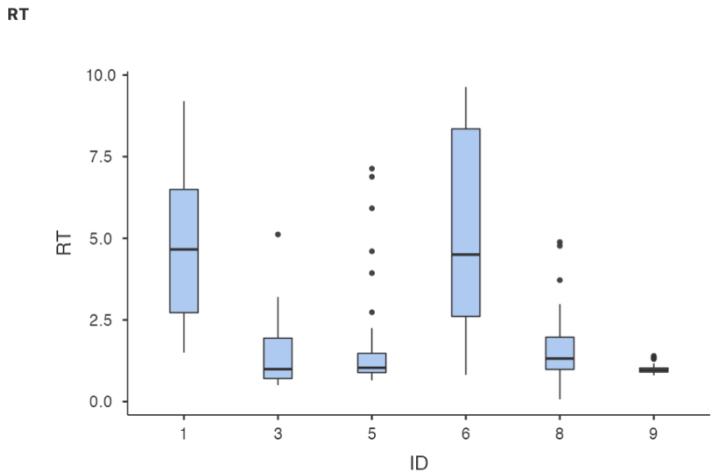


Grafico 1: *RTs in tutti i trials per partecipante*

Il *grafico 1* consente di notare subito la dispersione dei dati. Riporta gli RTs ottenuti da ogni prova per ogni partecipante. La linea orizzontale indica la media dei tempi di reazione mentre i baffi stanno ad indicare il valore minimo e il valore massimo. I puntini sono i trials in cui si ottengono risposte atipiche, troppo alte o troppo basse. Sono considerati outlier i trial con RT minore di 100 millisecondi o maggiori di 3 deviazioni standard dalla media dei RT.

Una ulteriore esplorazione dei dati ha cercato di indagare se anche per i partecipanti di questo studio ci fosse un effetto congruenza, ossia fossero più veloci ed accurati nella condizione congruente rispetto a quella incongreuente.

A tal fine è stato eseguito un t test per campioni indipendenti su tutti i trial eseguiti dai partecipanti nelle condizioni congruente *vs.* incongruente per entrambe le variabili dipendenti.

Per quanto riguarda gli RTs, i partecipanti tendono ad essere più veloci nella condizione congruente (M = 2.45 sec, DS =2.29) rispetto alla condizione incongruente (M = 2.83 sec, SD =2.54), anche se tale differenza non risulta essere significativa (*p=0.340*).

Al contrario, l'accuratezza risulta essere significativa (p=0.027): I partecipanti sono più accurati nella condizione congruente (M=0.86, DS=0.35) rispetto a quella incongruente (M=0.72, SD=0.45) *(grafico 2)*.

Dai risultati emerge quindi una conferma parziale dei dati. Confermiamo infatti i dati per quanto riguarda l'accuratezza ma non otteniamo questo per quanto riguarda i tempi di reazione perché la differenza riscontrata non è significativa.

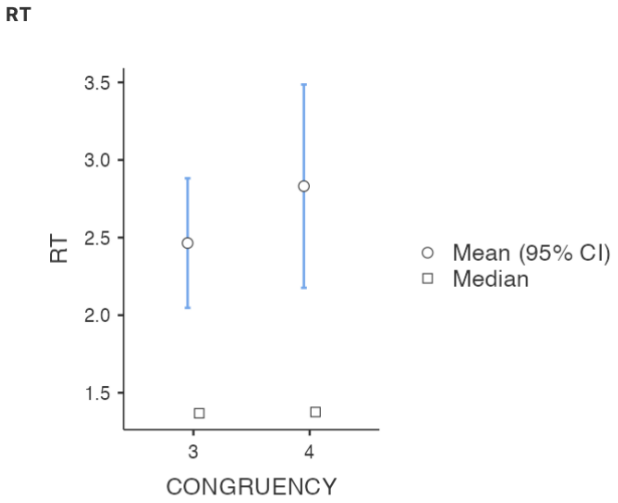


Grafico 2

Nel grafico RT sono rappresentate la media e la mediana degli RT nella condizione congruente e in quella incongruente. Viene identificata con 3 la condizione congruente e con 4 quella incongruente.

Il *grafico 2* mostra RT più lenti nella condizione incongruente (4) rispetto a quella congruente (3) ma questa tendenza non risulta essere significativa.

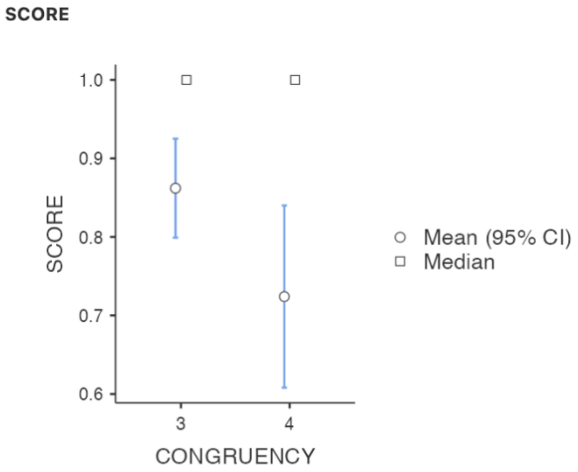


Grafico 3

Nel grafico dell'accuratezza sono rappresentate la media e la mediana dell'accuratezza nella condizione congruente (3) e nella condizione incongruente (4).

Il *grafico 3* denota come i partecipanti siano più accurati nella condizione congruente (3) rispetto a quella incongruente e questa differenza appare significativa.

In conclusione, nonostante l'esigua numerosità del campione e l'elevata eterogeneità nelle risposte dei partecipanti, i dati sembrano suggerire che l'effetto congruenza, almeno per la variabile accuratezza, è presente anche in un piccolo campione di bambini e bambine con Sindrome X Fragile.

Per indagare se le problematiche comportamentali, indagate tramite questionari compilati dai genitori, hanno un impatto sulla performance nel compito, sono state eseguite a livello esplorativo alcune correlazioni tra le variabili dipendenti (RTs e accuratezza) e alcune scale comportamentali della CBCL (Scale Sindrome Ansia/depressione e problematiche attentive) e le scale ADHD, Disattenzione e Iperattività/Impulsività delle scale Conners.

Dalle analisi condotte emergono i seguenti risultati:

-

1) Una correlazione negativa tra i punteggi nella scala ansia/depressione delle scale CBCL e l'accuratezza al Flanker ($r = -1.000$, $p = 0.017$). Tale correlazione indica che a maggiori livelli di ansia e depressione corrisponde una performance peggiore in termini di accuratezza della risposta nel Flanker.
2) Una correlazione negativa tra i punteggi nella scala attenzione della CBCL e l'accuratezza al Flanker ($r = -0.95$, $p = 0.023$). Tale correlazione indica che a maggiori problematiche attentive corrisponde una performance peggiore in termini di accuratezza.
3) Una correlazione positiva tra i punteggi nella scala Attenzione della CBCL e i punteggi nella scala Ansia/depressione della CBCL ($r = 0.95$, $p = 0.023$).

Tutte le altre correlazioni non risultano essere significative.

3.4.2 DCCS e statistiche descrittive

Il campione finale considerato per questo progetto di tesi è composto da N=5 partecipanti (2 F).

Il compito prevede un totale di 40 trials di cui 5 nella condizione colore, 5 nella condizione forma e 30 in quella mixed ripetuti per ogni soggetto nello stesso ordine. Tutti e 5 i soggetti svolgono 40 trials su 40.

Le due variabili dipendenti prese in considerazione nel compito sono l'accuratezza (score) e il tempo di reazione dei partecipanti.

Partecipante	Accuratezza (M, DS)	Tempo di reazione (M, DS)
1	0.72 (0.45)	1.97 (1.80)
3	0.95 (0.22)	1.12 (0.53)
4	0.72 (0.45)	0.85 (0.84)
5	0.70 (0.46)	0.67 (0.45)
6	0.95 (0.22)	0.77 (0.40)

Tabella 6 *che mostra l'accuratezza (cioè la correttezza) con i tempi di reazione di ogni partecipante e relative deviazioni standard rispetto alla media.*

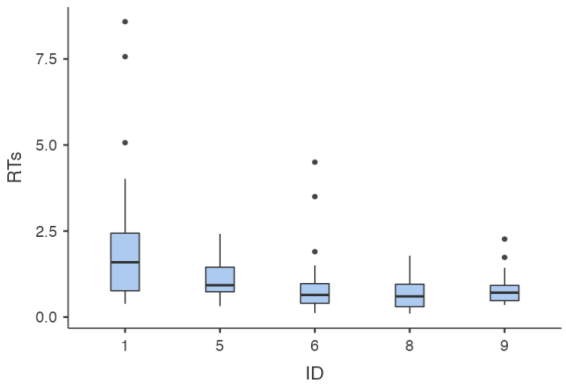


Grafico 4

Il grafico consente di notare subito la dispersione dei dati. Riporta i RT ottenuti da ogni prova per ogni partecipante. La linea orizzontale indica la media dei tempi di reazione mentre i baffi stanno ad indicare il valore minimo e il valore massimo. I puntini sono i trials in cui si ottengono risposte atipiche, troppo alte o troppo basse.

Sono considerati outlier i trial con RT minore di 100 millisecondi o maggiori di 3 deviazioni standard dalla media dei RT.

Nel DCCS ci si aspetta che i partecipanti ottengano RTs minori (quindi siano più veloci) e siano più accurati nella condizione del colore rispetto alle altre. Mentre la condizione mista (forma + colore) sia la più complicata in termini performativi.

Si è presa in considerazione non la media del soggetto ma tutti i trials svolti dal soggetto per aumentare il numero di osservazioni. Emerge che la fase del colore è quella dove i partecipanti ottengono risultati ottimali sia sugli RT (0.76s) che sull'accuratezza (accuratezza =1).

Condizione	**Trials svolti**	**Trials totali**	**Range di accuratezza**	**Range Rts**
Colore	25	25	1-1	0.21- 1.85s
Forma	25	25	0-1	0.15-2.93s
Mix	150	150	0-1	0.10-8.58s

Tabella 7 *Per ogni condizione sono riportati i trials svolti rispetto a quelli totali, i punteggi di accuratezza e gli RTs minimi e massimi.*

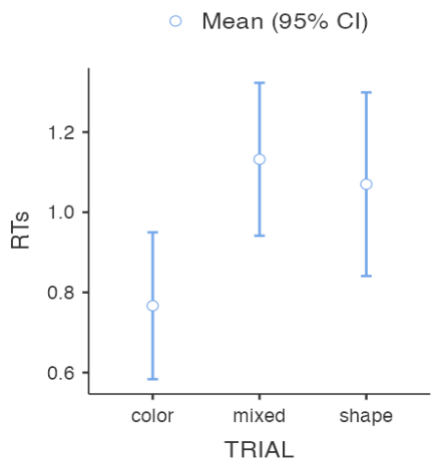
Condizione	**Accuratezza (M, DS)**	**Tempo di reazione (M, DS)**
Colore	1.00 (0.00)	0.76 (0.44)
Forma	0.76 (0.43)	1.07 (0.55)

Condizione	Accuratezza (M, DS)	Tempo di reazione (M, DS)
Mixed	0.78 (0.41)	1.13 (1.18)

Tabella 8 *Per ogni condizione è riportata la media e la deviazione standard dell'accuratezza e degli RTs.*

Al fine di indagare se i partecipanti mostrano maggiore difficoltà nella fase mista rispetto alle altre due, è stata condotta a titolo esplorativo un'Anova su tutti i trial validi dei partecipanti. Nell'Anova sono confrontate le tre condizioni (colore, forma e mixed) per le due variabili indipendenti: gli RT e l'accuratezza. Per quanto riguarda gli RTs, i partecipanti tendono ad essere più veloci nella condizione colore (M = 0.76 sec, SD =0.44), a seguire nella condizione della forma (M = 1.07 sec, SD =0.55) e infine la condizione mista appare quella in cui sono più lenti (M = 1.13 sec, SD =1.18). L' analisi statistica rivela una differenza significativa tra colore e condizione mista, quindi tra la condizione considerata più semplice e la condizione più difficile (p=0.018). Non emerge invece una differenza significativa tra la condizione colore e la condizione forma (p=0.094), e tra la condizione forma e quella mista (p=0.907).

Per quanto riguarda l'accuratezza è sempre il colore (M = 1.00, SD =0.00) la condizione in cui i partecipanti sono più accurati, seguita dalla forma (M = 0.76, SD =0.43) e poi dalla condizione mista (M = 0.78, SD =0.41). Tuttavia, queste differenze non risultano essere statisticamente significative.



G***rafico 5*** *mostra i tempi di reazione minori nella condizione colore rispetto alle altre due.*

Come per il Flanker task, anche per il compito DCCS sono state eseguite delle correlazioni per indagare, a livello eslporativo, l'impatto di alcune variabili comportamentali.

Dalle analisi condotte emergono i seguenti risultati:

- Una correlazione positiva tra i punteggi della scala relative alle problematiche attentive della CBCL e i punteggi nella scala ansia/depressione sempre delle CBCL (r = 0.094, p = 0.023);
- una correlazione positiva tra i punteggi alla scala disattenzione delle Conners e i punteggi alla scala ADHD sempre delle Conners (r = 1.000, p = 0.017).

Tutte le altre correlazioni non risultano essere significative.

3.5 Conclusioni

Questa ricerca si inserisce in un contesto più ampio dedicato alla caratterizzazione del profilo fenotipico di bambini e bambine con FXS, attraverso un approccio multi-metodo. L'obiettivo principale è indagare alcune componenti delle funzioni esecutive in questa popolazione impiegando due compiti ampiamente riconosciuti nella letteratura sullo sviluppo tipico: il Flanker Task e il DCCS. Inoltre, la ricerca ha esaminato se le prestazioni in tali compiti siano influenzate da problematiche comportamentali frequentemente associate alla sindrome, come l'ansia e le difficoltà attentive.

Complessivamente, i dati preliminari ottenuti indicano che i due paradigmi del Flanker e del DCCS possono essere utilizzati anche con questo tipo di popolazione.

Nello specifico, per quanto riguarda il Flanker i dati suggeriscono che anche nei bambini e nelle bambine con FXS è possibile ottenere un effetto congruenza, almeno per quanto riguarda l'accuratezza. Questo indica che, almeno nel nostro esiguo campione, la capacità di inibizione e di controllo attentivo sono presenti.

Allo stesso modo, i dati ottenuti utilizzando il DCCS indicano che anche nel nostro campione di partecipanti emerge la capacità di apprendere una regola nuova dopo averne appresa una automatica (passaggio da fase colore a fase forma), e che tale apprendimento viene messo in discussione quando il carico cognitivo è maggiore (condizione mista) e dove quindi viene richiesta maggiore flessibilità cognitiva.

In aggiunta, ed in parte in linea con la letteratura, i dati ottenuti indicano che le problematiche attentive e comportamentali possono avere un impatto negativo sulla performance dei compiti somministrati: nel nostro caso, sulla performance al compito Flanker.

La presente ricerca mostra alcuni limiti. Un primo limite consiste sicuramente nell'esiguo numero di partecipanti. Tuttavia, si deve notare che la FXS è una sindrome rara e che i partecipanti, durante un'unica sessione di assessment, eseguivano più prove e di diversa natura, quindi non tutti hanno eseguito i compiti oggetto di questa tesi. Tale limite può essere superato con l'aumento del campione, in quanto la raccolta dati è in corso.

Un secondo limite riguarda la mancanza di un campione di controllo. Anche in questo caso, tuttavia, è attiva una raccolta dati su un campione di bambini e bambini a sviluppo tipico di pari Età mentale, nonché una raccolta dati su bambini e bambini con ADHD e con Disordini dello Spettro Autistico.

La batteria utilizzata e quindi il DCCS e il Flanker non sono validati per la popolazione italiana e presentano istruzioni in lingua inglese che l'esaminatore traduce ad ogni partecipante, questo permette di raccogliere dati esplorativi e innovativi ma non standardizzati. Soprattutto la popolazione americana risulta differente a causa dei molti più farmaci utilizzati negli individui in età pediatrica. Il progetto prevede in futuro di ottenere un campione abbastanza vasto per standardizzare la batteria anche in lingua italiana.

Superando anche solo alcuni di questi limiti, lo studio aumenterebbe le sue enormi potenzialità per indagare una sindrome rara la cui letteratura risulta carente.

Concludendo, i dati ottenuti e la letteratura evidenziano che il Flanker e il DCCS sono due *gold standards* nell'indagine delle FE che potrebbero superare i limiti di molti attuali strumenti di indagini delle FE in persone con FXS che si rivelano spesso poco sensibili soprattutto per basse età mentali (Huddleston *et al.,* 2014).

Bibliografia

Abundis-Gutiérrez, A., Checa, P., Castellanos, C., & Rueda, M. R. (2014). Electrophysiological correlates of attention networks in childhood and early adulthood. Neuropsychologia, 57, 78–92. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.02.013

Acero-Garcés, D. O., Saldarriaga, W., Cabal-Herrera, A. M., Rojas, C. A., & Hagerman, R. J. (2023). Fragile X syndrome in children. Colombia Medica (Cali, Colombia), 54(2), e4005089. https://doi.org/10.25100/cm.v54i2.5089

Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2000). Manual for the ASEBA preschool forms & profiles: An integrated system of multi-informant assessment; Child Behavior Checklist for Ages 1½–5; Language Development Survey; Caregiver-Teacher Report Form. University of Vermont.

Adams, N. C., & Jarrold, C. (2012). Inhibition in autism: Children with autism have difficulty inhibiting irrelevant distractors but not prepotent responses. Journal of Autism and Developmental Disorders, 42(6), 1052–1063. https://doi.org/10.1007/s10803-011-1345-6

Albrecht, B., Heinrich, H., Brandeis, D., Uebel, H., Yordanova, J., Kolev, V., Rothenberger, A., & Banaschewski, T. (2010). Flanker-task in children: Time-frequency analyses of response monitoring. Journal of Psychophysiology, 23(4), 183-192. https://doi.org/10.1027/0269-8803.23.4.183

Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. Developmental Neuropsychology, 20(1), 385–406. https://doi.org/10.1207/S15326942DN2001_5

APA (2013) Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, quinta edizione (DSM-5), Raffaello Cortina Editore, Milano 2014.

Aydmune, Y., Introzzi, I., Vernucci, S., & Zamora, E. (2022). Development of inhibitory processes during the first years of primary schooling. Psychology & Neuroscience, 15(1), 52–66. https://doi.org/10.1037/pne0000278

Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In Psychology of Learning and Motivation (Vol. 8, pp. 47-89). Academic Press. https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1

Baddeley, A. D., Hitch, G., & Allen, R. (2021). A multicomponent model of working memory. In Working Memory: State of the Science (pp. 10-43).

Baillargeon, R. (1987). Object permanence in 3 1/2- and 4 1/2-month-old infants. Developmental Psychology, 23(5), 655–664. https://doi.org/10.1037/0012-1649.23.5.655

Baillargeon, R. (1987). Object permanence in 3 1/2- and 4 1/2-month-old infants. Developmental Psychology, 23(5), 655–664. https://doi.org/10.1037/0012-1649.23.5.655

Baker, S., Hooper, S., Skinner, M., Hatton, D., Schaaf, J., Ornstein, P., & Bailey, D. (2010). Working memory subsystems and task complexity in young boys with Fragile X syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, 55(1), 19-29. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01343.x

Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin, 121*(1), 65-94. https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65

Bavelier, D., & Green, C. S. (2019). Enhancing attentional control: Lessons from action video games. Neuron, 104(1), 147-163. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.09.031

Best, J. R., Miller, P. H., & Jones, L. L. (2009). Executive functions after age 5: Changes and correlates. Developmental Review, 29(3), 180-200. https://doi.org/10.1016/j.dr.2009.05.002

Blankenship, T. L., Slough, M. A., Calkins, S. D., Deater-Deckard, K., Kim-Spoon, J., & Bell, M. A. (2019). Attention and executive functioning in infancy: Links to childhood executive function and reading achievement. Developmental Science, 22(6), e12824. https://doi.org/10.1111/desc.12824

Boland, K. M., Stichter, J. P., Beversdorf, D. Q., & Christ, S. E. (2018). Brief Report: Flanker Visual Filtering Ability in Older Adolescents with Autism Spectrum Disorder. Journal of Autism and Developmental Disorders, 49(1), 422–428. https://doi.org/10.1007/s10803-018-3755-y

Bordignon, S., Endres, R. G., Trentini, C. M., & Bosa, C. A. (2015). Memory in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic literature review. Psychology & Neuroscience, 8(2), 211–245. https://doi.org/10.1037/h0101059

Brady, N. C., Fleming, K., Bredin-Oja, S. L., Fielding-Gebhardt, H., & Warren, S. F. (2020). Language development from early childhood to adolescence in youths with fragile X syndrome. Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 63(11), 3727-3742. https://doi.org/10.1044/2020_JSLHR-20-00198

Breckenridge, K., Braddick, O., & Atkinson, J. (2013). The organization of attention in typical development: A new preschool attention test battery. British Journal of Developmental Psychology, 31(3), 271-288. https://doi.org/10.1111/bjdp.12004

Brocki, K. C., & Bohlin, G. (2004). Executive functions in children aged 6 to 13: A dimensional and developmental study. Developmental Neuropsychology, 26(2), 571–593. https://doi.org/10.1207/s15326942dn2602_3

Burley, D. T., Anning, K. L., & Van Goozen, S. H. M. (2021). The association between hyperactive behaviour and cognitive inhibition impairments in young children. Child Neuropsychology, 28(3), 302–317. https://doi.org/10.1080/09297049.2021.1976128

Carlson, S. M., Zelazo, P. D., & Faja, S. (2013). Executive function. In P. D. Zelazo (Ed.), The Oxford handbook of developmental psychology, Vol. 1: Body and mind Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199958450.013.0025

Case, R. (1992). The role of the frontal lobes in the regulation of cognitive development. Brain and Cognition, 20(1), 51–73. https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90061-P

Chan, E., Mattingley, J. B., Huang-Pollock, C., English, T., Hester, R., Vance, A., & Bellgrove, M. A. (2009). Abnormal spatial asymmetry of selective attention in ADHD. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 50(9), 1064–1072. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02096.x

Chawarska, K., Macari, S., & Shic, F. (2013). Decreased spontaneous attention to social scenes in 6-month-old infants later diagnosed with autism spectrum disorders. Biological Psychiatry, 74(3), 195–203. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.022

Chelune, G. J., & Baer, R. A. (1986). Developmental norms for the wisconsin card sorting test. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 8(3), 219–228. https://doi.org/10.1080/01688638608401314

Chelune, G. J., & Baer, R. A. (1986). Developmental norms for the Wisconsin Card Sorting Test. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 8(3), 219–228. https://doi.org/10.1080/01688638608401314

Christ, S. E., Holt, D. D., White, D. A., & Green, L. (2007). Inhibitory control in children with autism spectrum disorder. Journal of Autism and Developmental Disorders, 37(6), 1155–1165. https://doi.org/10.1007/s10803-006-0269-3

Colombo, J. (2001). The development of visual attention in infancy. Annual Review of Psychology, 52, 337–367. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.337

Cornish, K. M., Munir, F., & Cross, G. (1999). Spatial cognition in males with fragile-X syndrome: Evidence for a neuropsychological phenotype. Cortex, 35(2), 263-271. https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70799-8

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(2), 365-376. https://doi.org/10.1017/S0954579412001113

Cornish, K., Scerif, G., & Karmiloff-Smith, A. (2007). Tracing syndrome-specific trajectories of attention across the lifespan. Cortex, 43(6), 672–685. https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70497-0

Cornoldi, C., Giofrè, D., & Belacchi, C. (Adattamento italiano, 2016). Roid, G. H., Miller, L. J., Pomplun, M., & Koch, C. *Leiter-3: Leiter International Performance Scale–Third Edition (3ª ed.)*. Firenze: Giunti O.S.

Corona, F., & De Giuseppe, T. (2018). L'identikit dell'X Fragile tra comprensione genetica, potenzialità fenotipiche, bisogni potenziali ed emergenze educative inclusive socio-emotive. Italian Journal of Special Education for Inclusion, 6(1), 51–61.

Courage, M. L., Reynolds, G. D., & Richards, J. E. (2006). Infants' attention to patterned stimuli: Developmental change from 3 to 12 months of age. Child Development, 77(3), 680-695. https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2006.00897.x

Crawford, H., Abbeduto, L., Hall, S. S., Hardiman, R., Hessl, D., Roberts, J. E., Scerif, G., Stanfield, A. C., Turk, J., & Oliver, C. (2020). Fragile X syndrome: An overview of cause, characteristics, assessment and management. Journal of Paediatrics and Child Health, 30(11), 400-403. https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.08.007

Cristofori, I., Cohen-Zimerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 163, pp. 197-219). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2

Crone, E. A., Jennings, J. R., & Van Der Molen, M. W. (2003). Sensitivity to interference and response contingencies in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 44(2), 214–226. https://doi.org/10.1111/1469-7610.00115

Cuevas, K., & Bell, M. A. (2014). Infant attention and early childhood executive function. Child Development, 85(2), 397–404. https://doi.org/10.1111/cdev.12126

Diamond, A. (1988). Differences between adult and infant cognition: Is the crucial variable presence or absence of language? In L. Weiskrantz (Ed.), Thought without language (pp. 337-370). Oxford University Press.

Diamond, A. (1990a). The development and neural bases of memory functions, as indexed by the A-not-B and delayed response tasks in human infants and infant monkeys. Annals of the New York Academy of Sciences, 608, 267-317. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb50885.x

Diamond, A. (1990b). Developmental time course in human infants and infant monkeys, and the neural bases, of inhibitory control in reaching. Annals of the New York Academy of Sciences, 608, 637-676. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb50887.x

Diamond, A. (1991a). Frontal lobe involvement in cognitive changes during the first year of life. In K. R. Gibson & A. C. Petersen (Eds.), Brain maturation and cognitive

development: Comparative and cross-cultural perspectives (pp. 127-180). Aldine de Gruyter.

Diamond, A. (1991b). Neuropsychological insights into the meaning of object concept development. In S. Carey & R. Gelman (Eds.), The epigenesis of mind: Essays on biology and cognition (pp. 67-110). Lawrence Erlbaum Associates.

Diamond, A. (2020). Executive functions. In Handbook of Clinical Neurology (Vol. 173, pp. 225-240). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00020-4

Diamond, A., & Kirkham, N. (2005). Not quite as grown-up as we like to think: Parallels between cognition in childhood and adulthood. Psychological Science, 16(4), 291-297. https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.01530.x

Diamond, A., & Taylor, C. (1996). Development of an aspect of executive control: Development of the abilities to remember what I said and to "Do as I say, not as I do." Developmental Psychology, 29(4), 315-334. https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2302(199605)29:4<315::AID-DEV2>3.0.CO;2-T

Dichter, G. S., Radonovich, K. J., Turner-Brown, L. M., Lam, K. S. L., Holtzclaw, T. N., & Bodfish, J. W. (2009). Performance of Children with Autism Spectrum Disorders on the Dimension-Change Card Sort Task. Journal of Autism and Developmental Disorders, 40(4), 448–456. https://doi.org/10.1007/s10803-009-0886-1

Dorrleman, S., & Franck, J. (2015). Exploring links between language and cognition in autism spectrum disorders: Complement sentences, false belief, and executive functioning. Journal of Communication Disorders, 54, 15-31. https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2014.12.001

Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. Perception & Psychophysics, 16(1), 143–149. https://doi.org/10.3758/bf03203267

Ferrando, M. T., Banús, P., & López, G. (2004). Aspectos cognitivos en niñas con síndrome X frágil. Revista de Neurología, 38(Suppl 1), S53–S57.

Filippetti, V. A., Krumm, G. L., & Raimondi, W. (2019). Computerized versus manual versions of the Wisconsin Card Sorting Test: Implications with typically developing and ADHD children. Applied Neuropsychology Child, 9(3), 230–245. https://doi.org/10.1080/21622965.2019.1570198

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. American Journal of Medical Genetics Part A, 152A(6), 1498–1509. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33412

Freund, L. S., & Reiss, A. L. (1991). Cognitive profiles associated with the fra(X) syndrome in males and females. American Journal of Medical Genetics, 38(4), 481-488. https://doi.org/10.1002/ajmg.1320380409

Frick, J. E., Colombo, J., & Saxon, T. F. (1999). Individual and developmental differences in disengagement of fixation in early infancy. Child Development, 70(3), 537-548. https://doi.org/10.1111/1467-8624.00039

Frye, D., Zelazo, P. D., & Palfai, T. (1995). Theory of mind and rule-based reasoning. Cognitive Development, 10(4), 483-527. https://doi.org/10.1016/0885-2014(95)90024-1

Garner, C., Callias, M., & Turk, J. (1999). Executive function and theory of mind performance of boys with fragile-X syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, 43(6), 466–474. https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.1999.00207.x

Garon, N., Bryson, S. E., & Smith, I. M. (2008). Executive function in preschoolers: A review using an integrative framework. Psychological Bulletin, 134(1), 31–60. https://doi.org/10.1037/0033-2909.134.1.31

Gathercole, S. E. (1999). Cognitive approaches to the development of short-term memory. Trends in Cognitive Sciences, 3(11), 410–419. https://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01388-1

Gershon, R. C., Cella, D., Fox, N. A., Havlik, R. J., Hendrie, H. C., & Wagster, M. V. (2010). Assessment of neurological and behavioural function: The NIH Toolbox. The Lancet Neurology, 9(2), 138–139. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70335-7

Gerstadt, C. L., Hong, Y. J., & Diamond, A. (1994). The relationship between cognition and action: Performance of children 3–7 years old on a Stroop-like day-night test. Cognition, 53(2), 129-153. https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90068-X

Gilchrist, A. L., Cowan, N., & Naveh-Benjamin, M. (2009). Investigating the childhood development of working memory using sentences: New evidence for the growth of chunk capacity. Journal of Experimental Child Psychology, 104(2), 252–265. https://doi.org/10.1016/j.jecp.2009.05.006

Gómez-Rodríguez, M. J., Morales-Conejo, M., Arteche-López, A., Sánchez-Calvín, M. T., Quesada-Espinosa, J. F., Gómez-Manjón, I., Palma-Milla, C., Lezana-Rosales, J. M., Pérez de la Fuente, R., Martin-Ramos, M.-L., & et al. (2022). Fragile X syndrome caused by maternal somatic mosaicism of FMR1 gene: Case report and literature review. Genes, 13(9), 1609. https://doi.org/10.3390/genes13091609

Gopnik, A., & Rosati, A. (2001). Duck or rabbit? Reversing ambiguous figures and understanding ambiguous representations. Developmental Science, 4(2), 175-183. https://doi.org/10.1111/1467-7687.00163

Grobe, S. E., Könen, T., David, C., Grüneisen, L., Dörrenbächer-Ulrich, L., Perels, F., & Karbach, J. (2024). The factorial structure of executive functions in preschool and elementary school children and relations with intelligence. Journal of Experimental Child Psychology, 246, 106014. https://doi.org/10.1016/j.jecp.2024.106014

Gupta, R., Kar, B. R., & Srinivasan, N. (2009). Development of task switching and post-error-slowing in children. Behavioral and Brain Functions, 5(1), 38. https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-38

H, A, Lubs. (1969). A marker X chromosome. American Journal of Human Genetics, 21(3), 231-244. https://doi.org/10.1016/S0002-9297(19)33070-4

Hall, S. S., Burns, D. D., Lightbody, A. A., & Reiss, A. L. (2008). Longitudinal changes in intellectual development in children with fragile X syndrome. *Journal of Abnormal Child Psychology, 36*(6), 927–939. https://doi.org/10.1007/s10802-008-9212-8

Harman, C., Rothbart, M. K., & Posner, M. I. (1997). Distress and attention interactions in early infancy. Motivation and Emotion, 21(1), 27-43. https://doi.org/10.1023/A:1024473002030

Harms, M. B., Zayas, V., Meltzoff, A. N., & Carlson, S. M. (2014). Stability of executive function and predictions to adaptive behavior from middle childhood to pre-adolescence. Frontiers in Psychology, 5, Article 331. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00331

Hessl, D., Sansone, S. M., Berry-Kravis, E., Riley, K., Widaman, K. F., Abbeduto, L., Schneider, A., Coleman, J., Oaklander, D., Rhodes, K. C., & Gershon, R. C. (2016). The NIH Toolbox Cognitive Battery for intellectual disabilities: Three preliminary studies and

future directions. Journal of Neurodevelopmental Disorders, 8(1), 35. https://doi.org/10.1186/s11689-016-9167-4

Hoeft, F., Hernandez, A., Parthasarathy, S., Watson, C. L., Hall, S. H., & Reiss, A. L. (2007). Fronto-striatal dysfunction and potential compensatory mechanisms in male adolescents with fragile X syndrome. Human Brain Mapping, 28(6), 543-554. https://doi.org/10.1002/hbm.20406

Holmboe, K., Bonneville-Roussy, A., Csibra, G., & Johnson, M. H. (2018). Longitudinal development of attention and inhibitory control during the first year of life. Developmental Science, 21(6), e12690. https://doi.org/10.1111/desc.12690

Hooper, S. R., Hatton, D., Sideris, J., Sullivan, K., Ornstein, P. A., & Bailey, D. B., Jr. (2018). Developmental trajectories of executive functions in young males with fragile X syndrome. Research in Developmental Disabilities, 81, 73-88. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2018.05.014

Huang-Pollock, C. L., Nigg, J. T., & Carr, T. H. (2005). Deficient attention is hard to find: applying the perceptual load model of selective attention to attention deficit hyperactivity disorder subtypes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*(11), 1211–1218. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.00410.x

Huddleston, L. B., Visootsak, J., & Sherman, S. L. (2014). Cognitive aspects of Fragile X syndrome. Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science, 5(5), 501-508. https://doi.org/10.1002/wcs.1296

Huizinga, M., & van der Molen, M. W. (2007). Age-group differences in set-switching and set-maintenance on the Wisconsin Card Sorting Task. Developmental Neuropsychology, 31(2), 193–215. https://doi.org/10.1080/87565640701190817

Huizinga, M., Dolan, C. V., & Van Der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*, *44*(11), 2017–2036. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.010

Hunt, E., Hogan, A., Will, E. A., & Roberts, J. E. (2022). ADHD and ASD symptoms in young males with fragile X syndrome: Associations with early trajectories of inhibitory control. Journal of Intellectual Disability Research, 66(9), 760–786. https://doi.org/10.1080/09297049.2022.2120605

Ibbotson, P. (2023). The development of executive function: Mechanisms of change and functional pressures. Journal of Cognition and Development, 24(2), 172-190. https://doi.org/10.1080/15248372.2022.2160719

Joga-Elvira, L., Jacas, C., Joga, M. L., Roche-Martínez, A., & Brun-Gasca, C. (2021). Fragile X syndrome in young females: Influence of executive function on the neurocognitive profile and adaptive behavior. Research in Developmental Disabilities, 112, 103912. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2021.103912

Jonkman, L., Kenemans, J., Kemner, C., Verbaten, M., & Van Engeland, H. (2004). Dipole source localization of event-related brain activity indicative of an early visual selective attention deficit in ADHD children. *Clinical Neurophysiology*, *115*(7), 1537–1549. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.01.022

Jordan, T. L., Bartholomay, K. L., Lee, C. H., Lightbody, A. A., & Reiss, A. L. (2023). Cognition, academic achievement, and adaptive behavior in school-aged girls with fragile X syndrome. Research in Developmental Disabilities, 143, 104622. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2023.104622

Kalkut, E. L., Han, S. D., Lansing, A. E., Holdnack, J. A., & Delis, D. C. (2009). Development of set-shifting ability from late childhood through early adulthood. Archives of Clinical Neuropsychology, 24(6), 565-574. https://doi.org/10.1093/arclin/acp048

Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., Rast, P., Hofer, S. M., Iverson, G. L., & Garcia-Barrera, M. A. (2018). The unity and diversity of executive functions: A systematic review and re-analysis of latent variable studies. Psychological Bulletin, 144(11), 1147–1185. https://doi.org/10.1037/bul0000160

Karr, J. E., Rodriguez, J. E., Rast, P., Goh, P. K., & Martel, M. M. (2023). A network analysis of executive functions in children and adolescents with and without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Child Psychiatry & Human Development*. https://doi.org/10.1007/s10578-023-01518-9

Kirk, M., Mazzocco, M. M. M., & Kover, S. T. (2010). Cognitive flexibility and working memory in girls with fragile X syndrome. Journal of Cognitive Development, 14(8), 711-730.

Kloo, D., & Perner, J. (2003). Training transfer between card sorting and false belief understanding: Helping children apply conflicting descriptions. Child Development, 74(6), 1823-1839. https://doi.org/10.1046/j.1467-8624.2003.00640.x

Kloo, D., & Sodian, B. (2017). The developmental stability of inhibition from 2 to 5 years. British Journal of Developmental Psychology, 35(4), 582-595. https://doi.org/10.1111/bjdp.12197

Kloo, D., Perner, J., Aichhorn, M., & Schmidhuber, N. (2010). Perspective taking and cognitive flexibility in the Dimensional Change Card Sorting (DCCS) task. Cognitive Development, 25(3), 208-217. https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2010.02.002

Knox, A., Schneider, A., Abucayan, F., Hervey, C., Tran, C., Hessl, D., & Berry-Kravis, E. (2012). Feasibility, reliability, and clinical validity of the Test of Attentional Performance for Children (KiTAP) in Fragile X syndrome (FXS). Journal of Neurodevelopmental Disorders, 4, Article 2. https://doi.org/10.1186/1866-1955-4-2

Kogan, C. S., Boutet, I., Cornish, K., Graham, G. E., Berry-Kravis, E., Drouin, A., & Milgram, N. W. (2009). A comparative neuropsychological test battery differentiates cognitive signatures of Fragile X and Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research, 53(2), 125-142. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2008.01135.x

Kumar, U., Arya, A., & Agarwal, V. (2022). Altered functional connectivity in children with ADHD while performing cognitive control task. *Psychiatry Research Neuroimaging*, *326*, 111531. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2022.111531

Lavie, N., Hirst, A., De Fockert, J. W., & Viding, E. (2004). Load Theory of selective attention and Cognitive Control. *Journal of Experimental Psychology General*, *133*(3), 339–354. https://doi.org/10.1037/0096-3445.133.3.339

Lee, K., Bull, R., & Ho, R. M. H. (2013). Developmental changes in executive functioning. Child Development, 84(6), 1933–1953. https://doi.org/10.1111/cdev.12096

Liu, C., Townes, P., Panesar, P., Lee, S. Y., Devoe, D., Arnold, P., Crosbie, J., & Schachar, R. (2024). Executive function in ADHD and ASD: A scoping review. Journal of Autism and Developmental Disorders. https://doi.org/10.1007/s10803-024-06357-7

Lock Man Lung, S., & Bertone, A. (2023). Brief report: An exploration of cognitive flexibility of autistic adolescents with low intelligence using the Wisconsin Card

Sorting Task. Journal of Autism and Developmental Disorders, 53, 1726–1732. https://doi.org/10.1007/s10803-021-05186-5

Mazzucchi, A. (Ed.). (2020). *La riabilitazione neuropsicologica: Premesse teoriche e applicazioni cliniche* (4a ed.). Edra. ISBN 978-8821450853

McDermott, J. M., Pérez-Edgar, K., & Fox, N. A. (2007). Variations of the flanker paradigm: Assessing selective attention in young children. Behavior Research Methods, 39(1), 62–70. https://doi.org/10.3758/BF03192844

McKenzie, F., Drayton, A., Shields, R., Kaat, A., Coleman, J., Thompson, T., Sansone, S., Riley, K., Berry-Kravis, E., Gershon, R., & Hessl, D. (2019). National Institutes of Health Toolbox Cognitive Battery supplemental administrator's manual for intellectual and developmental disabilities: A guide on administration and scoring standards. UC Davis. https://lww.com/wnl_2020_01_24_hessl_1_sdc1.pdf

Meng, L., Kaufmann, W. E., Frye, R. E., Ong, K., Kaminski, J. W., Velinov, M., & Berry-Kravis, E. (2022). The association between mosaicism type and cognitive and behavioral functioning among males with fragile X syndrome. American Journal of Medical Genetics. Part A, 188(3), 858–866. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62594

Menon, V., Leroux, J., White, C. D., & Reiss, A. L. (2004). Frontostriatal deficits in fragile X syndrome: Relation to FMR1 gene expression. Proceedings of the National Academy of Sciences, 101(10), 3615-3620. https://doi.org/10.1073/pnas.0304544101

Messer, D., Kearvell-White, J., Danielsson, H., Faulkner, D., Henry, L., & Ibbotson, P. (2022). The structure of executive functioning in 11 to 14 year olds with and without special educational needs. British Journal of Developmental Psychology, 40(3), 453–470. https://doi.org/10.1111/bjdp.12418

Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions: Four general conclusions. Current Directions in Psychological Science, 21(1), 8–14. https://doi.org/10.1177/0963721411429458

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. Cognitive Psychology, 41(1), 49–100. https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734

Munir, F., Cornish, K. M., & Wilding, J. (2000). A neuropsychological profile of attention deficits in young males with fragile X syndrome. Neuropsychologia, 38(9), 1261-1270. https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00036-1

Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), Consciousness and self-regulation (pp. 1-18). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0629-1_1

Norouzian, M., Nejati, V., & Bagheri, F. (2022). Investigation of the evolution of attention-related abilities in preschool and primary school children with normal development. Advances in Cognitive Sciences, 24(3), 30-40. http://icssjournal.ir/article-1-1415-en.html

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(4), 615–626. https://doi.org/10.1044/1058-0360(2013/12-0109)

Orsini, A., Pezzuti, L., & Picone, L. (Adattamento italiano, 2012). *Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth Edition; Italian Adaptation (WISC-IV)*. APA PsycTests.

Panesi, S., Bandettini, A., Traverso, L., & Morra, S. (2022). On the relation between the development of working memory updating and working memory capacity in preschoolers. Journal of Intelligence, 10(1), 5. https://doi.org/10.3390/jintelligence10010005

Piaget, J. (1954). *The construction of reality in the child.* (M. Cook, Trans.). Basic Books. https://doi.org/10.1037/11168-000

Pritchard, V. E., & Neumann, E. (2004). Negative priming effects in children engaged in nonspatial tasks: Evidence for early development of an intact inhibitory mechanism. Developmental Psychology, 40(2), 191–203. https://doi.org/10.1037/0012-1649.40.2.191

Protic, D., & Hagerman, R. (2024). State-of-the-art therapies for fragile X syndrome. Developmental Medicine & Child Neurology, 66(7), 863-871. https://doi.org/10.1111/dmcn.15885

Quintero, A. I., Beaton, E. A., Harvey, D. J., Ross, J. L., & Simon, T. J. (2014). Common and specific impairments in attention functioning in girls with chromosome 22q11.2 deletion, fragile X or Turner syndromes. Journal of Neurodevelopmental Disorders, 6, Article 5. https://doi.org/10.1186/s11689-014-0005-1

Quintin, E.-M., Jo, B., Hall, S. S., Bruno, J. L., Chromik, L. C., Raman, M. M., Lightbody, A. A., Martin, A., & Reiss, A. L. (2016). The cognitive developmental profile associated with fragile X syndrome: A longitudinal investigation of cognitive strengths and weaknesses through childhood and adolescence. Development and Psychopathology, 28(4pt2), 1457-1469. https://doi.org/10.1017/S0954579415001200

Er-Rafiqi, M., Guerra, A., Le Gall, D., & Roy, A. (2022). Development of inhibition and working memory in school-age Moroccan children. *Child Neuropsychology, 28*(7), 938-961. https://doi.org/10.1080/09297049.2022.2039112

Richland, L. E., Morrison, R. G., & Holyoak, K. J. (2006). Children's development of analogical reasoning: Insights from scene analogy problems. Journal of Experimental Child Psychology, 94(3), 249-273. https://doi.org/10.1016/j.jecp.2006.02.002

Roberts, J. E., Hatton, D. D., Long, A. C. J., Anello, V., & Colombo, J. (2012). Visual attention and autistic behavior in infants with fragile X syndrome. Journal of Autism and Developmental Disorders, 42, 937–946. https://doi.org/10.1007/s10803-011-1334-3

Roid, G. H., Miller, L. J., Pomplun, M., & Koch, C. (2013). Leiter international performance scale-third edition. Wood Dale: Stoelting Company volume. Journal of Cognition and Development

Rousseau, F., Labelle, Y., Bussières, J., & Lindsay, C. (2011). The fragile X mental retardation syndrome 20 years after the FMR1 gene discovery: An expanding universe of knowledge. The Clinical Biochemist Reviews, 32(3), 135–162.

Rueda, M. R., Fan, J., McCandliss, B. D., Halparin, J. D., Gruber, D. B., Pappert Lercari, L., & Posner, M. I. (2004). Development of attentional networks in childhood. Neuropsychologia, 42(8), 1029–1040. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.12.012

Ruff, H. A., & Capozzoli, M. C. (2003). Development of attention and distractibility in the first 4 years of life. Developmental Psychology, 39(5), 87 Salcedo-Arellano, M. J., Hagerman, R. J., & Martínez-Cerdeño, V. (2020). Fragile X syndrome: Clinical

presentation, pathology and treatment, Síndrome X frágil: Presentación clínica, patología y tratamiento. Gaceta Médica de México, 156, 58-64. https://doi.org/10.24875/GMM.M19000322

Scerif, G., Longhi, E., Cole, V., Karmiloff-Smith, A., & Cornish, K. (2011). Attention across modalities as a longitudinal predictor of early outcomes: The case of fragile X syndrome. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 53(6), 641-650. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02515.x

Schäfer, J., Reuter, T., Leuchter, M., & Karbach, J. (2024). Executive functions and problem-solving—The contribution of inhibition, working memory, and cognitive flexibility to science problem-solving performance in elementary school students. Journal of Experimental Child Psychology, 244, 105962. https://doi.org/10.1016/j.jecp.2024.105962

Scheres, A. (2004). Executive functioning in boys with ADHD: primarily an inhibition deficit? Archives of Clinical Neuropsychology, 19(4), 569–594. https://doi.org/10.1016/s0887-6177(03)00122-7 Scheres, A., Oosterlaan, J., Geurts, H., Morein-Zamir, S., Meiran, N., Schut, H., Vlasveld, L., & Sergeant, J. A. (2003). Executive functioning in boys with ADHD: primarily an inhibition deficit? *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(4), 569–594. https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.08.005

Scherr, J. F., Hahn, L. J., Hooper, S. R., Hatton, D., & Roberts, J. E. (2016). HPA axis function predicts development of working memory in boys with FXS. Brain and Cognition, 102, 80-90. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.12.002

Schmitt, L. M., Shaffer, R. C., Hessl, D., & Erickson, C. A. (2019). Executive function in fragile X syndrome: A systematic review. Brain Sciences, 9(1), 15. https://doi.org/10.3390/brainsci9010015

Schopler, E., Reichler, R. J., & Renner, B. R. (1986). The childhood autism rating scale (CARS). New York: Irvington.

Segundo-Marcos, R., Merchán Carrillo, A., López Fernández, V., & Daza González, M. T. (2022). Development of executive functions in late childhood and the mediating role of cooperative learning: A longitudinal study. Cognitive Development, 63, 101219. https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2022.101219

Simpson, A., & Carroll, D. J. (2019). Understanding early inhibitory development: Distinguishing two ways that children use inhibitory control. Child Development, 90(5), 1459–1473. https://doi.org/10.1111/cdev.13283

St Clair-Thompson, H. L., & Gathercole, S. E. (2006). Executive functions and achievements in school: Shifting, updating, inhibition, and working memory. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 59(4), 745-759. https://doi.org/10.1080/17470210500162854

Sullivan, K., Hatton, D. D., Hammer, J., Sideris, J., Hooper, S., Ornstein, P. A., & Bailey, D. B. (2007). Sustained attention and response inhibition in boys with fragile X syndrome: Measures of continuous performance. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 144B(4), 517-532. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.305047–890. https://doi.org/10.1037/0012-1649.39.5.877

Suzuki, K., Okumura, Y., Kita, Y., Oi, Y., Yamashita, Y., Goto, T., & Inagaki, M. (2017). Excessive hemodynamic activity in the superior frontal cortex during the

flanker task in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport*, *28*(13), 828–832. https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000000834

Tamm, L., Menon, V., Johnston, C. K., Hessl, D. R., & Reiss, A. L. (2002). fMRI study of cognitive interference processing in females with fragile X syndrome. Journal of Cognitive Neuroscience, 14(2), 160–171. https://doi.org/10.1162/089892902317236812

Tao, T., Wang, L., Fan, C., Gao, W., & Shi, J. (2017). Latent factors in attention emerge from 9 years of age among elementary school children. Frontiers in Psychology, 8, Article 1725. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01725

Tassanakijpanich, N., Hagerman, R. J., & Worachotekamjorn, J. (2021). Fragile X premutation and associated health conditions: A review. Clinical Genetics, 99, 751–760. https://doi.org/10.1111/cge.13924

Tassone, F., Hagerman, P. J., & Hagerman, R. J. (2014). Fragile X premutation. Journal of Neurodevelopmental Disorders, 6(1), 22. https://doi.org/10.1186/1866-1955-6-22

Thavarajah, R. (2015, July 8). Executive function of brain [Slide 11]. SlideShare. https://www.slideshare.net/roobanthavarajah/executive-function-of-brain

Thorndike, R. L., Hagen, E. P., & Sattler, J. M. (1986). The Stanford-Binet Int

Verkerk, A. J. M. H., Pieretti, M., Sutcliffe, J. S., Fu, Y.-H., Kuhl, D. P. A., Pizzuti, A., Reiner, O., Richards, S., Victoria, M. F., Zhang, F., Eussen, B. E., van Ommen, G.-J. B., Blonden, L. A. J., Riggins, G. J., Chastain, J. L., Kunst, C. B., Galjaard, H., Caskey, C. T., Nelson, D. L., Oostra, B. A., & Warren, S. T. (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region

exhibiting length variation in fragile X syndrome. Cell, 65(5), 905-914. https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90397-H

Tonnsen, B. L., Grefer, M. L., Hatton, D. D., & Roberts, J. E. (2015). Developmental trajectories of attentional control in preschool males with fragile X syndrome. Research in Developmental Disabilities, 36C, 62-71. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.09.015

Tooley, U. A., Park, A. T., Leonard, J. A., Boroshok, A. L., McDermott, C. L., Tisdall, M. D., Bassett, D. S., & Mackey, A. P. (2022). The age of reason: Functional brain network development during childhood. The Journal of Neuroscience, 42(44), 8237–8251. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2044-22.2022

Valenza, E., & Turati, C. (2019). Promuovere lo sviluppo della mente: Un approccio neurocostruttivista. Il Mulino.

Valeri, G., & Stievano, P. (2007). Neuropsicologia dello sviluppo e funzioni esecutive. Giornale di Neuropsichiatria dell'età evolutiva, 27(2), 319-27.

Vicari, S., & Caselli, M. C. (Eds.). (2017). Neuropsicologia dell'età evolutiva: Prospettive teoriche e cliniche. Il Mulino. ISBN 978-88-15-27204-1

Wechsler, D. (1991). Wechsler Intelligence Scale for Children–Third Edition (WISC-III). The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2003). Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth Edition (WISC-IV). The Psychological Corporation.

Wiebe, S. A., Espy, K. A., & Charak, D. (2008). Using confirmatory factor analysis to understand executive control in preschool children: I. Latent structure. Developmental Psychology, 44(2), 575-587. https://doi.org/10.1037/0012-1649.44.2.575

Woodcock, K. A., Oliver, C., & Humphreys, G. W. (2009). Task-switching deficits and repetitive behaviour in genetic neurodevelopmental disorders: Data from children with Prader–Willi syndrome chromosome 15 q11–q13 deletion and boys with Fragile X syndrome. Cognitive Neuropsychology, 26(2), 172–194. https://doi.org/10.1080/02643290802685921

Wright-Talamante, C., Cheema, A., Riddle, J. E., Luckey, D. W., Taylor, A. K., & Hagerman, R. J. (1996). A controlled study of longitudinal IQ changes in females and males with fragile X syndrome. American Journal of Medical Genetics, 64(3), 350–355. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19960809)64:2<350::AID-AJMG23>3.0.CO;2-D

Yi, L., Fan, Y., Joseph, L., Huang, D., Wang, X., Li, J., & Zou, X. (2014). Event-based prospective memory in children with autism spectrum disorder: The role of executive function. Research in Autism Spectrum Disorders, 8(6), 654-660. https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.03.005elligence Scale: Fourth Edition. Riverside Publishing.

Yi, L., Liu, Y., Li, Y., Fan, Y., Huang, D., & Gao, D. (2012). Visual scanning patterns during the Dimensional Change Card Sorting task in children with autism spectrum disorder. *Autism Research and Treatment*, 2012, Article 123053. https://doi.org/10.1155/2012/123053

Zelazo, P. D. (1997). Early development of executive function: A problem-solving framework. Review of General Psychology, 1(2), 198-226. https://doi.org/10.1037/1089-2680.1.2.198

Zelazo, P. D., Craik, F. I., & Booth, L. (2004). Executive function across the life span. Acta Psychologica, 115(2–3), 167–183. https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2003.12.005

Zelazo, P. D., Frye, D., & Rapus, T. (1996). An age-related dissociation between knowing rules and using them. Cognitive Development, 11(1), 37–63. https://doi.org/10.1016/s0885-2014(96)90027-1

Zelazo, P. D., Müller, U., Frye, D., & Marcovitch, S. (2003). The development of executive function in early childhood: VI. The development of executive function: Cognitive complexity and control--revised. Monographs of the Society for Research in Child Development, 68(3), 93–119. https://doi.org/10.1111/j.0037-976X.2003.00266.x

Zelazo, P. D., Anderson, J. E., Richler, J., Wallner-Allen, K., Beaumont, J. L., & Weintraub, S. (2013). NIH Toolbox Cognition Battery (CB): Measuring executive function and attention. Monographs of the Society for Research in Child Development, 78(1), 16-33. https://doi.org/10.1111/mono.12032

Zelazo, P. D. (2006). The Dimensional Change Card Sort (DCCS): A method of assessing executive function in children. Nature Protocols, 1(3), 297–301. https://doi.org/10.1038/nprot.2006.46

Zhan, J. Y., Wilding, J., Cornish, K., Shao, J., Xie, C. H., Wang, Y. X., & Zhao, Z. Y. (2010). Charting the developmental trajectories of attention and executive function in Chinese school-aged children. *Child Neuropsychology, 17*(1), 82–95. https://doi.org/10.1080/09297049.2010.525500