



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Parálisis cerebral en la infancia

Eficacia de una intervención computarizada en funciones ejecutivas y cognición social

María García Galant

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Institut de Neurociències
UNIVERSITAT DE BARCELONA



EXCELENCIA
MARÍA
DE MAEZTU

Parálisis Cerebral en la infancia

Eficacia de una intervención
computarizada en funciones ejecutivas y
cognición social

Tesis Doctoral presentada por

María García Galant

Para obtener el título de Doctora de la Universitat de
Barcelona en relación con los requisitos de la mención de
Doctorado Internacional

Supervisada por

Dra. Roser Pueyo Benito

Programa de Doctorado en Psicología Clínica y de la Salud
Facultad de Psicología, Universitat de Barcelona
2024

Dra. Roser Pueyo, Catedrática de la Universitat de Barcelona,

CERTIFICO que he guiado y supervisado la tesis titulada *Parálisis cerebral en la infancia: Eficacia de una intervención computarizada en funciones ejecutivas y cognición social*, presentada por María García Galant. Por la presente afirmo que esta tesis cumple con los requisitos para presentar su defensa y ser otorgado el título de doctora.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Roser Pueyo Benito', with a stylized flourish at the end.

Firma,

Dra. Roser Pueyo Benito

Universitat de Barcelona

Los estudios incluidos en esta tesis pertenecen al proyecto "Entrenamiento ejecutivo en parálisis cerebral: participación, calidad de vida y conectividad cerebral", que fue financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (PSI2016-75979-RAEI/FEDER, UE) y la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya (2017SGR0748). También ha sido respaldado con una beca de investigación predoctoral de la Generalitat de Catalunya (FI-SDUR 2020) y una estancia de investigación visitante del Institut de Neurociències (NeuroEstada 23/24).

**A mis padres y mi hermano,
A mis extrañas y maravillosas familias
Os quiero con locura**

Agradecimientos

Tras ocho años pensando en que pondría a quien y por qué, ha llegado el momento y... ¡Guau! Estoy en blanco. Pero en blanco porque hay tantísimas ideas dando vueltas en mi cabeza que no se ni por dónde empezar. Eso sí, lloriqueando ya estoy, no podía ser de otra manera.

No pretendo hacer de esto algo formal, así que esperad cualquier cosa de las siguientes líneas. Teniendo en cuenta que ya hace años que digo: “he aprendido mucho en el doctorado, pero lo mejor que me llevo es a la gente alucinante que he conocido y las que no han dejado de estar caminando a mi lado, o tirando de mí”.

Primero de todo, debo agradecer a todas aquellas familias, niños y niñas que prestaron su tiempo y dinero, durante un año, en ir y venir del hospital, la universidad o cualquier sitio donde nos dejaron hacer una exploración neuropsicológica y una resonancia. El doctorado me ha enseñado muchas cosas, pero nada comparable con lo que aprendí en cada una de las visitas con las familias. ¡Muchísimas gracias!

Roser, mi madre científica. Sé que es raro, pero es la verdad. Creo que ya te sabes esa historia de mi experiencia en mi primera clase de neuropsicología. Cuando le dije a mi amiga Paula, “quiero ser como esta mujer de mayor”. Y obviamente, jamás podré llegar a ser tú, pero ya sé cómo te gustan los *abstracts* y me despierto a las 4 de la mañana con ideas que resuelven problemas. Gracias por descubrirme esta maravillosa ciencia. No sabía que existía hasta que entraste por la puerta en septiembre de 2015. Y la verdad que fue uno de los descubrimientos de mi vida. Gracias por aceptarme cuando no sabía ni que era “corsi”, ni en sí que era la parálisis cerebral. Gracias por aportarme tanto a nivel profesional, y sobre todo a nivel personal. Gracias por guiarme y enseñarme el camino durante tantos años. No ha sido una tesis fácil, ni por la financiación ni por todos los millones de cosas que han pasado, y creo que tú has sufrido conmigo cada una de ellas. ¡Lo siento! ¡No era la idea, pero hemos llegado a la meta! Gracias por ser la mejor IP del mundo, y me siento tremendamente afortunada de haber podido hacerlo contigo. Creo que jamás podré expresar lo agradecida que estoy por aquella primera oportunidad, y sencillamente por T O D O. y creo que solo tú y yo, sabemos cuántas cosas pueden llegar a comprender ese TODO.

Gracias Alba, “la primera alba” Gracias por los tupperts en la puerta de sant joan de déu, ¡y por todo el apoyo!

Y cuando alba se fue... ¡Llegó Montse! Tenemos MUY pendiente hacer ese *makin off* de ETCONNECT, seguro que sería un *bestseller* y nos llamaría Netflix para hacer una serie de éxito y así quitarnos de trabajar, aunque jamás dejaríamos de pensar en el cerebro y aguantaríamos un mes como multimillonarias sin ocupación. Montaríamos desde una isla paradisíaca un instituto de parálisis cerebral o algo así. Menos de eso no nos merecemos después de trabajar como hemos trabajado los últimos años, creo que solo tú y yo sabemos los MOMENTAZOS de tensión en el back office de la reso, en las sesiones de evaluación cuando nos mirábamos y nos entendíamos con medio ojo... Gracias por aparecer y andar conmigo un camino tremebundo, pero a la par que bonito y divertido. ¡Y menos mal! Menos mal que lo logramos hacer divertido muchas veces... y supimos pasar del llanto delante de la Linux a la carcajada.

No sería justo dejarme a Mikel, no he conocido a persona igual en el proyecto. Mikel, eres genial, siempre lo has sido y estoy segura de que en unos años se hablará de ti como uno de los mejores psicólogos de Barcelona, o de allá donde te lleve el viento. Gracias, muchas gracias por qué has sido aire cuando hacía falta.

Gracias también a todos los estudiantes, de prácticas, beca de colaboración, máster o por amor al arte, ¡gracias por todo lo que habéis hecho por que el proyecto tirara hacia delante! Creo que jamás fuisteis conscientes de lo mucho que importaba vuestro trabajo, un millón de gracias.

Mi Alba, la segunda Alba, y la definitiva... Bueno, bueno, bueno... De lo mejor que me ha dado el doctorado y la vida. ¿Mi churri, será terrible dejar esto por escrito? Seguramente, pero algo podré elegir yo dentro de todo este berenjenal, ¿no? Jejeje, BerenGal psicólogos sin fronteras. En fin, ¿qué te voy a decir mejor amiga? Que gracias por existir, por formar parte de mi vida, por llegar a un proyecto y que te cayera mal, pero sin embargo luego convertirte en una de las personas más importantes de mi vida. No eres amiga, eres familia. Te adoro y lo sabes, porque si hay una neuropsicóloga buena en Barcelona, eres tú. Si hablan de Mikel, será después de darte el premio Nobel de la neuropsicología, o del caos, ¡pero el premio te lo llevas! Gracias por sostenerme, por enfadarte conmigo, reírte y de todo. Gracias por los mil millones de horas que has invertido en estar conmigo, esta tesis no es mía, ES NUESTRA. Por el esfuerzo invertido en ayudarnos gratis, y también por todos los dolores de cabeza compartidos. Esto también es tuyo, y lo sabes. Te adoro, realmente, no tengo amistad más loca e incondicional que la tuya. ¡¡Gracias, gracias, gracias!!

Silvia, Gina, Jesús, Mario y Oscar! ¡Lo he logrado! Y no habría sido posible de ninguna manera sin *ágape*. Gracias al mejor equipo de trabajo de la historia, que en dos semanas se convirtió en una especie de conclave maravilloso. ¡Gracias por salvarme la vida todo el tiempo, y sobre todo con el mejor de los humores! Gracias por hacer de lo peor lo más divertido, por ser personas absolutamente brillantes y por hacer de mi alguien mejor cada día que compartimos un ratito. Gracias por ser familia dentro y fuera de la academia. Siempre, siempre, siempre, os llevaré conmigo.

Gina, prima, hermana y amiga incondicional. Qué bueno ser “casi” vecinas!!! Adoro esos mensajes *last minute* en los que pasamos de no vernos a pasar toooodo el día, juntando vermut con recena. Eres una persona tremendamente excepcional tanto a nivel profesional como a nivel personal, poca gente conozco con la misma fortaleza y determinación, y todo eso junto augura un futuro estelar, porque eres una estrella con luz propia. Ojalá poder compartir el futuro laboral en serio, porque aprendo de ti todo el rato, eres fuente de inspiración, ternura y diversión constante. Gracias por ser casa y familia, te quiero con locura y lo sabes, mi puerta siempre estará abierta, no hace falta que llames, entra. No me faltes nunca hermana.

No puedo seguir sin mencionar a LA SEÑORA de la facultad. Pelo, maquillaje, uñas, abrigo, blusa, bolso.... Siempre impecable. La pequeña con alma de señora mayor, Silvia. Un match completamente inesperado, el cual le debemos al Dr. Solanas, y sin el cual no sabría vivir. No puedo definir nuestra relación sin usar un sticker, pero ya que me estoy pasando el juego de

los agradecimientos, poner un sticker me parece.... Demasiado. Pero seguro que tienes en mente cual pondría, jeje. Silvia la señora, pero que si abre la boca es mas de Viladecans que nadie, la profesionalidad personificada y la siguiente generación de psicólogos de la UTC fuera de serie. Silvia te espera un futuro absolutamente alucinante, mis hijos leerán cosas que tu hayas escrito y te verán por la tele, y dirán; “mami mira! La tita Silvia!”. Gracias por ser fuente de conocimiento y diversión, aunque tengas la misma agenda que el ministro del exterior. Te quiero infinito and you know it Dra. Ruiz.

No podría seguir sin mencionar a mi hermano mayor de la neurociencia, Jonathan. La primera persona que conocí al llegar al departamento. El primero que pasaba por delante de mi mesa y al principio no decía ni hola. Pero tras algunas semanas empezó en el office: “y tú vas a hacer la tesis con Roser?”. Lo divertido es que si pensáis que no me registraba porque había jaleo, es mentira, estábamos los dos más solos que la una en el laboratorio. Hasta que abrió la veda, algo que, jolín, hoy en día sigo pensando GRACIAS por hacerme esa pregunta tonta. Porque realmente no era un sieso, sino un *men in black* que iba a su bola con sus cosas de personas listas. Gracias Jony, por salvarme la vida un millón de veces con análisis, Linux, anécdotas, cafés, copas y todo lo que haya sido necesario para preservar nuestra salud mental en cada uno de los momentos que hemos compartido, tanto en persona como por videollamada. También, gracias por aquella última frase que me susurraste en tu despedida “tu puedes, échale huevos y acaba esta mierda”. Huevos no sé si le he echado, pero sí que Mariajo les echó chorizo a muchas “lentejas de verduras”. Ojalá que te ofrezcan algo con cara y ojos, porque no conozco a nadie que se lo merezca más que tú, la fuga de cerebros en España es real y eres un claro ejemplo de ello.

Y siguiendo la línea de lo negro... La *black soul* que me ha acompañado de la mano estos años. Un unicornio en un bosque... o más bien *Nadia de los bosques*. ¡Si quieres empiezo por un reMalaka! ¡Lo conseguí! ¿Quizás aquí ya estás llorando? Y cuantos llantos nos hemos echado, cuantos abrazos, cuanto vino y cuanto de todo nos ha hecho falta, pero juntas sabía mejor. Si hablamos de ciencia, creo que encontrarte ha sido uno de los grandes logros en mi carrera. ¿Pero cómo alguien puede ser tan lista, inteligente y divertida a la vez? Gracias por ser el inicio de la coalición Brainlab-Neuropsico. Brutal. Δεν ξέρω αν αυτό θα είναι καλά γραμμένο, αλλά εμπιστεύομαι πάρα πολύ την τεχνητή νοημοσύνη. Τελείωσε αυτή η σκατά μαλακία, Νάντια, και εν μέρει χάρη σε εσένα. Για να μου δώσεις δύναμη, αγάπη και υποστήριξη σε κάθε στιγμή που το έχω χρειαστεί, είτε σε επαγγελματικό είτε σε προσωπικό επίπεδο. Σε αγαπώ πάρα πολύ, και θα σε κρατήσω πάντα στην καρδιά μου. Σ' αγαπώ.

Siguiendo el hilo Brainlaber... Marta Font, Marta Font, nanananana, ¡Marta Font! ¡Creo que eres la persona con la que he vivido más situaciones surrealistas, porque por algún motivo cuando nos juntamos nos puede pasar cualquier cosa! Como que no se abra la puerta de un aparcamiento SABA en pleno centro de Barcelona. Gracias Marta por ser una amiga espectacular durante todo este tiempo, porque, aunque tu tampoco tuvieras un buen día, siempre estabas ahí, para ir a por un café, tomar una cerveza, o salirte al aparcamiento a respirar un poco. Gracias de corazón por existir.

Natalia y Sonia, compañeras, amigas, hermanas, familia. Natalia, que, si Jony es mi hermano mayor científico, tú eres mi hermana mayor en la ciencia, en la vida y en TODO. Hoy en día no

conozco a persona más capaz de hacer CUALQUIER cosa que se te pida, hasta querer. ¿Como se puede querer tan bonito, ser tan dulce, divertida, sensata y de todo, pero a la vez tener la peor *Resting Bitch Face* que he visto? Jajaja, tenía que ponerlo, porque, si no reflejo aquí, que pensaba que te caía mal, igual que Sonia, pues no podía seguir escribiendo. Sonia, gracias por haber andado, corrido, saltado arbustos y navegado conmigo el camino, acompañándome y formando parte de mi familia como una más. Por ser la mejor invitada que se puede tener y darle sentido a la palabra lealtad. Creo que, si tuviera que elegir escuderas, sin duda os llevaríais el cargo de una. Hasta que os conocí, no sabía el sentido que tenía la amistad pura, en su esencia, sin juzgar, sin dobles sentidos y sin tonterías. Gracias de todo corazón por existir y enseñarme tantísimo. Sois dos de mis personas favoritas en la tierra. Que loco conoceros, que guay y que aventura. Estoy tan agradecida a la vida de formar parte de vuestro entorno y de, sobre todo, poder contar con vosotras. Sin vosotras, yo no estaría aquí. Os requiero, y no digo más, porque podría estar aquí siglos.

Júlia y Olga, ha sido una maratón terriblemente larga y ardua. Pero como referentes a nivel personal y laboral no tenéis parangón. Gracias por ser siempre accesibles, estar siempre dispuestas a escuchar y ayudar en lo que tuvierais a mano, y sobre todo por ser tan didácticas, creo que no sois conscientes. Gracias por todo, sois todo un ejemplo a seguir. Gracias por cada risa y cada palabra cálida que me habéis ofrecido cuando más lo necesitaba

Por otro lado, aún me acuerdo de mi último examen de carrera, “neuropsicología infantojuvenil”, entré en el examen y me alegré de otro modo al ver tu cara: Júlia Miralbell. No hay persona más dulce en la capa de la tierra, y sobre todo tampoco me olvidaré jamás de cuando fui a entregar mi examen. “Qué María y ara que faras?”. ¡Yo en shock, porque te acordaras de mi nombre! Te comenté la reunión que tenía al día siguiente con Roser, y me sonreíste de oreja a oreja. “Me alegro mucho María, espero que te quedes en el departamento, porque realmente se nota que esto te gusta mucho”. Mil gracias, Júlia por enseñar tanto sin querer, y sobre todo haciéndolo todo fácil, ha sido todo un privilegio compartir contigo.

¡Y también desde la carrera, desde primero... INMA! Qué decir, fuiste la primera que sembraste en mí la semilla de la curiosidad por la neurociencia. Motivándome siempre desde el cariño y la ternura. Un auténtico privilegio haber podido aprender de ti durante todos estos años, y compartir ratitos en el office o en cualquier rincón del departamento, así como en la Festa de la Ciència. Siempre tendrás un rincón en mi corazón. Gracias por ser tan buena y maravillosa docente, persona, compañera, amiga y mami cuando ha hecho falta. Muchas gracias por los abrazos en los momentos difíciles, los mensajes o tus grandes frases de apoyo. ¡Estoy apuñalando ya la tesis! Y en gran parte es gracias a ti, porque si no me hubieras hablado de Roser... yo no estaría aquí.

Anna Adán, gràcies per ensenyar-me el significat del rigor científic ja des de la carrera. Gràcies per preocupar-te quan t'has assabentat que alguna cosa no anava bé, gràcies de tot cor pels aprenentatges d'aquests anys. Gràcies per la teva agilitat en els tràmits, sempre pensant en fer-nos arribar a totes les dates i remonent cel i terra si calia perquè tot sortís bé.

Dr. Via, espero que el té matcha no se le enfríe por tener mucho trabajo. Indiscutiblemente una de las mejores personas que alberga el departamento de psicobiología. Muchas gracias

por ser tan humano, crítico y divertido. Por tratarnos a todos por igual, pero siempre desde la mayor excelencia académica y personal. Gracias por apadrinarme en la asignatura, por hacérmelo más llano y tenerme siempre en cuenta, intentando que el *tràngul* fuera más pasable. Te falta silbar, pero has sido el que en muchos casos ha puesto “un poco de azúcar” en mi “píldora” para que “pasara mejor” (y si, no podría no hacer una referencia a Mary Poppins, los que más me conocéis lo sabéis).

Sé que me dejo gente, pero a todo el grupo de Neuropsicología, gente que estaba, que está y que estuvo un poco de tiempo...Adrià, Noe, Xavi, Ana, etc. ¡¡Gracias por todo!!

Brainlabers, Sam, Martina, Enrico, Estef, Gianinna, Raquel, Alex, Fran, etc etc etc, por que sois ciento y la madre. Un millón de gracias por haberme hecho sentir una más siempre, aunque en realidad he sido una infiltrada. Gracias por compartir, sois la leche. I, Carles, gràcies de tot cor, per recolzar sempre la simbiosis Neuropsico-Brainlab.

Maria Mataró y M^a Àngels, gracias por hacer de cada comida en el office una pequeña *masterclass* de cualquier cosa. Compartir todos esos pequeños ratos en el departamento, en los que seguramente no decía nada, pero solo escucharos debatir alguna decisión sobre alguno de los proyectos, alguna noticia o paper. Ha sido todo un gusto, no os podéis ni imaginar lo mucho que he aprendido en estos años de vosotras. Gracias por tenerme en cuenta y escucharme cuando procedía.

Hay dos personas más a las que no me puedo dejar. Por que han marcado momentos importantes en mi recorrido en la facultad de psicología. Una de ellas, Dr. Antonio Solanas. Gracias por brindarme la oportunidad de colaborar haciendo pequeñas cosas desde primero, por quitarme el miedo terrible que le tenía a la estadística y motivarme de la manera que lo hizo. Si hoy estoy aquí en parte es gracias a todo lo que aprendí escuchándolo tanto en clase como durante la colaboración. Gracias de corazón.

Dra. Adela Fusté. Docente, investigadora, clínica y persona cañera donde las haya. Te tengo un cariño muy especial. Gracias por conseguir que le máster general sanitario no me matara. Creo que no todo el mundo reconoce la espectacular labor que llevas a cabo. Gracias por escucharme siempre y por, desde la más absoluta profesionalidad, lograr transmitirme cariño, empatía y apoyo en todo momento. No sé si supe transmitirte en su momento la increíble gratitud que te tengo, pero por si acaso, GRACIAS Adela. Haber podido ser tu alumna me parece un privilegio donde los haya. ¡Espero que no perdamos el contacto, un abrazo enorme!

Grazie mille alla Fondazione Stella Maris per avermi accolto per tre mesi e insegnato tanto! Grazie per tutti i momenti condivisi e gli insegnamenti sia personali che professionali. Grazie per avermi offerto questa opportunità.

Grazie mille, Lucrezia, to be the first persona who take care me in Pisa. Thank you for your support, the time and all your time!!! Please, come to spain soon!! Or if not, I'm sure that we could manage meet us once per year and text us soon. Thank you for all, love u!

Su eccellenza Fernando primo di Pisa, Piero de la Rosa (non lo sai, ma il nome è prezioso per quanto tu dica), Dario amooore (non dimentico il nostro appuntamento), Giada (my little bird

moved by the wind), Francesca, PieroPeloCorto & Co, è stato un immenso onore aver condiviso queste settimane con voi. Era da tempo che non incontravo persone così eccezionali. Grazie per avermi insegnato, per esservi presi cura di me, per avermi integrato, per aver condiviso con me, e, soprattutto, Grazie per essere stati così divertenti! Vi sarò eternamente grata per come mi avete trattata, e... spero che questo non sia la fine della storia, ma che sia stato solo l'inizio di molti altri aneddoti! ¡Vi adoro!

Cristina, eres un diamante. Eres una pequeña piedra preciosa haciéndose mayor. Cristina no cambies, que nadie, absolutamente niente te cambie, eres increíble. Pocas personas habrían hecho todo lo que tu has hecho con todo lo que hay en la mochila y eso es tu hacha para derribar a quien se te ponga por delante y abrirte camino, eres la maldita roca más dura de la tierra, el diamante. Esto no va a ser el final, va a ser el principio de una bonita y profunda amistad, ¡no dejes de hablarme nunca! ¡Eres como un pequeño pozo de sabiduría! ¡María la Burgalesa, que descubrimiento! Y que bonito descubrir cosas de tu mano. Pero para de misionar, jajajaajjaa. Es broma, gracias, María por enseñarme tantas cosas, y también por tomarme como una igual, darme la mano y andar a mi lado. Eres la definición de “coquet” y eso es absolutamente maravilloso, no pierdas jamás tu ternura ni tu verdad. Escuchate, siéntete a ti misma, oye tus latidos para avanzar. Si ya tienes una columna en un diario, espero poder leerle mucho el día de mañana. Pisa siempre ira ligado a vosotras, ponemos un punto y seguido? ¿Os hago la cama ya en Barcelona? Os adoro amores.

Bueno, hace ya rato que me pregunto si alguien se molestará por que los agradecimientos sean igual de largos casi que la introducción de mi tesis...

Pau y Deivid, amores, literalmente por nuestro grupo de What's! gracias infinitas por ser mis dos amigos incondicionales, dos pilares de los que siempre recibo apoyo. Mil millones de gracias por no marchar, por estar y por ser. No me faltéis, os quiero.

Torres, esa persona que contar por que somos amigos nos lleva una cerveza y unas cuantas anécdotas. Pero eso si, de las personas mas fieles y nobles que conozco. La bondad en persona eres tu. Te quiero mucho, y gracias por estar y por no tirar el gorro que te sirve para todos mis cumpleaños aunque la temática no tenga nada que ver!

Edu, Mucho que decir, y pocas palabras. Te quiero muchísimo.

Veci, sabes que eres una de las personas de mi entorno de quien mas orgullosa me siento? Tanto de la amistad que tenemos como de lo fuerte y valiente que has sido, admiro muchísimo todo el trabajo, ¡todo lo que has superado tu solo! Increíble. No cambies veci, y cuídate, por que vales tu peso en oro. Te quiero mucho Javier.

Tatiana y Lucía, gracias por creer en mí. ¡Gracias por ser dos old school y todo lo que ello conlleva! Me siento muy afortunada de teneros cerca, y de lo bonito que nos queremos. Gracias por estar siempre, conocerme como me conocéis, y quererme incondicionalmente. Os quiero.

Sra. Noelia Lastra! ¡Quien nos lo iba a decir, que desde tan temprano y aun ahora! Gracias por ser la incondicionalidad en persona. ¡¡Que suerte tenerte!! Te adoro y lo sabes.

Dra. López Martínez, tardes de bizcochitos jugando a las damas. Mi cardióloga de confianza, mi mejor amiga desde que tengo uso de razón. Contigo lo de la incondicionalidad es otro nivel, no sé cómo se llama, pero sé que da igual donde nos lleve la vida. Siento decirte que ya no podrás librarte jamás de mí. Estoy tremendamente orgullosa de ti, sé que te acordarás de mi cuando firmes marcapasos. Te quiero.

La más Señora de mi entorno, Laura Romero, amiga, prima, tía y hermana casi ya. Gracias por esta relación tan bonita y maravillosa que tenemos. Entender las pequeñas cosas de la vida igual es un privilegio, por que si me considero tremendamente privilegiada de poder contar contigo en mi vida. Escribir esta tesis no habría sido posible sin las horas del ángelus al sol los sábado y domingos, sin nuestros zumitos por la tarde el día que no escribía, o los podcasts contándote mierdas que no te importaban. Gracias por estar en mi vida, y por todo tu apoyo estos meses, te quiero mucha amiga.

Tere, gracias por ser la persona que mejor me entiende en todos los sentidos de mi vida. Gracias por existir amiga, contigo no hacen falta palabras, sino tiempo. ¡Te super quiero!

Cami, Barbi, Subi, y Ada, Zetas. Creo que no hacen falta las palabras, gracias por esperarme todos los viernes a que llegara del hospital, por ser refugio y sostén, por ser hogar tantísimos días. Os quiero.

Cuando era pequeña, pensaba que todo el mundo tenía pueblo. Y de la misma manera también creía que todas las familias eran más o menos como la mía. Hasta que me hice mayor, y me di cuenta de que realmente los raros somos nosotros.

¿Sabéis que mis padres llegaron a Barcelona en el 85? Recién casados, sin nada más que muchos sueños, ilusiones, y sobre todo mucho amor. Por que quien diga que Josepe y Mariajo no se quieren... no los conoce, con locura se quieren. Sí, sigo hablando en presente. Solo Dios, mi madre y mi padre saben lo que tuvieron que pasar, pero sin embargo como hormiguitas fueron construyendo poco a poco un hogar. Pero cuidado, un hogar loco, ¡un hogar alicantino! Pero en Barberà del Vallés. Todo ese amor se convirtió en pepe y yo, y en el afán de que conociéramos su tierra, Almoradí. Alicante, como *la millor terreta del món*. Y hasta hoy, que somos más *almoradidenses* que gente que se ha criado allí. Embajadores de la vega baja, moros hasta la médula y defensores de la alcachofa. Siento deciros, queridos lectores (pocos, quedan ya en este punto) que la mejor herencia la tenemos nosotros. Y no, no son propiedades ni dinero. Tenemos dos joyas, el Clan García y el Clan Galant. Dos familias super raras y maravillosas. Lo mejor que me han podido enseñar nunca, es el sentido de la familia, el amor más puro. Tener siempre un sitio seguro al que volver, y en nuestro caso no es solo una casa, es un pueblo. Pero, además, todas las casas de todas las personas que forman parte de ellas. Donde sentirnos siempre queridos, y si no podemos ir nosotros... cuando ha hecho falta han venido, en manada, a lo bestia, sin preguntar y sin pedir permiso, de la manera más incondicional que creo que viviré en mi vida. Y eso amigos, es lo más bonito que he vivido yo en mi vida. El calor de todos ellos, y viviendo siempre a 600km de distancia, no es una tarea fácil. Gracias, mamá y papá, porque creo que ha sido el mayor logro del mundo. Así que sí, tenemos un máster en relaciones a distancia. Gracias a todos y cada uno de vosotros por

abrazarme, recibirme, invitarme y acogirme sistemáticamente en todo momento. Os quiero a todos con locura, no me faltéis nunca.

Hermano mayor. Mi persona referente desde que era un moco. Sencillamente, no puedo vivir sin ti. Tu viviste un reinado sin mí, pero yo no... No me imagino una vida sin ti, no lo concibo, además de que los días si tú estás, son mucho mejores. Estoy tan orgullosa de ti, no te lo puedes ni imaginar. Gracias por las charlas, por las risas, por los llantos, por todo, por darme espacio cuando he estado estresada pero siempre a mi lado, sin soltarme, como cuando leí en la iglesia de Almoradí. Gracias por existir, gracias por ser mi hermano, y el mejor hermano que se puede tener. Pepe, eres un ser humano tremendamente extraordinario e increíble. Te quiero con locura, siempre fuertes.

Andrea, gracias por aparecer y querer a la persona que es mi hermano. Gracias por ser mi hermana mayor. Gracias por todos los momentos, momentitos y momentazos de todos los colores que hemos compartido. No olvides nunca que eres familia, te quiero.

Mi Amor, Mariano, gracias por aparecer en el peor momento de mi vida como un río inesperado y arrollarme, envolviéndome y llenándome de cosas bonitas. Gracias por enseñarme que es querer, y quererme tan bonito. Si alguien sabe que han supuesto los últimos dos años de mi vida eres tú. Me has visto hacer ciencia letra tas letra, desesperarme, llorar, reír, ¡y... los bailecitos! Gracias por ser hogar allá donde estemos. Gracias por la paciencia infinita que me tienes, por demostrarme cada día lo muchísimo que me quieres y por haber construido juntos una relación que a parte de sana es bonita y super divertida. Gracias, amor, por existir en mi vida, y ser un pilar tan fundamental en este proceso. Te quiero muchísimo, no me faltes nunca.

Ai! Obviamente a mis compañeros de escritura, a mis becarios Terra y Luffy, que aunque no han hecho ninguna entrega a tiempo de lo que les pedía, quizás por no tener pulgares, han sido una red de apoyo brutal. ¿Sabéis que es que se te suba un lobo encima de la silla cuando se pasaba la hora de trabajar a lamerte la cara? ¿O que Luffy se me sentara entre las piernas dándome golpecitos si notaba que se me caía una lagrima delante del PC? Gracias a los mejores perritos del mundo.

Hay gente que me ha dicho a veces que soy super fuerte. Y la verdad es que no puede ser de otra manera, teniendo el pedazo de mujer por madre que tengo. La mujer de hierro a veces le digo, pero sin duda, la mujer de mi vida. No he podido tener mejor referente jamás. Incluso hoy en día aprendo cada día de ti mami. Gracias por sostenerme, acurrucarme, reñirme y quererme todos los días de mi vida, incluso cuando ni tu misma podías con la vida. Eres la definición de base y apego seguro, de constancia. Mientras ibas tejiendo nuestras alas para dejarnos volar. Que si, que tu no quieres molestar, pero es que eres tan maravillosa, mamá, que prefiero comer contigo, tomarme la caña contigo y compartir contigo todo el tiempo que pueda. Gracias por todo el aprendizaje, personal y profesional, gracias por ser la persona más interesante que conozco y estar absolutamente siempre disponible. Gracias por hacer de mi alguien mejor cada día. Te quiero con locura madre, no me faltes nunca. Esto va por ti.

Si esta tesis tenía algún sentido, lo siento pero el 7 de abril del 2021, ese sentido se difuminó. Me cae un poco mal la tesis, si lo digo, y no me escondó. Le reprocho haberme quitado tiempo físico y mental para poder haber compartido más con mi padre.

Papá, tu *pollito* lo ha hecho. Lo ha acabado. Te prometí que acabaría el máster y la tesis. Y hoy ya puedo decir que sí, papá, lo he conseguido. Sé que estas sentado en el sofá amarillo de este minúsculo apartamento en Pisa, acompañándome como cada día de mi vida. Esto es para ti papá. Ha sido tremendamente difícil escribir esto, ya que no me imagino este momento sin ti, y la luz del sol a veces no me da todo el calor que necesito. No logra, calentar el hielo que siento dentro de mi por tu ausencia. Daría cualquier cosa, cualquiera, solo por poder hablar contigo cinco minutos al año. Y por eso me esfuerzo cada noche en soñar contigo, el único sitio donde a veces si puedo verte, tocarte o charlar de lo que sea. Si hoy estoy aquí es gracias a ti, Josepe gracias por ser el mejor padre de la historia. Gracias por haber sido referente en todos los significados de la palabra. Gracias por todos los momentos que hemos compartido, la familia y la generosidad infinita. Te quiero con locura, jamás dejaré de mirar al sol y a la luna. No me sueltes nunca papá.

Esta tesis va sobre parálisis cerebral, pero quienes más me conocéis, sabéis que también va de duelo. Hoy hay muchas más estrellas en el cielo que cuando empecé. Ha sido una gymkana macabra y desagradable. Pero he aprendido muchísimo, tanto a nivel profesional como personal. Gracias a mi Tío Julio el que sembró en mi la curiosidad por viajar, hablándome de lugares exóticos y desconocidos para mí. Gracias a mi Tía Rosario, que hacia de la vida algo muy sencillo pero extraordinario a la vez, siempre con cariño, ternura y unos rulaos que te morías. Gracias, tía por haber sido hogar siempre. Gracias a mi abuelo Don Fidel, profesor, escritor, poeta, pescador y el Venus de mi cielo.

ÍNDICE

Prefacio	Pág. 1
Abreviaciones	Pág. 2
Lista de figuras	Pág. 3
Resumen	Pág. 4
Abstract	Pág. 6
Resum	Pág. 8
1. Introducción	Pág. 10
1.1 Raíces del término “parálisis”	Pág. 10
1.2 La enfermedad de Little	Pág. 10
1.3 Antecedentes de la definición de parálisis cerebral	Pág. 11
1.5 Actualidad en la definición de parálisis cerebral	Pág. 12
2. Clasificación	Pág. 16
2.1 Antecedentes de la clasificación de la parálisis cerebral	Pág. 16
2.2 Actualidad de la clasificación de la parálisis cerebral	Pág. 17
3. Epidemiología	Pág. 20
4. Etiología y factores de riesgo	Pág. 21
4.1 Factores de riesgo en la etapa preconcepcional	Pág. 21
4.2 Factores de riesgo en la etapa prenatal	Pág. 21
4.3 Factores de riesgo en la etapa perinatal	Pág. 23
4.4 Factores de riesgo en la etapa postnatal	Pág. 24
4.5 Causas genéticas	Pág. 24
5. Hallazgos en neuroimagen	Pág. 26
6. Comorbilidades asociadas a la parálisis cerebral	Pág. 28
6.1 Alteraciones sensoriales	Pág. 28
6.2 Alteraciones de la comunicación	Pág. 29
6.3 Epilepsia	Pág. 29
6.4 Dolor	Pág. 30
7. Neuropsicología en la parálisis cerebral	Pág. 31
7.1 Rendimiento cognitivo general	Pág. 31
7.2 Rendimiento cognitivo específico	Pág. 33
7.2.1 Lenguaje	Pág. 33
7.2.2 Funciones visoperceptivas y visoespaciales	Pág. 34
7.2.3 Funciones ejecutivas	Pág. 35
Funciones ejecutivas en parálisis cerebral	Pág. 38
7.2.4 Cognición social	Pág. 39
Cognición social en parálisis cerebral	Pág. 44
8. Intervención cognitiva	Pág. 45
8.1 Intervención cognitiva computarizada	Pág. 48
Intervención cognitiva computarizada en parálisis cerebral	Pág. 50
9. Objetivos e hipótesis	Pág. 52
10. Métodos	Pág. 56
10.1 Participantes	Pág. 57
10.2 Diseño	Pág. 59
Aleatorización	Pág. 60
Ciego simple	Pág. 61
Tratamiento habitual del grupo control	Pág. 61
10.3 Medidas	Pág. 62
Datos demográficos y clínicos	Pág. 62

Exploración neuropsicológica	Pág. 63
10.4 Intervención computarizada en funciones ejecutivas desde casa	Pág. 65
Estrategias de motivación	Pág. 68
Equipamiento	Pág. 70
10.5 Análisis estadísticos	Pág. 71
11. Resultados	Pág. 73
Estudio I	Pág. 75
Estudio II	Pág. 98
Estudio III	Pág. 137
12. Discusión general	Pág. 166
12.1 La línea que separa las funciones ejecutivas y la cognición social	Pág. 168
12.2 El camino a seguir en intervenciones de trastornos comórbidos	Pág. 171
12.3 Efectos de la intervención a largo plazo	Pág. 174
12.4 Fortalezas, limitaciones e investigación futura	Pág. 176
13. Conclusiones	Pág. 178
14. Referencias	Pág. 182

Prefacio

Esta tesis se presenta con el objetivo de obtener el título de Doctor en la Universitat de Barcelona (mención de Doctorado Internacional) y es el resultado del trabajo llevado a cabo en el Departament de Psicologia Clínica i Psicobiologia de la Universitat de Barcelona (Barcelona, España) y el trabajo realizado durante una estancia de investigación de tres meses en la Fondazione Stella Maris de la Universidad de Pisa (Toscana, Italia). La presente tesis sigue el formato de tesis por compendio de publicaciones, e incluye tres artículos. Dos de estos artículos han sido publicados, y el tercero está actualmente bajo revisión por una revista científica internacional.

❖ Estudio I:

- García-Galant, M., Blasco, M., Reid, L., Pannek, K., Leiva, D., Laporta-Hoyos, O., Ballester-Plané, J., Miralbell, J., Caldú, X., Alonso, X., Toro-Tamargo, E., Meléndez-Plumed, M., Gimeno, F., Coronas, M., Soro-Camats, E., Boyd, R., y Pueyo, R. (2020). Study protocol of a randomized controlled trial of home-based computerized executive function training for children with cerebral palsy. *BMC pediatrics*, 20, 1-9.

❖ Estudio II:

- García-Galant, M., Blasco, M., Laporta-Hoyos, O., Berenguer-González, A., Moral-Salicrú, P., Ballester-Plané, J., Caldú, X., Miralbell, J., Alonso, X., Medina-Cantillo, J., Povedano-Bulló, E., Leiva, D., Boyd, R.N, y Pueyo, R. (2023). A randomized controlled trial of a home-based computerized executive function intervention for children with cerebral palsy. *European Journal of Pediatrics*, 182(10), 4351-4363.

❖ Estudio III:

- García-Galant, M., Blasco, M., Moral-Salicrú, P., Soldevilla, J., Ballester-Plané, J., Laporta-Hoyos, O., Caldú, X., Miralbell, J., Alonso, X., Toro-Tamargo, E., Meléndez-Plumed, M., Gimeno, F., Leiva, D., Boyd, R.N., y Pueyo R (2023). Understanding social cognition in children with cerebral palsy: exploring the relationship with executive functions and the intervention outcomes in a randomized controlled trial. *European Journal of Pediatrics*, Manuscript under peer review.

Abreviaciones

- ❖ **ASSQ:** Autism Spectrum Screening Questionnaire
- ❖ **ANCOVA:** Análisis de Covarianza
- ❖ **BFMF:** Bimanual Fine Motor Function
- ❖ **BRIEF-2:** Behaviour Rating Inventory of Executive Function, Second Edition
- ❖ **CFCS:** Communication Function Classification System
- ❖ **CI:** Cociente Intelectual
- ❖ **CMV:** Citomegalovirus
- ❖ **CS:** Cognición Social
- ❖ **D-KEFS:** Delis-Kaplan Executive Function System
- ❖ **ECA:** Ensayo Controlado Aleatorizado
- ❖ **FDT:** Five Digit Test
- ❖ **FES:** Funciones Ejecutivas
- ❖ **FQoL:** Family Quality of Life
- ❖ **GLM-CPR:** Global LMIC CP Register
- ❖ **GMFCS:** Sistema De Clasificación De La Función Motora Gruesa
- ❖ **HSV:** Herpes simplex virus
- ❖ **ICF:** International Classification of Functioning, Disability and Health
- ❖ **MACS:** MAnnual Ability Classification System
- ❖ **MRICS:** MRI classification system
- ❖ **NEPSY-II:** A Developmental NEuroPSYchological Assessment-II
- ❖ **PC:** Parálisis cerebral
- ❖ **PET:** Tomografía por Emisión De Positrones
- ❖ **PSS:** Parental Stress Scale
- ❖ **RE:** Reconocimiento Emocional
- ❖ **RM:** Resonancia Magnética
- ❖ **RMf:** Resonancia Magnética Funcional
- ❖ **SCPE:** Surveillance of Cerebral Palsy in Europe
- ❖ **SDQ:** Strengths and Difficulties Questionnaire
- ❖ **T0:** Exploración neuropsicológica línea base
- ❖ **T1:** Exploración neuropsicológica post-intervención
- ❖ **T2:** Exploración neuropsicológica de seguimiento a los 9 meses tras la intervención
- ❖ **TDH:** Trastorno de déficit de atención e hiperactividad
- ❖ **TEA:** Trastorno del espectro del autismo
- ❖ **TOM:** Teoría de la mente
- ❖ **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana
- ❖ **VSS:** Viking speech scale
- ❖ **WISC-V:** Wechsler intelligence scale for children, fifth edition
- ❖ **WNV:** Wechsler nonverbal scale of ability

Lista de figuras

Figura 1.	Eje cronológico resumen sobre el desarrollo de la definición de parálisis cerebral	15
Figura 2.	Resumen de los tipos de parálisis cerebral y áreas de daño cerebral involucradas	19
Figura 3.	Sistema de clasificación de resonancia magnética	26
Figura 4.	Esquema resumen de las funciones ejecutivas	36
Figura 5.	Componentes de la cognición social	42
Figura 6.	Criterios de inclusión y exclusión de la muestra	58
Figura 7.	Esquema del diseño del estudio	60
Figura 8.	Pruebas y escalas administradas durante la primera entrevista	62
Figura 9.	Test neuropsicológicos y escalas administradas en T0, T1 y T2	64
Figura 10.	Distribución de las tareas de la intervención	66
Figura 11.	Ejemplo de calendario y registros de actividad	68
Figura 12.	Ejemplo de tareas incluidas en la intervención	69
Figura 13.	Ejemplo de diploma de experto	70

Resumen

Introducción

La parálisis cerebral es la primera causa de diversidad funcional física en la infancia. Los niños con parálisis cerebral a menudo muestran dificultades en las funciones ejecutivas y la cognición social, que pueden afectar a su calidad de vida. El objetivo general de esta tesis es optimizar y evaluar la efectividad de una intervención en funciones ejecutivas para niños con parálisis cerebral. Los objetivos específicos son: 1) Diseñar una intervención optimizada en funciones ejecutivas y cognición social; 2) Analizar si la intervención diseñada mejora a corto plazo el rendimiento en funciones ejecutivas y si esta mejoría se mantiene 9 meses después; 3) Analizar el efecto de la intervención en el funcionamiento ejecutivo en la vida diaria; 4) Evaluar el efecto, en el rendimiento de cognición social a corto y largo plazo, de añadir tareas de cognición social a la intervención computarizada en funciones ejecutivas.

Método

Se realiza un diseño de estudio controlado aleatorio simple ciego. Treinta niños (15 fueron niñas) con parálisis cerebral de 8 a 12 años realizaron una intervención computarizada en funciones ejecutivas en el hogar (12 semanas, 5 días a la semana, entrenamiento de 30 minutos al día, dosis total = 30 h). Treinta niños con parálisis cerebral (15 fueron niñas) emparejados por edad, sexo, motor y cociente intelectual con el grupo de intervención, participaron como grupo control de lista de espera. Se obtuvieron medidas de funciones ejecutivas básicas, funciones ejecutivas de alto rendimiento, manifestación de las funciones ejecutivas en la vida diaria y cognición social en tres momentos: antes, inmediatamente y 9 meses después de completar la intervención.

Resultados

Se observan diferencias significativas entre grupos en control inhibitorio, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y reconocimiento emocional, tanto a corto como a largo plazo (9 meses después de finalizar la intervención) y en la teoría de la mente

únicamente 9 meses después de haber finalizado el entrenamiento. En todas las comparaciones el grupo de intervención presenta mejor rendimiento que el grupo en lista de espera. No se encontraron diferencias entre los grupos en las funciones ejecutivas de alto rendimiento o en las manifestaciones de funciones ejecutivas en la vida diaria.

Conclusiones

Una intervención computarizada durante 12 semanas realizada desde casa y complementada con estrategias de monitoreo motivacional para facilitar la adherencia, mejora en niños con parálisis cerebral las funciones ejecutivas básicas y la cognición social. Esta mejora se observa a corto plazo y nueve meses tras haber llevado a cabo la intervención. No se encontraron diferencias en las funciones ejecutivas de alto rendimiento ni en las actividades de la vida diaria, siendo crucial la exploración de como los avances pueden generalizarse a la vida cotidiana. La presente intervención puede plantearse como complementaria a las terapias convencionales presenciales, para estimular intensivamente los dominios cognitivos en la parálisis cerebral durante la infancia.

Abstract

Introduction

Cerebral palsy is the primary cause of physical functional diversity in childhood. Children with cerebral palsy often experience difficulties in executive functions and social cognition, potentially affecting their quality of life. The main objective of this thesis is to optimize and evaluate the effectiveness of an intervention in executive functions for children with cerebral palsy. The specific aims are: 1) Design an optimized intervention for executive functions and social cognition; 2) Analyse whether the designed intervention improves short-term performance in executive functions and if this improvement is maintained 9 months later; 3) Examine the effect of the intervention on executive functioning in daily life; 4) Assess the effect, in the short and long term, of adding social cognition tasks to the computerized intervention in executive functions.

Method

A simple blind randomized controlled study design was conducted. Thirty children (15 were girls) with cerebral palsy aged 8 to 12 years underwent a computerized intervention for executive functions at home (12 weeks, 5 days a week, 30 minutes of training per day, total dose = 30 hours). Thirty children with cerebral palsy (15 girls), matched for age, sex, motor skills, and intelligence quotient with the intervention group, participated as a waiting list control group. Measures of basic executive functions, high-performance executive functions, manifestation of executive functions in daily life, and social cognition were taken at three points: before, immediately after, and 9 months after completing the intervention.

Results

Significant differences between groups were observed in inhibitory control, working memory, cognitive flexibility, and emotional recognition, both in the short term and long term (9 months after the intervention), and in theory of mind only 9 months after completing the training. In all comparisons, the intervention group performed better

than the waiting list group. No differences were found between the groups in high-performance executive functions or in the manifestations of executive functions in daily life.

Conclusions

A 12-week computerized intervention conducted from home and supplemented with motivational monitoring strategies to facilitate adherence improves basic executive functions and social cognition in children with cerebral palsy. This improvement is observed both in the short term and nine months after the intervention. No differences were found in high-performance executive functions or daily living activities, highlighting the importance of exploring how advancements can generalize to everyday life. This intervention can be considered complementary to conventional in-person therapies, aiming to intensively stimulate cognitive domains in cerebral palsy during childhood.

Resum

Introducció

La paràlisi cerebral és la principal causa de diversitat funcional física en la infància. Els nens amb paràlisi cerebral sovint presenten dificultats en les funcions executives i la cognició social, que poden afectar la seva qualitat de vida. L'objectiu principal d'aquesta tesi és optimitzar i avaluar l'eficàcia d'una intervenció en funcions executives per a nens amb paràlisi cerebral. Els objectius específics són: 1) Dissenyar una intervenció optimitzada en funcions executives i cognició social; 2) Analitzar si la intervenció dissenyada millora a curt termini el rendiment en funcions executives i si aquesta millora es manté 9 mesos després; 3) Examinar l'efecte de la intervenció en el funcionament executiu en la vida diària; 4) Avaluar l'efecte, a curt i llarg termini, d'afegir tasques de cognició social a la intervenció computaritzada en funcions executives.

Mètode

Es va realitzar un disseny d'estudi controlat aleatoritzat simple cec. Trenta nens (15 van ser nenes) amb paràlisi cerebral d'edats entre 8 i 12 anys van realitzar una intervenció computaritzada per a funcions executives a casa (12 setmanes, 5 dies a la setmana, entrenament de 30 minuts al dia, dosi total = 30 hores). Trenta nens amb paràlisi cerebral (15 nenes), aparellats per edat, sexe, habilitats motrius i quocient intel·lectual amb el grup d'intervenció, van participar com a grup de control de llista d'espera. Es van prendre mesures de funcions executives bàsiques, funcions executives d'alt rendiment, manifestació de funcions executives en la vida diària i cognició social en tres moments: abans, immediatament després i 9 mesos després de completar la intervenció.

Resultats

S'observen diferències significatives entre els grups en control inhibitori, memòria de treball, flexibilitat cognitiva i reconeixement emocional, tant a curt com a llarg termini (9 mesos després de la intervenció), i en teoria de la ment només 9 mesos després de

completar l'entrenament. En totes les comparacions, el grup d'intervenció va rendir millor que el grup de llista d'espera. No es van trobar diferències entre els grups en funcions executives d'alt rendiment o en les manifestacions de funcions executives en la vida diària.

Conclusions

Una intervenció computaritzada durant 12 setmanes realitzada des de casa i complementada amb estratègies de monitoratge motivacional per facilitar l'adherència millora les funcions executives bàsiques i la cognició social en nens amb paràlisi cerebral. Aquesta millora s'observa tant a curt termini com nou mesos després de la intervenció. No es van trobar diferències en funcions executives d'alt rendiment ni en activitats de la vida diària, ressaltant la importància d'explorar com els avenços poden generalitzar-se a la vida quotidiana. Aquesta intervenció pot considerar-se complementària a les teràpies convencionals presencials, amb l'objectiu d'estimular intensivament els dominis cognitius en la paràlisi cerebral durant la infància.

1. Introducción

1.1 Raíces del término “parálisis”

Los médicos y filósofos griegos dejaron escritos en los que se ya se hacía referencia a lo que hoy conocemos como Parálisis Cerebral (CP). La palabra “parálisis”, derivada del griego παράλυση, fue utilizada por Galeno (130-199 d.C.) para dar significado a la “debilidad y necrosis total o parcial de los nervios de las extremidades”. Sorano de Éfeso (98-138 d.C.), describió esta alteración utilizando términos como apoplejía, parálisis, paresia y paraplejia. También detalló la parálisis como motora o sensorial diferenciando los nervios involucrados en el movimiento y en la sensación respectivamente.

Más adelante, Hipócrates, conocido como uno de los padres de la medicina, relató en una de sus obras la asociación entre la prematuridad, las afecciones congénitas y el estrés prenatal en relación con la patogénesis del daño cerebral. Acuñó el término “enfermedad intrauterina” para referirse a recién nacidos con mayor mortalidad. Fue el primero en relacionar a las madres con “angustia fetal” durante el octavo mes de embarazo y neonatos con déficits, así como las mujeres embarazadas que tenían fiebre o perdían peso y las dificultades en el parto o abortos (Lipourllis, 1968; Lipourllis, 2001; Nestle 1938).

1.2 La enfermedad de Little

En 1861, el cirujano ortopédico británico William John Little, en el Hospital de niños de Londres, presentó una serie de artículos en los que describía a niños que padecían espasticidad y rigidez de las extremidades, deformidades de las extremidades superiores e inferiores, paresia y parálisis (Little, 1843; Little, 1853).

El Dr. Little fue uno de los primeros en identificar que estos síntomas tenían origen en problemas durante el periodo prenatal o perinatal, no atribuyéndolos a una causa adquirida después del nacimiento (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe, 2007).

W.J. Little presentó estas ideas en una reunión de la Sociedad Obstétrica de Londres (1861), en la que suscitó un acalorado debate. Destacó que la enfermedad fue causada por problemas perinatales, subrayando el impacto de condiciones tales como la placenta previa y la prematuridad. El Dr. Little expuso la relación entre lo que se acabaría conociendo como “Parálisis Cerebral” y la asfixia posparto, que distorsionaba el flujo sanguíneo provocando un daño cerebral (Little, 1861-1862).

Así es como nació en el siglo XIX la primera definición documentada de PC como entidad médica, en ese momento llamada “enfermedad de Little”. Sus observaciones sentaron las bases para la futura comprensión y clasificación de esta dolencia, ya que en el momento no había información de la etiología concreta de la PC.

1.3 Antecedentes de la definición de parálisis cerebral

William Osler, conocido como uno de los padres de la medicina moderna, fue la primera persona en llamar a la enfermedad de Little “parálisis cerebral” (Osler, 1889).

Freud (1893), defendía la clasificación de la PC utilizando únicamente hallazgos clínicos, aun teniendo una extensa formación en neuropatología. Y quizá por ello, fundamentaba su argumento en que incluso teniendo en consideración el examen post mortem, los hallazgos patológicos resultaban de una combinación entre la lesión original y el proceso de reparación, por lo que esos hallazgos estaban solo parcialmente relacionados con la manifestación clínica.

El club de Little, en 1959, formado por expertos en el campo de la PC publicó otra definición donde se estableció como *“Una enfermedad caracterizada por un deterioro persistente del control del movimiento y la postura, que afecta a aquellas partes del cerebro que los controlan; enfermedad que se adquiere en el curso del desarrollo del cerebro en un período temprano de la vida”* (Mac Keith y Polani, 1959). Más adelante, uno de los grupos de trabajo del club, refinaron la definición como *“un trastorno de la postura y el movimiento debido a un defecto o lesión del cerebro inmaduro”* y *“para fines prácticos, se excluyeron los trastornos de corta duración debidos a enfermedades*

progresivas o únicamente a deficiencia mental”, dando lugar a la definición más citada de PC (Bax, 1964).

Seguidamente, tras múltiples reuniones celebradas en Europa y América entre 1987 y 1990, Mutch y sus colaboradores, (1992) publicó la siguiente definición consensuada sobre PC enfatizando la heterogeneidad de la enfermedad: *“un término general que abarca un grupo de síndromes de deterioro motor no progresivo, pero a menudo cambiantes, secundarios a lesiones o anomalías cerebrales que surgen en las primeras etapas del desarrollo”*.

1.5 Actualidad en la definición de parálisis cerebral

En el año 2000 la Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) enfatizó cinco puntos clave para tener en cuenta en el diagnóstico de PC relacionados con la anterior definición de Lesley Mutch: (1) término general, (2) permanente pero no inmutable, (3) trastorno del movimiento y/o la postura y de la función motora, (4) etiología relacionada con una interferencia, lesión o anomalía no progresiva y (5) que ésta se halla en el cerebro. En la figura 1 se muestra un eje cronológico resumen sobre el desarrollo de la definición de PC.

Internacionalmente, se continuó buscando una definición aceptada para la PC. En 2004, mediante un comité ejecutivo internacional, se revisó la definición de Bax (1964) y se incluyeron aspectos destacados por Mutch y sus colaboradores (1992). La definición resultante fue la siguiente:

“La PC describe un grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, que causan limitación en la actividad y que se atribuyen a trastornos no progresivos que ocurrieron en el cerebro en desarrollo del feto o lactante. Los trastornos motores de la PC a menudo van acompañados de alteraciones en la sensación, percepción, cognición, comunicación, comportamiento, epilepsia y problemas musculoesqueléticos secundarios”.

Dicha definición fue sometida a múltiples revisiones y se hicieron varias sugerencias. El mismo comité ejecutivo publicó un informe en 2007 clarificando algunos aspectos

de la definición (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe, 2007). En la definición se esclarece que la PC es una patología heterogénea, excluyendo trastornos transitorios, pero reconociendo que las personas afectadas tienen patrones cambiantes a nivel clínico. Es decir, las manifestaciones clínicas de la PC pueden variar entre individuos siendo susceptible a aspectos del desarrollo como el aprendizaje, actividades, terapias, envejecimiento y otros factores intrínsecos o extrínsecos. Respecto al término “trastorno no progresivo”, se pretendía dilucidar que los mecanismos que conducen a la PC pueden surgir de un evento único o una serie discreta de eventos que llevan a ese diagnóstico. Es decir, que los trastornos progresivos quedarían excluidos de dicha entidad, no siendo considerados PC.

Se entiende que la lesión que resulta en PC tiene lugar antes de que la función afectada se haya desarrollado. Una característica fundamental de la PC es que las dificultades motrices comiencen a manifestarse muy temprano, generalmente antes de los 18 meses de vida, dando lugar a progresos motores alterados (Rosenbaum et al., 2007). Se considera que en los tres primeros años de vida se llevan a cabo muchos de los hitos de la conducta motora más importantes, por lo que son años cruciales para el diagnóstico de PC (Hadders-Algra, 2018).

La definición mayormente utilizada es la que acuñaron en el 2007 Rosembaum y sus colaboradores:

“La PC es un grupo de trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, que causan limitación de la actividad, y que se atribuyen a perturbaciones no progresivas que ocurrieron en el cerebro fetal o infantil en desarrollo. Los trastornos motores de la PC a menudo van acompañados de alteraciones de la sensación, percepción, cognición, comunicación y comportamiento, por epilepsia y por problemas musculoesqueléticos secundarios.”

Actualmente, tras todos los esfuerzos anteriormente mencionados por llegar a un acuerdo internacional en la definición de PC, se acepta cualquier definición de PC que incluya cinco rasgos centrales (Smithers-Sheedy et al., 2014):

1. PC es un término general que comprende un grupo de trastornos
2. Es permanente pero no inmutable
3. Implica un trastorno del movimiento y/o la postura, así como de la función motriz
4. Se debe a una interferencia, lesión o anomalía no progresiva
5. Esta interferencia, lesión o anomalía se da en el cerebro en desarrollo o inmaduro.

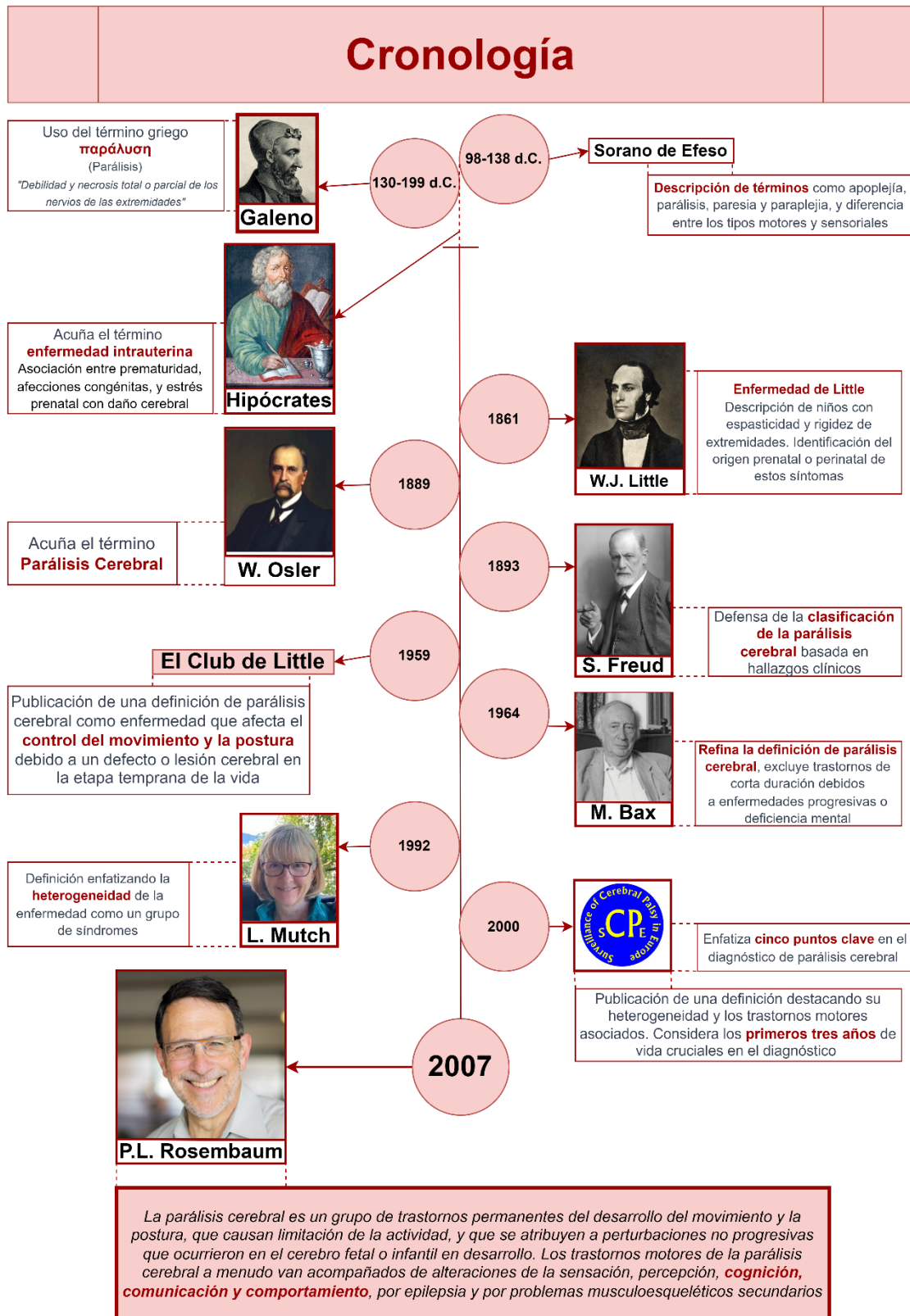


Figura 1. Eje cronológico resumen sobre el desarrollo de la definición de parálisis cerebral.

2 Clasificación

2.1 Antecedentes de la clasificación de la parálisis cerebral

El Dr. Little describió en detalle diferentes tipos de parálisis: hemiplejia, diplejia (a veces conocida como “diplejia de Little”) y tetraplejia. También señaló la posibilidad de parálisis flácida. A continuación, Osler, reconoció las contribuciones de investigadores alemanes, franceses, ingleses y estadounidenses, adoptando la clasificación anterior, pero acuñando los términos: (1) hemiplejia infantil, (2) hemiplejia espástica bilateral y (3) paraplejia espástica.

Freud propuso un sistema de clasificación donde preservó la hemiplejia, para trastornos unilaterales y combinó categorías anteriormente separadas bajo el término único de “diplejia” para trastorno bilaterales. También abogó por la posibilidad de que la ataxia tuviera una taxonomía diferente, aunque en el momento no tenía evidencias suficientes de ataxia no progresiva, y no fue hasta el 1903 tras el trabajo de Batten donde se estableció.

Winthrop Phelps, a principio de los años veinte, agrupó todos los trastornos del movimiento bajo el término "discinética o distonía". En 1941 propuso que la clasificación de la PC debería basarse en la capacidad funcional, abarcando tanto las aptitudes mentales como físicas, desempeñando así un papel fundamental en la fundación de la Academia de Parálisis Cerebral en 1947 y fue seleccionado como su primer presidente.

La definición del Club de Little en 1959 se publicó acompañada de una nueva clasificación, utilizando el término *espástico* con subcategorías (hemiplejia, hemiplejia doble y diplejia, coreo-atetoides, mixta, atáxica y distónica) (Mac Keith y Polani, 1959).

Siguió habiendo controversia respecto a la clasificación de la PC, y por ello en 1980, una comisión de expertos debatió como hacerlo teniendo en cuenta la perspectiva epidemiológica (Evans y Albermam, 1985). Se basaron en un sistema de clasificación “extremidad por extremidad” publicado en Australia por Fiona Stanley y

confeccionaron el “formulario de Evans”. En él se registraban detalles de los déficits motores centrales de tipo neurológico, es decir: (1) hipotonía, (2) hipertonía, (3) discinesia y (4) ataxia; y de movilidad funcional y destreza manual, presencia de limitaciones en el funcionamiento intelectual, sensoriales, comunicativas, malformaciones congénitas, epilepsia, trastornos genéticos y otras entidades diagnósticas. Se registraron los detalles de cada extremidad, cabeza y cuello por separado (Evans et al., 1987).

En 1992, la publicación de la definición por parte de Mutch y sus colaboradores, incluyó también un sistema de clasificación revisado que ofrecía simplicidad. Como categorías neurológicas contemplaba: (1) espástica y (2) discinética. Éstas se subcategorizaron como: (1a) hemiplejía espástica, (1b) tetraplejía espástica, (1c) diplejía espástica; y (2a) discinesia coreatetósica o (2b) discinesia distónica (Mutch et al., 1992).

Además de considerar los síntomas, también tomó relevancia clasificar en función de la gravedad motora. Los sistemas descriptivos anteriores habían incluido tres niveles, como: (1) leve, moderado o grave; o cuatro niveles como (2) no ambulatorio, fisiológico, caminantes en el hogar y la comunidad (Hoffer, 1973); y (3) el sistema de Evans: no camina, limita el estilo de vida, funcional pero no fluido, o camina con fluidez (Evans y Alberman, 1985). Una descripción de cinco niveles de la capacidad ambulatoria de los niños fue informada por Hutton y sus colaboradores en su estudio sobre los factores que afectan la esperanza de vida, aunque colapsaron los datos en solo dos categorías de "caminar" y "no caminar" para sus análisis (Hutton et al., 1994). Sin embargo, no hubo una evaluación de la validez y confiabilidad de ninguno de estos sistemas. Como resultado de la necesidad de contar con un sistema estandarizado para clasificar la gravedad de la limitación del movimiento en niños con PC, Palisano en 1997 desarrolló el Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (GMFCS).

2.2 Actualidad de la clasificación de la parálisis cerebral

El desarrollo de las clasificaciones de la PC evidencia su complejidad debido a la heterogeneidad natural de la enfermedad, la cual puede presentarse con diversas

formas clínicas y gravedad (Sadowska et al., 2020). En la actualidad, la SCPE (2000) proporciona un diagrama de flujo para ayudar en la clasificación en categorías neurológicas y topográficas, basándose principalmente en hallazgos clínicos, (Cans et al., 2000; Cans et al., 2007), esta clasificación incluye:

- ❖ **Espástica:** aumento del tono muscular y reflejos patológicos (hiperreflexia) o signos piramidales (como la respuesta de Babinski). A la vez se puede clasificar como:
 - **Unilateral:** hemiplejía, viéndose afectados los miembros de un lado del cuerpo.
 - **Bilateral:** diplejía o tetraplejía, viéndose afectados ambos lados del cuerpo.
- ❖ **Discinética:** presenta patrones anormales de postura y/o movimiento, caracterizados por movimiento involuntarios, incontrolados, repetitivos y a veces estereotipados, junto con una variación del tono muscular. Dependiendo del tipo de movimiento puede clasificarse como:
 - **Distónica:** se caracteriza por hipocinesia (baja actividad) e hipertonía, provocando movimientos involuntarios distorsionados y posturas anormales debido a contracciones musculares sostenidas.
 - **Atetoide:** se caracteriza por hiperquinesia (aumento de la actividad) e hipotonía.
- ❖ **Atáxica:** se define como la pérdida de coordinación muscular ordenada, y los movimientos se realizan con una fuerza, ritmo y precisión anormales.
- ❖ **No clasificable:** en casos en los que haya una forma mixta de PC con una combinación clínica de alteraciones motoras y/o del movimiento, la SCPE considera que debe clasificarse según el trastorno predominante. La PC no clasificada debe reservarse exclusivamente para casos en los que no sea posible diagnosticar ningún otro tipo de PC.

La SCPE considera un grupo de elementos clave para determinar el funcionamiento de las personas con PC (Cans et al., 2007). Se recomienda principalmente el uso de estas escalas para determinar el nivel de funcionamiento motor:

- ❖ El Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (GMFCS) (Palisano et al., 2008) para determinar la movilidad funcional o la limitación de la actividad.
- ❖ El Sistema de Clasificación de la Habilidad Manual (MACS) (Eliasson et al., 2006) y/o la Función Motora Fina Bimanual (BFMF) (Elvrum et al., 2016) para evaluar la clasificación funcional de las extremidades superiores.

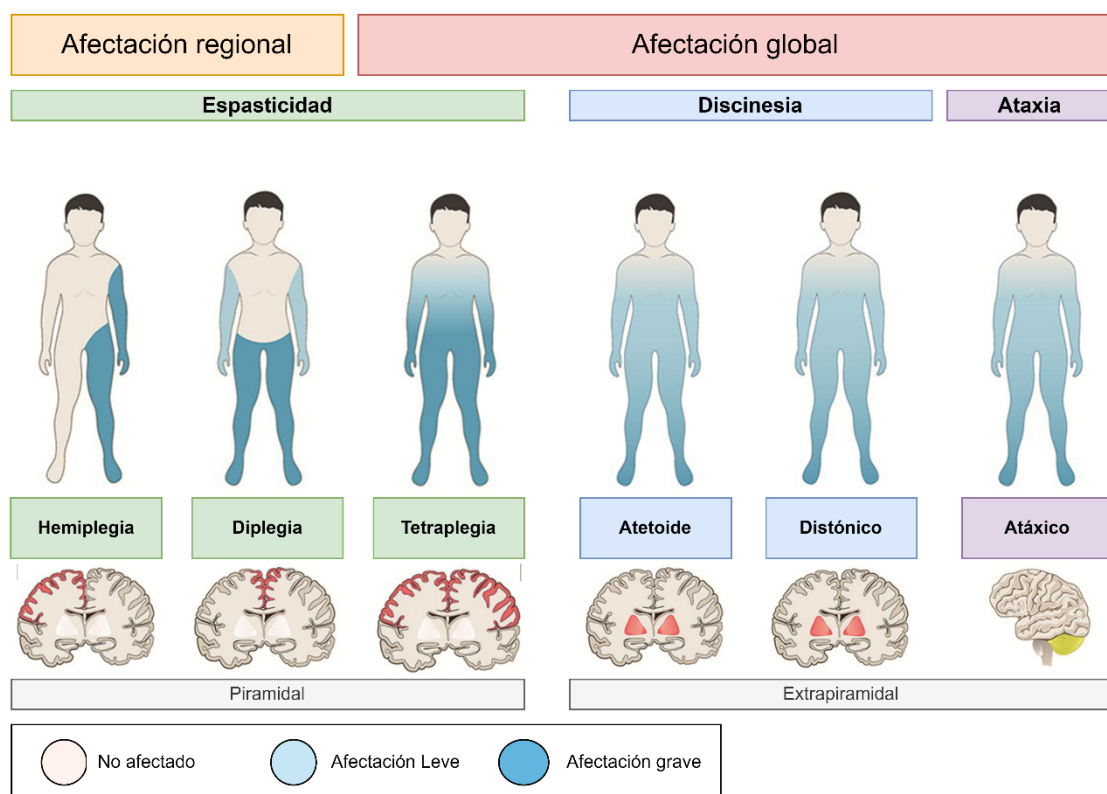


Figura 2. Resumen de los tipos de parálisis cerebral y áreas de daño cerebral involucradas. Imagen adaptada de Cantero y colaboradores (2021).

3. Epidemiología

Sabemos que la PC es la principal causa de la diversidad funcional física en niños, con una prevalencia global de 2,11 por 1000 nacimientos vivos (Oskoui et al., 2013). En países con alto nivel socioeconómico, esta cifra es de 1,6 por 1000 nacimientos vivos (McIntyre et al., 2022).

Resultados recientes indican una disminución significativa, cercana al 25%, en la prevalencia de PC durante la última década (Paneth & Yeargin-Allsopp, 2022). Estos avances pueden estar relacionados con mejoras en atención perinatal, neonatal, diagnósticos más precisos y la identificación temprana de condiciones tratables (Larsen et al., 2022; Paneth & Yeargin-Allsopp, 2022).

Sin embargo, esta tendencia positiva no es uniforme. En países de ingresos bajos o medianos, no sólo no se ha evidenciado una disminución, sino que algunos informes sugieren un incremento (Jahan et al., 2021). De hecho, la prevalencia estimada para estos países es de 3,1 por 1000 nacimientos vivos (McIntyre et al., 2022), prácticamente el doble que en naciones más pudientes.

Determinar la prevalencia de PC es una tarea compleja ya que los recursos para poder tener registros completos al respecto varían entre naciones, sobre todo en aquellas con bajos recursos socioeconómicos. Es por ello, que se creó el Registro Global de PC en Países de Ingresos Bajos y Medianos (GLM-CPR), con el objetivo de brindar información detallada sobre la prevalencia y ofrecer una plataforma de seguimiento de la enfermedad (Jahan et al., 2021; McIntyre et al., 2022). La consolidación de registros y la estandarización metodológica permitirán una comprensión más profunda de la prevalencia de PC a nivel global, pudiendo incidir en la mejora de políticas y tratamiento neonatales.

A la espera de que tengamos datos detallados y representativos a nivel mundial, hay estudios que destacan que la forma de PC más común es la PC espástica, abarcando más del 85% de los casos. La espasticidad unilateral constituye el 40% de estos casos, mientras que la bilateral el 60%. La PC discinética es el segundo tipo más frecuente

con un 6-13% de los casos, y la PC atáxica, siendo la menos común, representa el 3,8% (Jonsson et al., 2019; Smithers-Sheedy et al., 2016).

4. Etiología y factores de riesgo

Como se ha discutido anteriormente, los pioneros en la definición de la PC también lideraron en la formulación de hipótesis sobre sus causas. Por ejemplo, el Dr. Little, en 1861, sugirió una relación entre complicaciones durante el parto, prematuridad, hipoxia y la PC (Raju, 2006). Posteriormente, Osler relacionó la PC con la hemorragia intracraneal y sugirió la ictericia como un factor etiológico potencial. Freud desafió la teoría del Dr. Little, proponiendo tres grupos de factores causales: congénito (preparto), perinatal y postparto (Raju, 2006).

La etiología de la PC es compleja, resultado de varios factores que contribuyen a su desarrollo (Himmelman et al., 2011). A pesar de los avances en la investigación, determinar causas específicas en muchos casos continúa siendo un desafío. No obstante, comprender el origen en cada caso con PC es crucial para el desarrollo de estrategias preventivas y tratamientos efectivos. Por el momento, los riesgos asociados a la aparición de PC se han identificado en diversas etapas: preconcepcional, prenatal, perinatal y postnatal (Korzeniewski et al., 2018):

4.1 Factores de riesgo en la etapa preconcepcional (Goldsmith et al., 2023; McIntyre et al., 2013; Paul et al., 2022; Schneider et al., 2018): edad de la madre (superior a 40 años), diagnósticos de la madre (hiper e hipotiroidismo), epilepsia, limitación en el funcionamiento intelectual, abuso de sustancias, malnutrición, bajo estatus socioeconómico o el uso de tecnologías de reproducción asistida.

4.2 Factores de riesgo en la etapa prenatal: se estima que estos factores son la principal causa del desarrollo de PC, con una tasa de prevalencia de aproximadamente un 70-80% (Jacobsson y Hagberg, 2004; Sadowska et al., 2020). En esta etapa se han identificado:

- ❖ **Infecciones durante el embarazo** (Jacobsson & Hagberg, 2004; Paul et al., 2022):
 - **Síndrome TORCH:** infecciones que pueden transmitirse al feto a través de la placenta o durante el parto:
 - **Toxoplasmosis:** causada por el parásito *Toxoplasma gondii*, que puede afectar el sistema nervioso del feto.
 - **Otros:** referido a otras infecciones que pueden incluir la hepatitis B y C, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de Epstein-Barr (mononucleosis), entre otros patógenos.
 - **Rubéola:** virus que puede causar defectos congénitos en el feto, como problemas cardíacos, auditivos y oculares.
 - **Citomegalovirus (CMV):** puede provocar problemas de audición, visión y desarrollo neurológico en el feto.
 - **Virus de herpes simplex (HSV):** puede causar encefalitis neonatal.
 - **Corioamnionitis:** La inflamación puede causar síntomas en la madre y aumenta el riesgo de complicaciones en el embarazo y el parto.
- ❖ **Malformaciones cerebrales:** varios estudios coinciden en que alrededor del 10% de todos los niños con PC han sido diagnosticados con malformación cerebral, una prevalencia mucho más alta que en la población general (Garne et al., 2008; Pharoah, 2007; Reid et al., 2014). Siendo las malformaciones más prevalentes la hidrocefalia y la microcefalia (Garne et al., 2008; Goldsmith et al., 2019).
- ❖ **Embarazo múltiple:** aumentando significativamente el riesgo en el caso de gemelos con una prevalencia de cuatro veces mayor que en bebés únicos (Korzeniewski et al., 2018).
- ❖ **Otros diagnósticos médicos intrauterinos** (Lieshout et al., 2017; McIntyre et al., 2013).

4.3 Factores de riesgo en la etapa perinatal: constituyen el 20-30% de los casos (Goldsmith et al., 2023; Jacobsson & Hagberg, 2004; Paul et al., 2022):

- **Tipo y condiciones del parto** (partos instrumentales (McIntyre et al., 2013), presentación de nalgas (O'Callaghan et al., 2011), vuelta de cordón, la distocia de hombros prolongada y la duración anormal del trabajo de parto).
- **Prematuridad:** la prevalencia de PC aumenta en bebés nacidos con menos de 28 semanas de gestación (82 casos por cada 1000 nacimientos vivos) y disminuye a medida que la edad gestacional aumenta, llegando a 1,35 casos por cada 1000 en bebés nacidos después de las 36 semanas (Oskoui et al., 2013). Aunque el nacimiento prematuro puede exponer al feto a riesgos debido a su inmadurez, es importante destacar que la mayoría de los partos prematuros están relacionados con problemas subyacentes que también pueden contribuir al riesgo de desarrollar PC. Por ejemplo, infecciones o inflamaciones en el útero y la ruptura prolongada de las membranas amnióticas se han identificado como factores de riesgo tanto para el parto prematuro como para la PC en bebés nacidos prematuramente (Nelson, 2008). Trønnes y sus colaboradores (2014) señalan que aún no se ha aclarado completamente si la asociación entre el parto prematuro y la PC se debe exclusivamente al nacimiento temprano, a las complicaciones del embarazo o a una combinación de ambos factores.
- **Bajo peso al nacer:** el riesgo también aumenta con la disminución del peso al nacer. La prevalencia se estimó en más de 10 por cada 1000 nacimientos vivos en bebés con un peso al nacer moderadamente bajo (entre 1500 y 2499 gramos) y más de 55 por cada 1000 nacimientos vivos en bebés con un peso al nacer extremadamente bajo y muy bajo (<1499 gramos), en contraste con 1,33 en bebés con peso al nacer normal (≥ 2500 gramos) (Oskoui et al., 2013). Esto confirma que un peso al nacer inferior a 2500 gramos representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la PC.
- **Infecciones en el recién nacido:** el daño puede ocurrir debido a un efecto directo de la infección o como resultado de una respuesta inflamatoria

sistémica. Por ejemplo, se estima que el daño neurológico directo está presente en entre el 20 y el 50% de los supervivientes de la meningitis neonatal (Hermansen and Hermansen, 2006).

- **Kenicterus:** acumulación de bilirrubina en la sangre del bebe. Cuando esto sucede aparece una coloración amarillenta llamada ictericia, si ésta se mantiene da lugar al kenícterus, pudiendo provocar PC u otras afecciones.
- **Hipoxia:** Aunque su papel ha sido debatido: anteriormente se consideraba una causa principal, actualmente se estima que podría estar involucrada en menos del 10% de los casos (Jacobsson y Hagberg, 2004; MacLennan et al., 2015; Ellenberg & Nelson, 2013).
- **Accidente cerebrovascular isquémico perinatal** (Nelson, 2008): el comportamiento de los recién nacidos es similar, independientemente de si experimentan hipoxia u otras complicaciones, como infecciones o trombosis de los vasos placentarios y umbilicales (Ellenberg & Nelson, 2013; MacLennan et al., 2015).

4.4 Factores de riesgo en la etapa postnatal: Se dan entre los 28 días y los dos años e implican menos del 10-18% (Abd Elmagid & Magdy, 2021; Paul et al., 2022; Goldsmith et al., 2023; Cans et al., 2004): infecciones virales, infecciones bacterianas (meningitis, encefalitis, síndrome de Reye, gastroenteritis con deshidratación grave, bronquiolitis, endocarditis o septicemia), episodios vasculares (Complicaciones posteriores a cirugías cardíacas o cateterizaciones, hemorragia intraparenquimatosa por malformaciones en vasos sanguíneos o accidentes cerebrovasculares tras anemia de células falciformes), traumatismos craneoencefálicos, convulsiones, secuelas de tumores cerebrales o encefalopatías de origen desconocido.

4.5 Causas genéticas: A pesar de su heterogeneidad y de la baja representación que tiene la PC en las bases de datos genéticas (Srivastava et al., 2022), se han identificado recientemente redes de genes convergentes que sugieren nuevos objetivos terapéuticos prometedores, aunque nuestra comprensión en este sentido está en sus primeras etapas. En un estudio realizado en 2017, Fahey y sus colaboradores concluyeron que la genética podría ser responsable de una parte

significativa de los casos de PC, especialmente en los casos atípicos. Por otro lado, Chopra (2022), demostró una prevalencia significativa de trastornos mendelianos en personas diagnosticadas con PC, e incluso con personas con factores de riesgo de tener esta dolencia. Concretamente el 26% de la muestra evidenció variantes patogénicas en 13 genes. Además, los datos analizados en un metaanálisis reciente proporcionan evidencias que respaldan la inclusión de la PC en la recomendación actual de secuenciación del exoma en la evaluación diagnóstica de personas con trastornos del neurodesarrollo (González-Mantilla et al., 2023). Estos hallazgos podrían representar un avance hacia un enfoque de medicina personalizada para la PC, lo que mejoraría tanto la prevención, la evaluación genómica y el tratamiento específico en los casos atípicos, además de proporcionar un asesoramiento más preciso sobre el riesgo de recurrencia (Chopra, 2022; Fahey et al., 2017). Adicionalmente, hay estudios que resaltan el papel significativo de estos factores en la PC, incluyendo incidencia familiar y polimorfismos genéticos (Fahey et al., 2017; Korzeniewski et al., 2018; MacLennan et al., 2015; Michael-Asalu et al., 2019).

5. Hallazgos en neuroimagen

La heterogeneidad de la PC demanda un diagnóstico basado en un enfoque multidisciplinario. En este contexto, es esencial emplear técnicas avanzadas de diagnóstico por imagen, tales como la resonancia magnética (RM) estructural y funcional, para desentrañar la patogénesis y el momento específico del daño cerebral en la PC. Estas técnicas no solo ilustran el daño, sino que guían la toma de decisiones clínicas, facilitando decisiones en intervenciones tempranas, pronóstico y seguimiento adecuado (Ashwal et al., 2004; Krägeloh-Mann y Horber, 2007; Jacobs et al., 2023).

En 2017, Himmelman propuso un sistema de clasificación, el Sistema de Clasificación de Resonancia Magnética (MRICS), diseñado para evaluar y estandarizar los hallazgos de neuroimagen en la PC, propuesto como una herramienta confiable

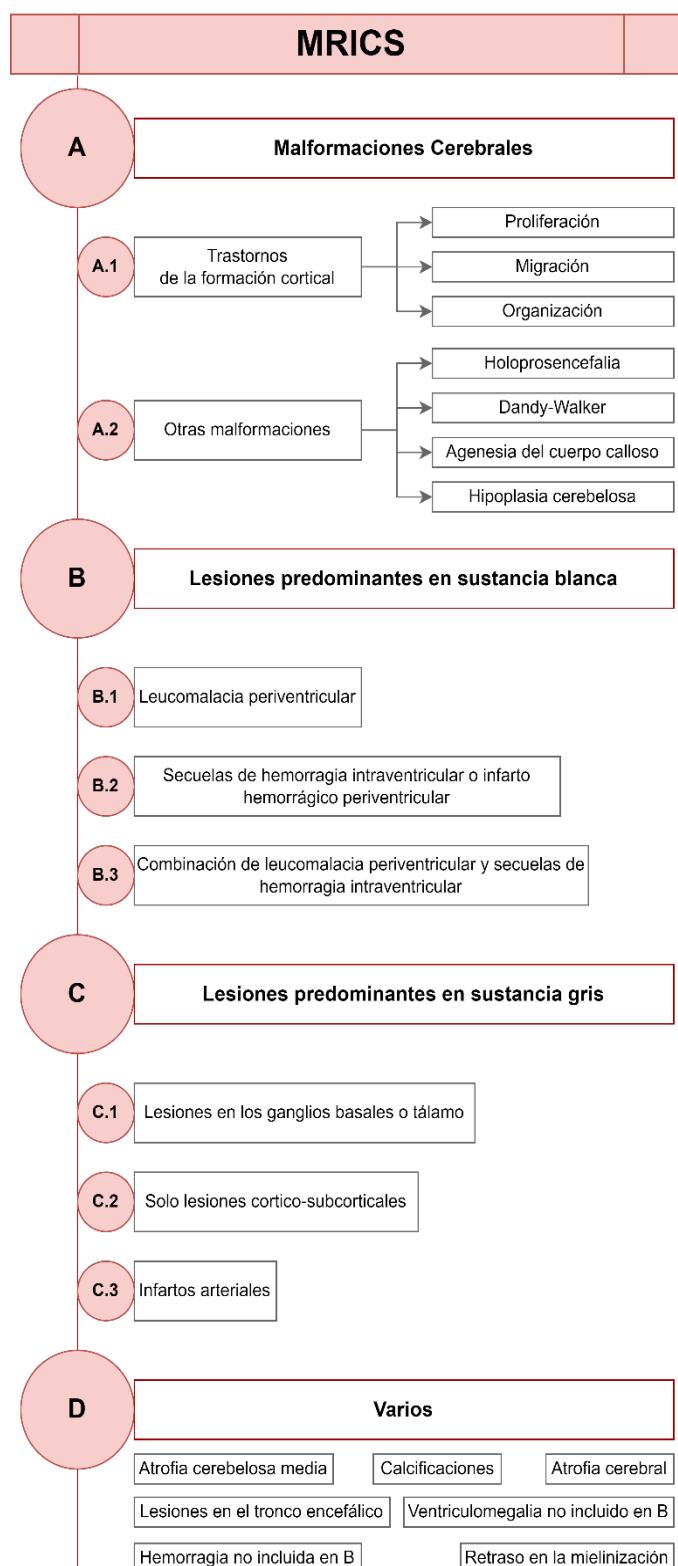


Figura 3. Sistema de clasificación de resonancia magnética. Himmelman y colaboradores (2016).
Abreviaciones: MRICS = MRI Classification System.

para evaluar de manera estandarizada los hallazgos también en el ámbito clínico (Figura 3).

Algunos estudios, usando esta clasificación, han revelado que más del 80% de las personas con PC presentan anomalías en neuroimagen. Horber en 2020, sugirió que las lesiones en sustancia blanca eran las más frecuentes, con un 49%, seguidas de las lesiones en sustancia gris con un 21% y las malformaciones cerebrales con un 11% de prevalencia. Además, la lesión predominante en sustancia blanca se relacionó con la prematuridad, y las lesiones en sustancia gris con aquellos nacidos a término (Påhlman, Gillberg, y Himmelmann, 2022).

También se observó que los patrones de neuroimagen variaban según el tipo de PC:

- ❖ PC espástica: predominan lesiones en sustancia blanca.
 - PC espástica unilateral: 47% de lesiones en sustancia blanca
 - PC espástica bilateral: 58% de lesiones en sustancia blanca
- ❖ PC discinética: 38% de lesiones en sustancia gris
- ❖ PC atáxica: caracterizada por hallazgos normales (29%), malformaciones (28,5%), y lesiones cerebrales (19%) (Horber et al., 2023).

Aproximadamente el 20% de los casos de neuroimagen se clasificaban como patrones normales (Himmelmann et al., 2021). Aunque los estudios MRICS se habían enfocado principalmente en RM estructural, esta técnica manifiesta limitaciones para detectar alteraciones microestructurales. Por lo tanto, la aparición de técnicas de neuroimagen estructural (dMRI) y funcional (fMRI) ha facilitado el estudio clínico de estos casos, al tiempo que ha avanzado en la investigación de la conectividad cerebral y la organización de redes en la PC (Jacobs et al., 2023; Scheck et al., 2012).

Estudios de neuroimagen que utilizan estas técnicas añaden datos tan destacados como que la PC discinética está asociada con una conectividad reducida entre hemisferios, sobre todo entre áreas motoras y premotoras, el cerebelo y el área motora suplementaria paracentral, la ínsula anterior y la ínsula media (Qin et al., 2019). Por otro lado, en 2023 se encontró que la PC espástica se caracteriza por una baja

conectividad en áreas que están relacionadas con la motricidad: en áreas sensoriomotoras y premotoras, así como en áreas calcarinas. Sin embargo, en el mismo estudio se observó un aumento de la conectividad en la red por defecto (*default mode network*) (Jacobs et al., 2023). Finalmente, respecto a la PC atáxica en un estudio reciente no se encontró alteración en el 29% de la muestra, se evidenció un desarrollo cerebral alterado en el 28,5% y se hallaron lesiones cerebrales no especificadas en un 19%. Los mismos autores recomiendan realizar un estudio genético en este tipo de PC, ya que el 9% de los casos analizados presentaron síndromes genéticos (Horber et al., 2023).

6. Comorbilidades asociadas a la parálisis cerebral

Como se define anteriormente, la PC a menudo va acompañada de trastornos sensoriales, de la comunicación, epilepsia y del sistema musculoesquelético, así como de posibles rasgos neuropsicológicos relacionados con la cognición, la percepción y alteraciones conductuales (Rosenbaum et al., 2007). La comorbilidad con estos trastornos puede añadir gravedad a la propia PC y pueden tener un impacto importante en su participación social y calidad de vida (Delacy y Reid, 2016). Además, es relevante tener en cuenta que la prevalencia de los trastornos comórbidos está altamente asociada a la etiología y el tipo de PC en cada caso (Jonsson et al., 2019) por lo que es importante su comprensión y descripción:

6.1 Alteraciones sensoriales

Entre las diferentes alteraciones sensoriales que pueden darse en la PC, la visual se ha posicionado como la más prevalente, ya que más del 50% de las personas con PC la padecen. Un 52% presentan alteraciones refractivas, un 48% estrabismo, 11% nistagmo, y en el 10% de los casos se ha descrito ceguera (Dufresne et al., 2014; Heydarian et al., 2022; Novak et al., 2012). En segundo lugar, la hipoacusia es otra alteración descrita en personas con PC, con porcentajes que oscilan entre el 13% y el 39%. Aproximadamente 4% de las personas con PC manifiestan sordera. Más adelante

en esta tesis se mencionarán funciones cognitivas relacionadas con estas dificultades perceptivas que presentan algunas personas con PC.

6.2 Alteraciones de la comunicación

Las alteraciones de la comunicación en pacientes con PC pueden variar ampliamente según la gravedad y la ubicación de la lesión cerebral (Kristoffersson, et al., 2020). Es importante diferenciar entre habla y lenguaje, aunque son interdependientes para garantizar la comunicación. En este apartado se resumirán los hallazgos del habla, en cambio los aspectos cognitivos del lenguaje se mencionarán más adelante.

Las alteraciones del habla abarcan una serie de afecciones distintas, que incluyen trastornos de articulación y fonología, disartria y apraxia infantil del habla. Normalmente las alteraciones nombradas son las más prevalentes, oscilando entre el 61% y el 82% (Mei et al., 2020; Virella et al., 2016). Alrededor del 35% y el 49% de los casos de PC presentan un habla poco clara e incomprensible, respectivamente (Mei et al., 2016; Virella et al., 2016). La disartria, asociada con trastornos motores subyacentes, está presente aproximadamente en el 35% de los jóvenes con PC. Esta alteración puede afectar a múltiples aspectos de la producción del habla como respiración superficial e irregular, bajo tono de voz, limitación en la entonación y cambios de prosodia inesperados, hipernasalidad y alteraciones en la producción del lenguaje. Todos estos aspectos pueden jugar un papel clave en las actividades de la vida cotidiana y la calidad de vida de las personas con PC (Watson y Pennington, 2015).

6.3 Epilepsia

Recientes estudios indican que un notable porcentaje de personas con PC, específicamente entre 38% y 46,4%, también sufren de epilepsia (Pavone et al., 2020; Szpindel et al., 2022; Gong et al., 2023). Se cree que esta coincidencia se debe a factores de riesgo y causas comunes en ambas afecciones, como malformaciones cerebrales desde el nacimiento, hipoxia neonatal y leucomalacia periventricular (Wallace, 2001).

Resultados de un estudio reciente sugieren que, en comparación con personas con el único diagnóstico de PC, aproximadamente el 41% de los niños con PC y epilepsia presentan tetraplejia, mientras que solo el 10% de las personas con diplegia presentan también epilepsia. Además, se estima que hasta un 67% de los pacientes con PC y epilepsia también presentan limitaciones en el funcionamiento cognitivo, en comparación con el 30% de la población infantil con PC sin epilepsia (Szpindel et al., 2022).

Por último, es importante destacar que la coexistencia de la epilepsia aumenta significativamente la complejidad en la gestión de la PC, lo que conlleva una mayor necesidad de atención médica y servicios de salud en comparación con niños con PC que no presentan epilepsia (Szpindel et al., 2022).

6.4 Dolor

Además de las características inherentes a la definición de la PC, es crucial destacar la presencia del dolor como un aspecto relevante en esta población. El dolor en las personas con PC puede manifestarse de diversas formas e intensidades, siendo una cuestión de gran complejidad con múltiples posibles causas y manifestaciones (Ostojic et al., 2020).

Algunas personas con PC pueden experimentar dolor muscular debido a la espasticidad o rigidez, mientras que otros pueden padecerlo relacionado con problemas ortopédicos, tales como trastornos musculoesqueléticos. La falta de movimiento también puede contribuir al dolor en esta población. Se estima que aproximadamente entre el 30% y el 70% de las personas con PC padecen dolor, y su frecuencia e intensidad puede aumentar con la gravedad motora (Alriksson-Schmidt y Hägglund, 2016; Van Der Slot et al., 2012).

Cuando el dolor se vuelve crónico, puede tener un impacto significativo en la calidad de vida tanto de las personas con PC como de sus cuidadores. Entre los niños y niñas que experimentan dolor, alrededor del 60% destaca que éste interfiere en sus

actividades diarias (Eriksson et al., 2020). Por lo tanto, es fundamental tenerlo en cuenta durante la evaluación y abordarlo adecuadamente (Ostojic et al., 2020).

7. Neuropsicología en parálisis cerebral

Es relevante destacar que la definición de PC abarca no solo los aspectos motores, sino también las dimensiones comunicativas, cognitivas y conductuales, es decir, las características neuropsicológicas. A pesar de que durante años la investigación en PC ha estado predominantemente centrada en los aspectos motores, desde hace unos años ha surgido un creciente interés en comprender el perfil neuropsicológico de las personas que conviven con este trastorno (Fluss y Lizba, 2020).

El perfil neuropsicológico en la PC se manifiesta, de manera análoga a otros aspectos, de forma altamente heterogénea. Determinados procesos, tanto generales como específicos en dominios cognitivos, pueden verse comprometidos en personas con PC. Esta afectación puede ser atribuida tanto a la alteración primaria que subyace en la PC como a las limitaciones secundarias que surgen en relación con el entorno, particularmente durante las primeras etapas del desarrollo del sistema nervioso central (SCPE, 2007).

El enfoque desde la neuropsicología puede aportar una perspectiva valiosa para una mejor comprensión y adaptación de las intervenciones terapéuticas, a través de la evaluación no solo del funcionamiento cognitivo general, sino también de dominios cognitivos específicos. En efecto, la identificación temprana de alteraciones cognitivas durante el período escolar adquiere una gran importancia, dado que puede promover intervenciones que impacten sustancialmente en el desarrollo y bienestar (Graham et al., 2016).

7.1 Rendimiento cognitivo general

El rendimiento cognitivo general tiene un profundo impacto en el funcionamiento diario en personas con PC, razón por la cual su estudio ha suscitado gran interés. La “International Classification of Functioning, Disability and Health” (ICF) ha señalado que es un aspecto fundamental en la PC (Schiariti et al., 2015). Numerosos estudios

han evidenciado su impacto en el estado de salud, en el funcionamiento social, en la calidad de vida y en la participación en personas con PC (Beckung et al., 2008; Bottcher, 2010; Fauconnier et al., 2009; Østensjø et al., 2003; Voorman et al., 2010).

Existe una amplia variabilidad en las estimaciones sobre la prevalencia de personas con PC que presentan un CI inferior a 70 (Novak et al., 2012). En los países occidentales se informa de cifras del 30% al 40% (Andersen et al., 2008; Himmelmann et al., 2006; Sigurdardottir et al., 2008). La epilepsia, los niveles altos de gravedad motriz y las malformaciones cerebrales están asociados con un CI inferior a 70 (Sigurdardottir et al., 2008; Stadskleiv et al., 2018). Cabe destacar que las personas con PC también pueden alcanzar puntuaciones iguales o superiores a 120, indicando altas capacidades, hecho que también requiere un seguimiento adecuado (Stadskleiv et al., 2018; Laporta-hoyos et al., 2017).

Respecto a los hallazgos de neuroimagen, se ha relacionado las alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central, las lesiones corticales, lesiones subcorticales en el tálamo y los ganglios basales con limitaciones en el funcionamiento intelectual grave en la PC espástica (Riva et al., 2013). Adicionalmente, también se han identificado tractos de sustancia blanca, como las redes parieto-frontales y fronto-estriatales, en relación al funcionamiento cognitivo general en la PC discinética (Ballester-Plané et al., 2017). Para la mejor comprensión de las alteraciones en el rendimiento cognitivo general, es crucial considerar no solo la localización y la extensión de la lesión sino también su etiología. Cuando la causa es la disgenesia cerebral, se incrementan las probabilidades de alteraciones cognitivas (Kitai et al., 2016; Stadskleiv et al., 2018), lo que puede estar relacionado con la presencia de epilepsia. La actividad epileptiforme tiene una correlación negativa con el funcionamiento intelectual (Stadskleiv et al., 2018; Muter et al., 1997). Es importante mencionar que la prematuridad se asocia con la PC y riesgo de alteración cognitiva, pero en personas con PC la prematuridad no implica de manera categórica alteraciones cognitivas (Hemming et al., 2008). Globalmente, la falta de total coincidencia entre los hallazgos de neuroimagen o la etiología y la alteración del

rendimiento cognitivo general nos recuerda que las alteraciones cognitivas también se moderan a partir de la interacción con el entorno (Bottcher et al., 2010; Stadskleiv, 2020)

7.2 Rendimiento cognitivo específico

Además del rendimiento cognitivo general, se ha descrito el funcionamiento cognitivo específico (Straub y Obrzut, 2009). Conocer este funcionamiento específico, el relacionado con cada uno de los dominios cognitivos de una persona con PC, permite identificar puntos fuertes y puntos débiles (Påhlman et al., 2019). Se ha sugerido que el rendimiento cognitivo específico supone una mayor contribución en las actividades de la vida diaria y el bienestar de los pacientes que el funcionamiento cognitivo general (Diamond, 2020).

Una revisión narrativa publicada en 2020 realizó una propuesta de perfil cognitivo y académico según los hallazgos en la literatura en relación con las formas clínicas de la PC (Fluss y Lidzba, 2020). En ella se expone la prevalencia en la alteración del funcionamiento intelectual, en problemas de comunicación con dificultades en el lenguaje que se combinan con las ya mencionadas del habla (Geytenbeek, et al., 2015), el bajo rendimiento en funciones visuoespaciales, que se sumaran a las alteraciones sensoriales citadas (Ego et al., 2015). Cabe destacar que en los últimos años la alteración en Funciones Ejecutivas (FEs) ha suscitado un gran interés (Stadskleiv y Kahnsen, 2017). Sin embargo, en este contexto es relevante mencionar que un rendimiento cognitivo dentro de los límites de la normalidad se puede encontrar en todos los subtipos de PC y en todos los niveles de gravedad motriz, como se evidencia en los estudios de Stadskleiv y sus colaboradores (2017).

7.2.1 Lenguaje

Los problemas del habla y del lenguaje son comunes en todas las formas de PC, no solo en aquellos con discapacidad motora grave. Alrededor del 40% de los niños con PC tienen alteraciones cognitivas de diversas gravedades relacionadas con la comprensión del lenguaje, la expresión, uso del lenguaje, semántica y sintaxis

(Surman et al. 2009). Un bajo rendimiento cognitivo general puede predecir la afectación de la comprensión del lenguaje (Vos et al., 2014), algo que puede llevar a estas personas a adoptar una posición pasiva en los actos comunicativos (Pennington et al., 2001). Para explorar los anteriores aspectos es importante considerar cuidadosamente los métodos y herramientas empleados, evitando los sesgos motores o sensoriales que puede manifestar la propia patología. Considerando, de ser necesario el uso de sistemas alternativos y aumentativos de comunicación (SAAC) (Kristoffersson et al., 2020).

La alteración del lenguaje puede dificultar la participación cotidiana, tanto por las alteraciones en la producción como en la comprensión (Geytenbeek, et al., 2015; Pueyo, et al., 2003). Se ha observado que algunas familias que tienen dificultades para interpretar la comunicación de sus hijas/os, moldean las conversaciones en torno a señales que pueden entender. Esto puede incurrir en la limitación de la interacción y crea oportunidades restringidas para que las personas con PC desarrollen otras habilidades comunicativas, pudiendo incurrir en restricciones en su independencia (Clarke et al., 2011; Pennington y McConachie, 2001; Voorman et al., 2010). A pesar de lo expuesto, la mayoría de los niños con PC se desempeñan mejor en tareas verbales que en tareas no verbales (Fluss y Lidzba, 2020).

7.2.2 Funciones visoperceptivas y visoespaciales

La percepción visual, según Schneck (2013), es la capacidad de recibir, identificar, interpretar y procesar información visual. Esta función se ha dividido clásicamente en dos rutas principales: la ventral y la dorsal. La ruta ventral (occipito-temporal) es conocida como la "ruta del qué", procesando el reconocimiento de rostros, objetos y formas, aprovechando patrones, texturas y la visión del color. Por otro lado, la ruta dorsal (occipito-parietal) se conoce como la "ruta del dónde", ya que se encarga de la información visoespacial, coordinación visomotora y la orientación visual del movimiento, aspectos comúnmente agrupados bajo el término habilidades visoespaciales (Cloutman, 2013; Philip & Dutton, 2014). Las alteraciones en estas funciones son de las más comunes en personas con PC con una prevalencia

aproximada de entre el 40-50% (Ego et al., 2015). Hay mayor prevalencia en subtipos de PC espástica tanto bilateral como unilateral (Ego et al., 2015; Stiers et al., 2002). Ambas funciones, son fundamentales para el desarrollo diario y académico de los niños, teniendo en cuenta que son funciones necesarias en habilidades clave como la lectura y las matemáticas (Philip & Dutton, 2014), así como en la calidad de vida en personas con PC (Mitry et al., 2016).

7.2.3 Funciones ejecutivas

Las FEs desempeñan un papel esencial en la salud tanto mental como física. Estas funciones, tienen un impacto crítico en el desarrollo integral de la población pediátrica, influyendo significativamente en su funcionamiento diario y en su éxito académico (Anderson y Reidy, 2012). Las FEs tienen un alcance que abarca lo cognitivo, lo social y lo conductual (Diamond y Ling, 2016). Además, teniendo en cuenta que el desarrollo cognitivo está relacionado con la maduración de las estructuras neurales que las sustentan, es importante destacar que las FEs se desarrollan a lo largo de la infancia y la adolescencia, siendo las últimas en llegar a su rendimiento completo en la adultez temprana (Anderson y Reidy, 2012).

Las FEs se refieren a un término general que engloba un conjunto de habilidades cognitivas complejas que trabajan conjuntamente para dirigir la conducta mediante la toma de decisiones o la planificación de acciones para alcanzar objetivos.

Cabe destacar que algunos estudios apoyan que las FEs pueden llegar a ser más predictivas y clave del éxito académico, la salud física, la salud mental y el funcionamiento social que el propio CI o el estatus socioeconómico (Duckworth y Seligman, 2005; Moffitt et al., 2011). Hendry y sus colaboradores (2016) acuñaron el concepto de “conjunto de herramientas cognitivas del éxito” para referirse a las FEs.

Hasta el momento, se han desarrollado diferentes modelos teóricos explicativos referentes a las FEs (Anderson y Reidy., 2012; Chan et al., 2008; Diamond, 2013). En la presente tesis, se adopta el modelo de Diamond (2013) por su reconocimiento internacional y su planteamiento jerárquico como se evidencia en la figura 4.

En dicho modelo se considera que hay tres FEs básicas que constituyen una base fundamental para las FEs de alto rendimiento (Diamond, 2013): el control inhibitorio, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva.

El control inhibitorio implica el control atencional, el comportamiento, los pensamientos y/o las emociones para superar una fuerte predisposición interna o una atracción externa. Seguidamente, la memoria de trabajo se define como la capacidad de retener información por un corto periodo de tiempo y trabajar

mentalmente con ella. La flexibilidad cognitiva es la capacidad de cambiar perspectivas o enfoques ante un problema, así como para adaptarse a nuevas demandas, reglas o prioridades (Diamond, 2013). Las FEs de alto rendimiento se desarrollan a partir de estas FEs básicas permitiéndonos descubrir relaciones abstractas subyacentes en analogías, relacionadas tanto con el razonamiento lógico tanto inductivo como deductivo. Las FEs de alto rendimiento incluyen el razonamiento, la resolución de problemas y la planificación.

Las FEs se pueden diferenciar entre respuestas emocionales y cognitivas, por lo que los procesos que constituyen la FEs podrían dividirse en procesos ejecutivos fríos y

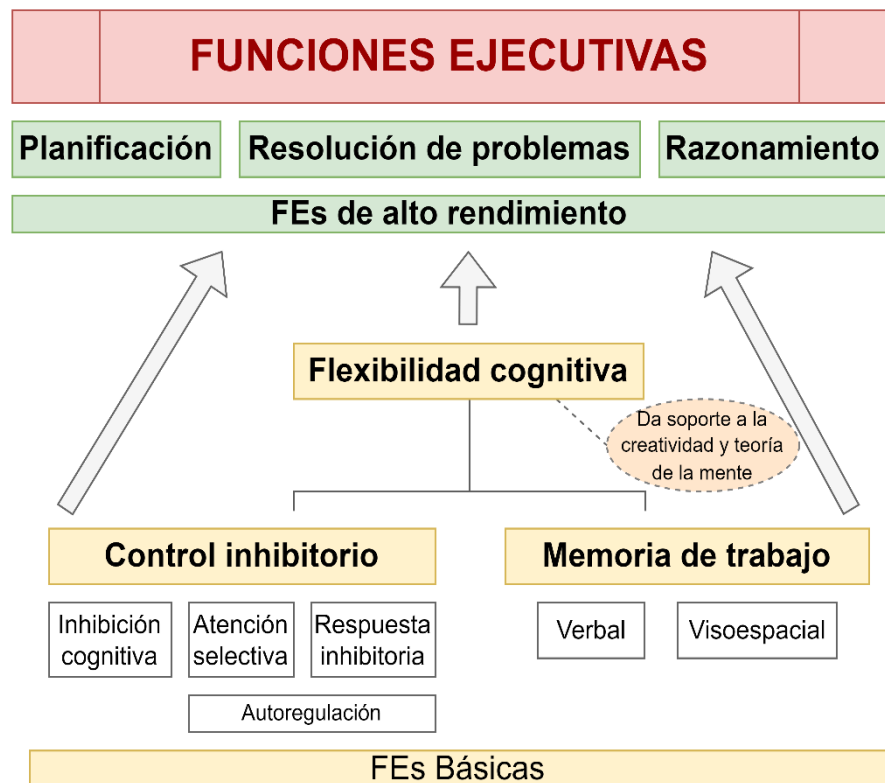


Figura 4. Esquema resumen de las funciones ejecutivas.

Esquema simplificado de Diamond (2013).

Abreviaciones: FEs = Funciones Ejecutivas.

calientes (Diamond, 2020; Zelazo y Carlson, 2012). Los procesos ejecutivos "fríos", conocidos como FEs *cold* se consideran puramente cognitivos y se activan durante problemas abstractos y descontextualizados, relacionados con situaciones emocionalmente neutras, siendo más predictivas del rendimiento académico (Brock et al., 2009). Los procesos ejecutivos "calientes", conocidos como FEs *hot* se refieren a aspectos afectivos de las FEs y se requieren cuando una situación tiene significado e implica la regulación de las emociones y la motivación. Por lo tanto, al estudiar las FEs, también es importante tener en cuenta los paradigmas de función ejecutiva *hot*, ya que tienen un componente afectivo, motivacional o de incentivo/recompensa, y están asociados con problemas de comportamiento (Conner et al., 2008; Kim et al., 2013).

En la corteza prefrontal, se han descrito tres circuitos comportamentalmente relevantes vinculados al funcionamiento ejecutivo y a los que se les han asociado roles distintos: el circuito dorsolateral, relacionado con procesos cognitivos; el circuito medial, vinculado a mecanismos motivacionales; y el circuito orbitofrontal, implicado en la inhibición y regulación de la impulsividad durante la conducta social (Alvarez y Emory, 2006).

A pesar de que históricamente se ha atribuido el desempeño de las FEs a los lóbulos frontales, se reconoce cada vez más la importancia de las conexiones de estas áreas con regiones posteriores y subcorticales (Anderson, 2008). Esto se debe a la amplia conectividad de la corteza frontal con otras estructuras cerebrales. Por lo tanto, no es inusual encontrar déficits en las FEs en niños con lesiones que no afectan al lóbulo frontal (Fuster, 2002). Es importante destacar que esta conectividad entre áreas, que sustenta el rendimiento de diferentes dominios de las FEs, sigue su desarrollo hasta la adultez (Tatcher, 1997; Goodman, 1997; Powell y Voeller, 2004; Weierink et al., 2013; McTeague et al., 2017).

En la misma línea, algunos estudios cuestionan la segregación clara de estos procesos (Coenen et al., 2017).

En un estudio realizado en 2022, se llegó a la conclusión de que tanto los estudios de lesiones como los modelos psicométricos respaldan la idea de que existen tantos

aspectos comunes como aspectos distintos entre los subdominios que conforman las FEs (Friedman y Robbins, 2022). Esto significa que algunos procesos ejecutivos comparten correlatos neurales, mientras que otros procesos se basan en circuitos diferentes. A pesar de esto, no se ha logrado establecer una asociación específica entre áreas cerebrales particulares y el desempeño en FEs en los estudios revisados (Weierink et al., 2013). Se considera que su implementación neural probablemente está distribuida en todo el cerebro, sugiriendo una red central llamada “red de múltiples demandas” (multiple-demand network) que contempla estructuras como el surco intraparietal, el surco frontal inferior, el córtex prefrontal dorsolateral, la ínsula anterior, área motora pre-suplementaria y la corteza cingulada anterior, además de otras regiones más específicas según las demandas de la tarea en cuestión (Miyake and Friedman, 2012; Camilleri et al., 2018). Los resultados de un estudio publicado en 2023 sugieren interacciones complejas entre varios factores y una falta general de especificidad de las redes neurobiológicamente relacionadas con las FEs (Heckner et al., 2023).

Funciones ejecutivas en parálisis cerebral

El bajo rendimiento en las FEs en PC se ha observado tanto en dominios de FEs básicas como en las FEs de orden superior (Fluss y Lizdba, 2020). Diversos estudios de personas que viven con PC sugieren que estas dificultades aparecen en la infancia temprana (Freire & Osório, 2020) y persisten en la edad adulta (Laporta-Hoyos et al., 2019; Pueyo et al., 2009). Se han descrito alteraciones en las tres FEs básicas en personas con PC: en control inhibitorio (Ahn et al., 2021; Bodimeade et al., 2013; Bottcher, 2010; Freire y Osório, 2020; Pahlman et al., 2021; Pirila et al., 2011; Stadskleiv et al., 2018), en memoria de trabajo (Di Lieto et al., 2017; Freire y Osório, 2020; Gagliardi et al., 2011) y flexibilidad cognitiva (Bodimeade et al., 2013; Freire y Osório, 2020). Así como en FEs de alto rendimiento, como la planificación (Bodimeade et al., 2013) y el razonamiento (Stadskleiv et al., 2018).

Las metodologías de evaluación utilizadas para identificar estas dificultades en las personas con PC han sido variadas, incluyendo pruebas de rendimiento cognitivo (Ahn

et al., 2021; Bodimeade et al., 2013; Bottcher, 2010; Di Lieto et al., 2017; Freire y Osório, 2020; Gagliardi et al., 2011; Pirila et al., 2011; Stadskleiv et al., 2018), y escalas de evaluación del funcionamiento global de las FEs (Ahn et al., 2021; Di Lieto et al., 2017; Pahlman et al., 2021; Stadskleiv et al., 2018). Algunos estudios sugieren que una combinación de ambas metodologías puede ser necesaria para realizar un diagnóstico clínico preciso en trastornos neurológicos y/o psiquiátricos (Anderson y Reidly, 2012; McAuley et al., 2010; Miranda et al., 2017). Es posible que algunos de estos dominios de FEs sean multidimensionales, incluyendo una serie de procesos subyacentes relacionados pero diferenciados, lo que justificaría la necesidad de emplear diversas herramientas para explorar los diferentes aspectos de las FEs (Friedman y Robbin, 2021).

Es importante destacar que las FEs juegan un rol esencial en la gestión del comportamiento, las competencias sociales y la realización de tareas cotidianas en individuos con PC. Estas capacidades son clave para sostener grados apropiados de excitación emocional, motivación y cognición, lo cual es vital para el manejo de situaciones sociales y el control de las emociones. (Eisenberg et al., 2007; Liew, 2012; Belmonte-Darraz et al., 2021; Caillies et al., 2012; Li et al., 2014). Además, ejercen un impacto directo en la calidad de vida de estos individuos (Laporta-Hoyos et al., 2017). Un bajo funcionamiento ejecutivo puede interferir en otras áreas, lo que puede resultar en un desarrollo social más lento y problemas de comportamiento en individuos con PC (Gosling et al., 2013; Bottcher, 2010). Una correcta exploración de estas funciones, pueden resultar más explicativas que la obtención del rendimiento cognitivo general de los niños con PC.

7.2.4 Cognición social

Los psicólogos del desarrollo han mantenido un largo interés en la asociación entre las FEs y la cognición social (CS), en gran parte debido a su aparente desarrollo conjunto (Wade et al., 2018). Estudios observacionales revelan que las FEs y la CS se relacionan con el desarrollo de la conducta durante el período escolar (Carlson, Moses y Breton, 2002; Hughes, 1998).

Tanto las FEs como la CS continúan madurando después de su emergencia inicial, un proceso que comienza en edades tempranas y culmina en la adultez (García y Scherf, 2015; Davidson et al., 2006). Sin embargo, la naturaleza precisa de esta relación sigue siendo en gran medida esquivada (Wade et al., 2018). Para profundizar en este debate es necesario presentar la CS y sus componentes.

La CS ciertamente no es un término nuevo, ni que haya surgido en los últimos años. La investigación en el campo empezó sobre los años 70 centrándose en las teorías de atribución (Fiske y Taylor, 2013). Sin embargo, el término ha adquirido mayor importancia en los últimos años debido al estudio de los procesos sociocognitivos y sus bases neurales, impulsando así nuevas definiciones (Beauchamp, 2017). Las bases neurológicas involucradas en los anteriores procesos reciben el nombre de “el cerebro social” (Adolph, 2001). Las regiones más relevantes implicadas incluyen la amígdala, la corteza orbitofrontal, el surco temporal superior, la unión temporoparietal, el polo temporal y la ínsula (Kennedy y Adolph, 2012; McCormick et al., 2018).

La mayoría del comportamiento humano implica interacción social, algo que se inicia de manera temprana mediante manifestaciones conductuales como la primera sonrisa (Murray et al., 2016), la imitación (Meltzoff y Moore, 1989), la sincronía entre padres e hijos (Feldman, 2007), el intercambio de turnos interaccionales (Bourvis et al., 2018) y la atención conjunta (Kristen et al., 2011), entre otras. Los estímulos sociales requieren que los individuos adquieran y perfeccionen una amplia gama de habilidades a lo largo del neurodesarrollo. Habilidades que permitan percibir, reconocer, procesar, interpretar y responder a señales sociales a menudo sutiles, múltiples, contradictorias y cambiantes (Beaudoin y Beauchamp, 2020). Por lo tanto, la interacción social depende del buen rendimiento de todas las funciones cognitivas centrales, como son las FEs, la memoria, el lenguaje y la percepción, juntamente con dominios específicos como la CS. La CS es un término general que se describe como:

“La habilidad para reconocer, manipular y comportarse en relación con la información socialmente relevante. Estas funciones requieren sistemas neuronales que procesen la percepción de señales sociales y que conecten tal percepción con la motivación, la emoción y el comportamiento adaptativo (Adolph., 2001)”.

Este término contempla desde habilidades más básicas, como el procesamiento facial y la atención conjunta, así como habilidades más complejas, como la teoría de la mente (ToM), el razonamiento moral y la toma de decisiones sociales (Kilford et al., 2016). Las habilidades principales que interactúan entre sí en la CS son (Beaudoin y Beauchamp, 2020; Figura 5):

- 1- **Procesamiento facial:** es la capacidad de procesar estímulos faciales a nivel visual, como la habilidad para distinguir caras de otros estímulos, discriminar entre diferentes personas y la capacidad para procesar miradas (Itier y Batty, 2009; Scherf y Scott, 2012; Simion y Giorgio, 2015).
- 2- **Procesamiento de expresiones faciales:** es la habilidad para detectar, prestar atención y reconocer información relevante para la afectividad a través del procesamiento facial (García y Scherf, 2015).
- 3- **Atención conjunta:** es la capacidad para coordinar la atención propia con la de otra persona, resultando en compartir un punto de referencia común (Peter, 2018).
- 4- **Teoría de la mente (ToM):** es la habilidad para comprender la perspectiva de otra persona e inferir estados mentales propios y ajenos, incluyendo estados afectivos y cognitivos. Se puede subdividir en ToM de primer orden, como la capacidad de inferir esos estados mentales en otro; y ToM de segundo orden, que contempla la inferencia del estado mental de otra persona sobre el estado mental de un tercero (Carlson et al., 2013; Slaughter, 2015).
- 5- **Empatía:** es el proceso por el cual los individuos comparten un estado emocional con otro mientras son conscientes de que este estado emocional es más apropiado para la situación del otro que para la suya. Los precursores y componentes incluyen el contagio afectivo, proceso que conlleva adoptar un

estado mental parecido al otro por la exposición a la emoción de otra persona (Tousignant et al., 2017).

- 6- **Procesamiento moral:** es la habilidad para razonar y/o tomar decisiones sobre los comportamientos propios y de los demás en términos de lo correcto o incorrecto. Incluye el juicio moral, el razonamiento moral y la toma de decisiones morales (Garrigan et al., 2016).

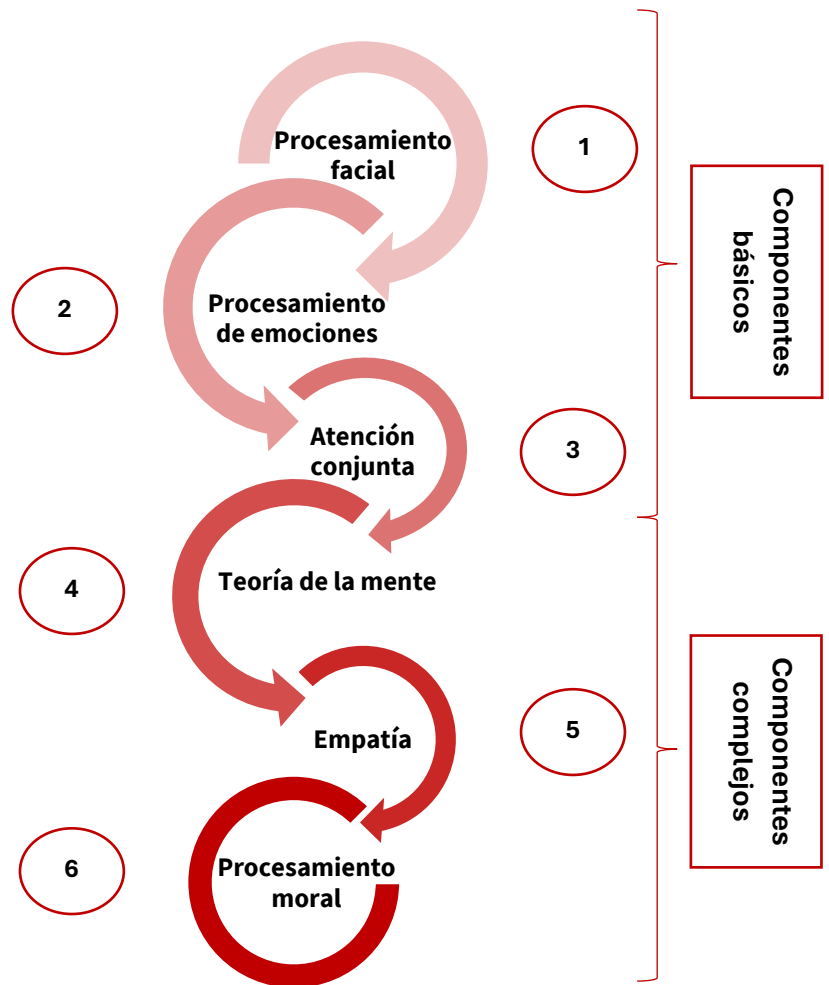


Figura 5. Componentes de la cognición social.

Beaudoin (2020) sugiere que la CS completa emerge como resultado de una cascada en el desarrollo. Concretamente, indica que la adquisición de habilidades básicas sienta las bases para el desarrollo de las más complejas. Los bebés de 2 a 12 meses de edad comienzan a desarrollar la atención conjunta, lo que les permite responder a las demandas de su entorno, mientras que los bebés de 9 a 12 meses muestran preferencia por estímulos faciales, lo que les permite empezar a discriminar entre expresiones faciales básicas (Happé y Frith, 2014; Peter, 2018). Asimismo, la estimulación de la atención conjunta es un requisito para la aparición de la ToM en los años preescolares (Derksen et al., 2018). A su vez, el procesamiento de las emociones, junto con la ToM, forma parte del proceso de CS necesario para poder desarrollar y respaldar la empatía (Bird y Viding, 2014). Finalmente, los componentes más

complejos de la CS, como la ToM y la empatía, son los que contribuyen a los procesos morales y la toma de decisiones sociales (Garrigan et al., 2016).

Una vez planteados los componentes de la CS se puede proseguir con el debate de la relación entre la CS y las FEs. Así es que a medida que niños y adultos desarrollan su reconocimiento emocional (RE) y su comprensión, también adquieren la capacidad de inhibir sus reacciones emocionales, lo que implica el ejercicio de habilidades como el control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva (Herba y Philips, 2004).

Además, se ha observado que las FEs alrededor de los dos años predicen la comprensión posterior de la ToM (Carlson et al., 2004; Carlson et al., 2015; Derksen et al., 2018). Esta asociación se ha propuesto basándose en un marco teórico que considera que las FEs son un precursor del desarrollo de la ToM, permitiendo a las personas procesar y reflexionar sobre los estados mentales propios y ajenos (Devine y Hughes, 2014). La comprensión de la ToM exige que las personas mantengan información en su memoria de trabajo mientras procesan nueva información, supriman su propio conocimiento para considerar el de los demás (control inhibitorio) y cambien entre su propio conocimiento y lo que el otro podría estar pensando (flexibilidad cognitiva; Diamond, 2013).

Es importante señalar que la literatura no ha llegado a un consenso claro sobre cuál de las FEs es más predictiva del rendimiento en la ToM (Austin, Groppe y Elsner, 2014; Devine et al., 2016; Wilson et al., 2018). Además, a lo largo del desarrollo durante la niñez intermedia y la adolescencia, se observan influencias bidireccionales entre las FEs y la ToM, lo que significa que los avances en uno de estos dominios contribuyen al desarrollo del otro (Austin et al., 2014). Este fenómeno se ve respaldado por la conectividad funcional que se ha identificado entre regiones temporo-parietales y temporo-límbicas y regiones frontales mediales (McCormick et al., 2018).

Estudios previos en personas con PC han informado de asociaciones entre habilidades de ToM y FEs básicas, como la memoria de trabajo y el control inhibitorio (Caillies et al., 2012; Li et al., 2014). Sin embargo, no se ha investigado la relación entre componentes básicos de la CS, como el RE, y estos dominios centrales de las FEs en

personas con PC o en otras poblaciones. Además, hasta la fecha, no se han estudiado las relaciones entre la CS, incluyendo los dominios de RE y ToM, y las FEs de orden superior en personas con PC.

En resumen, la relación intrincada entre la CS y las FEs a lo largo del desarrollo humano es un tema de gran interés para la psicología del desarrollo y la neuropsicología. Estudios han destacado cómo estas habilidades se desarrollan de manera conjunta desde una edad temprana y continúan madurando hasta la adultez.

Cognición social en parálisis cerebral

Existen algunos estudios que han evaluado el funcionamiento de la CS en personas con PC. Los estudios que han explorado los dominios básicos de la CS, como el RE (Butti et al., 2019; Belmonte-Darraz et al., 2021; Ben Itzhak et al., 2019) sugieren que el rendimiento es inferior en personas con PC que en aquellas con un desarrollo normativo. De la misma manera, otro conjunto de estudios centrados en dominios complejos de la CS como la ToM, encuentran un peor rendimiento en personas con PC que en personas sin PC (Adegboye et al., 2017; Dahlgren et al 2010; Falkman, Sandberg, & Hjelmquist, 2005; Butti et al., 2019; Cailies et al., 2012; Sandberg and S. Dahlgren, 2012; Li et al., 2014). Se ha sugerido que estas dificultades en los niños y adolescentes con PC pueden estar relacionadas con su deterioro social e incidir en su calidad de vida (Adegboye et al., 2017). La influencia de la CS en la calidad de vida en PC también se respalda en la relación de habilidades de CS como la ToM y las FEs (Caillies et al., 2012; Li et al., 2014), dado que se ha demostrado que el funcionamiento ejecutivo también influencia la calidad de vida de las personas con PC (Laporta-Hoyos et al., 2017; Blasco et al., 2023). Además, este planteamiento coincide con los hallazgos de estudios que han explorado la influencia de las FEs en el desarrollo de la CS y en la calidad de vida en poblaciones pediátricas con trastornos del neurodesarrollo comórbidos con la PC (Demetriou et al., 2018; Kouklari et al., 2019; Pellicano et al., 2006; Cristofani et al., 2020; Pineda-Alhucema et al., 2018; Singh et al., 2021).

8. Intervención cognitiva

Dada la relevancia de los déficits mencionados y su impacto en la participación social y la calidad de vida de los niños con PC, es evidente la necesidad de desarrollar intervenciones específicas (Blasco et al., 2023; Adegboye et al., 2017). El proceso de intervención neuropsicológica infantil abarca cualquier estrategia que tenga como objetivo permitir a los niños, y sus cuidadores, reducir los déficits cognitivos, conductuales y emocionales, manejar estas dificultades y reducir su impacto en la vida cotidiana, académica y social (Wilson et al., 2009; Enseñat et al., 2011). En este contexto, exploraremos algunos puntos de la evolución histórica de las intervenciones cognitivas más allá de su aplicación específica en población con PC. A pesar de que la estimulación o intervenciones cognitivas en neuropsicología han evolucionado con el tiempo, no hay una única intervención que se pueda identificar como la primera, sino que ha habido una progresión de enfoques y técnicas a lo largo de los años.

En la antigua Grecia, pensadores como Platón y Aristóteles ya destacaban la importancia de la salud mental en relación con el bienestar general. En "La República", Platón abogaba por una educación holística que cultivara tanto el cuerpo como la mente, mientras que Aristóteles, en sus reflexiones sobre psicología y ética, enfatizaba el valor intrínseco de las actividades mentales para alcanzar la felicidad y el pleno bienestar ("Ética a Nicómaco"). Durante el Renacimiento, se acuñó el término "homo universalis" para describir a individuos polifacéticos como Leonardo da Vinci, quienes encarnaban la aspiración de dominar diversas disciplinas. Este ideal implicaba una constante estimulación y enriquecimiento cognitivo, subrayando la relevancia de un desarrollo intelectual diversificado.

Avanzando al siglo XIX, Dorothea Dix es conocida por su destacado trabajo en el campo de la salud mental y la reforma del sistema de atención a personas con enfermedades mentales en los Estados Unidos en el siglo XIX. Su defensa de la mejora de las condiciones de vida y la atención de las personas con enfermedades mentales contribuyó a importantes cambios en la atención psiquiátrica en esa época, algo que marcó un antes y un después en la conceptualización terapéutica de la salud mental.

Más adelante, en el siglo XX, Jean Piaget formuló su influyente teoría del desarrollo cognitivo, argumentando que los niños atraviesan etapas de desarrollo distintas y proponiendo que una estimulación adecuada puede facilitar la transición entre estas etapas (Piaget y Inhelder, 2016). Durante años se avanzó principalmente en intervenciones dirigidas a la vejez. En la década de los años 30, el Dr. James Folsom desarrolló la terapia de orientación a la realidad, una de las primeras intervenciones cognitivas que conocemos en el campo de la demencia. La terapia busca proporcionar información actualizada y orientación para reducir la confusión que pueden experimentar personas con enfermedades neurodegenerativas (Taulbee y Folsom, 1966; Folsom, 1967).

Todavía en el campo de la demencia, y durante la década de los 60-70, Robert Butler acuñó el término *reminiscencia* en el contexto de las intervenciones. Se basa en la idea de que recordar eventos pasados y conversar sobre ellos puede ser una forma efectiva de promover la conexión social y emocional, así como mejorar la calidad de vida en la vejez (Butler, 1963). El trabajo de Robert Butler y otros investigadores en el campo de la gerontología ha sido fundamental para su desarrollo y aplicación en la práctica clínica.

Paralelamente encontramos a Margaret Kennard que, en 1936, introdujo el concepto de “*plasticidad cerebral*” en un modelo animal. Su trabajo no se reconoció hasta los años 70, cuando se denominó “*Principio de Kennard*”, el cual se basa en que cuanto más joven es un organismo mayor y más rápida es su recuperación tras una lesión cerebral (Elliot, 2020). Posteriormente, Marian Diamond, considerada una de las fundadoras de la neurociencia moderna, llevó a cabo estudios pioneros en cerebros humanos. Entre los cerebros que estudió, estuvo el de Albert Einstein, descubriendo que individuos con vidas mentalmente activas presentaban una mayor densidad de dendritas en sus neuronas, lo que se traduce en una mejor conectividad y capacidad cognitiva (Diamond, 2001).

Paralelamente, Michael Merzenich, identificó el “*Periodo Crítico*” de plasticidad cerebral en la infancia. Este periodo es una fase de desarrollo donde el cerebro

muestra una mayor sensibilidad a ciertos estímulos ambientales y experiencias de aprendizaje. Es durante este tiempo que el cerebro es especialmente plástico y capaz de formar nuevas conexiones con relativa facilidad, esto hace que sea un momento ideal para intervenir en el caso de alteraciones en el desarrollo (Merzenich, 2012). Dado que las FEs tienen una ventana de maduración tan amplia, las intervenciones dirigidas a estas funciones pueden ser particularmente efectivas. Permitiendo la evolución de los niños respecto a estas habilidades de una manera más robusta, algo que puede ser clave para el éxito académico, social y emocional a largo plazo (Ferguson et al., 2021).

Es imposible hacer un repaso de puntos clave en la historia de la intervención neuropsicológica sin contemplar el trabajo de Alexander Luria durante el siglo XX. Como neurocientífico jugó un papel crucial en el desarrollo temprano de la neuropsicología, sus trabajos ayudaron a establecer las bases para la comprensión moderna del cerebro y sus funciones, además de innovar en intervenciones en pacientes con daño cerebral (Mikadze et al., 2019).

Siguiendo el legado de Luria, Anne Lise Christensen, neuropsicóloga danesa, llevó las intervenciones neuropsicológicas a un nuevo nivel en términos de aplicación y práctica clínica en Europa. Christensen se centró en la implementación de programas de rehabilitación basados en la evidencia, adaptándolos a las necesidades individuales de los pacientes con lesiones cerebrales (Christensen y Uzzell, 1994). Su enfoque en un tratamiento personalizado y basado en la evidencia refleja los principios establecidos en los estudios de Luria. Christensen ha sido una figura clave en la difusión y aplicación de las teorías de Luria en Europa, y su trabajo en la rehabilitación neuropsicológica ha sido reconocido a nivel internacional.

En las últimas décadas, ha habido un avance significativo en el desarrollo de programas de rehabilitación neuropsicológica más estructurados y respaldados por evidencia científica. Estos programas están diseñados meticulosamente para abordar las deficiencias cognitivas específicas que enfrentan las personas que han experimentado lesiones cerebrales traumáticas, accidentes cerebrovasculares o que

padecen otras afecciones neurológicas. De hecho, un campo que ha tomado especial relevancia es el de las intervenciones computarizadas que veremos a continuación, y objeto principal de interés de la presente tesis.

8.1 Intervención cognitiva computarizada

La mayoría de las intervenciones propuestas en el campo de la rehabilitación cognitiva requieren que los participantes se desplacen para recibir tratamiento, algo que habitualmente se pasa por alto y que puede disminuir su adherencia y eficacia, sobre todo en individuos con alteraciones motrices y otras comorbilidades médicas. Esta situación ha impulsado el uso de aplicaciones de intervención cognitiva o programas de intervención computarizados, como Lumosity, Peak, NeuroPersonalTrainer, CogniFit o NeuronUp. Estas aplicaciones ofrecen ejercicios diseñados para mejorar áreas específicas como la memoria, la atención y la resolución de problemas (Hardy, et al., 2015). Además, el avance en tecnologías como la resonancia magnética funcional (RMf) y la tomografía por emisión de positrones (PET) ha permitido una mejor observación y comprensión del impacto de estas intervenciones cognitivas en la estructura y funcionamiento cerebral (Raichle, 2010).

Estas intervenciones se pueden brindar a través de ordenadores o tabletas utilizando procedimientos adaptativos, mediante los cuales la dificultad de las tareas de capacitación aumenta automáticamente a lo largo de las sesiones para desafiar continuamente al paciente en los límites de su competencia (Diamond, 2013). Se ha demostrado en estudios de neuroimagen que esto es necesario para mantener los cambios neuronales (Lewis et al., 2009).

En este contexto, intervenciones alternativas en FEs, como programas computarizados o videojuegos, están emergiendo como una modalidad popular para aumentar la motivación de los participantes y con ella su adherencia (Simons et al., 2016). Algunos autores sugieren que la intervención cognitiva computarizada en el hogar tiene el potencial de proporcionar terapias novedosas, atractivas e intensivas a los niños que podrían mejorar el rendimiento de las FEs y la participación en actividades más complejas, así como su calidad de vida (Colver, 2015; Gosling, 2017).

Las intervenciones en FEs mediante programas computarizados han demostrado mejoras en el rendimiento de componentes básicos de las FEs como el control inhibitorio (Conklin, et al., 2015; Conklin, et al., 2017; Cortese et al., 2015; Rapport et al., 2013; Wade et al., 2018), la memoria de trabajo (Conklin, et al., 2015; Conklin, et al., 2017; Cortese et al., 2015; Eve, et al., 2016; Rapport et al., 2013; Wade et al., 2018) y la flexibilidad cognitiva (Wade et al., 2018). Así como en componentes de FEs de alto rendimiento (Wade et al., 2018) y en actividades de la vida diaria (Wade et al., 2018). Cabe destacar, que en la serie de estudios realizados por Conklin en 2015 y 2017, se vieron mejoras en control inhibitorio, y memoria de trabajo al acabar la intervención y seis meses después de haberla realizado, sugiriendo el mantenimiento de estos cambios a largo plazo. Además, también se han encontrado resultados relacionados con la transferencia a otras funciones como la memoria (Wade et al., 2018), la velocidad de procesamiento (Conklin, et al., 2015; Conklin, et al., 2017; Wade et al., 2018) y las funciones visoespaciales (Wade et al., 2018) en poblaciones pediátricas con Trastorno con Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), daño cerebral, isquemia arterial y cáncer.

Es relevante destacar que una meta-revisión que abarcó 21 revisiones y analizó los hallazgos de intervenciones digitales en niños y jóvenes con problemas de salud mental, como depresión, ansiedad, psicosis, trastornos alimentarios y de estrés postraumático, TDAH y Trastorno del Espectro del Autismo (TEA), sugirió que los resultados respaldan la eficacia de este tipo de intervenciones (Hollis et al., 2016). Resultados similares se han encontrado en adultos después de intervenciones computarizadas (Best et al., 2019; Damholdt et al., 2016; Davis et al., 2010; De Giglio et al., 2015; Eggenberger et al., 2016; McBride et al., 2017).

Finalmente, la evidencia de una fuerte correlación entre el desarrollo temprano de las FEs y el posterior bienestar y éxito en la vida ha impulsado la implementación de intervenciones personalizadas en FEs (Moffit et al., 2011). Estas intervenciones, sobre todo en poblaciones vulnerables, se han implementado con el objetivo de optimizar

el desarrollo de las FEs desde etapas tempranas (Ganesan et al., 2022; Horowitz et al., 2023).

Intervenciones computarizadas en parálisis cerebral

Hasta la fecha, la investigación en PC se ha enfocado principalmente en intervenciones médicas y relacionadas con el movimiento (Novak et al., 2012). Hoy en día existe la necesidad de incrementar las intervenciones relacionadas con el funcionamiento cognitivo, y especialmente en relación con las FEs e incluso la CS, cuyo desarrollo es crucial para su participación social y la calidad de vida (Bottcher et al., 2010; Burgess et al., 2023; Laporta-Hoyos et al., 2019; Ko et al., 2011). Esta realidad subraya la necesidad de intervenciones específicas y adaptadas para estos niños (Blasco et al., 2023), donde la tecnología, en particular las intervenciones cognitivas computarizadas pueden desempeñar un papel esencial, adaptándose a sus necesidades individuales y facilitando su accesibilidad al tratamiento.

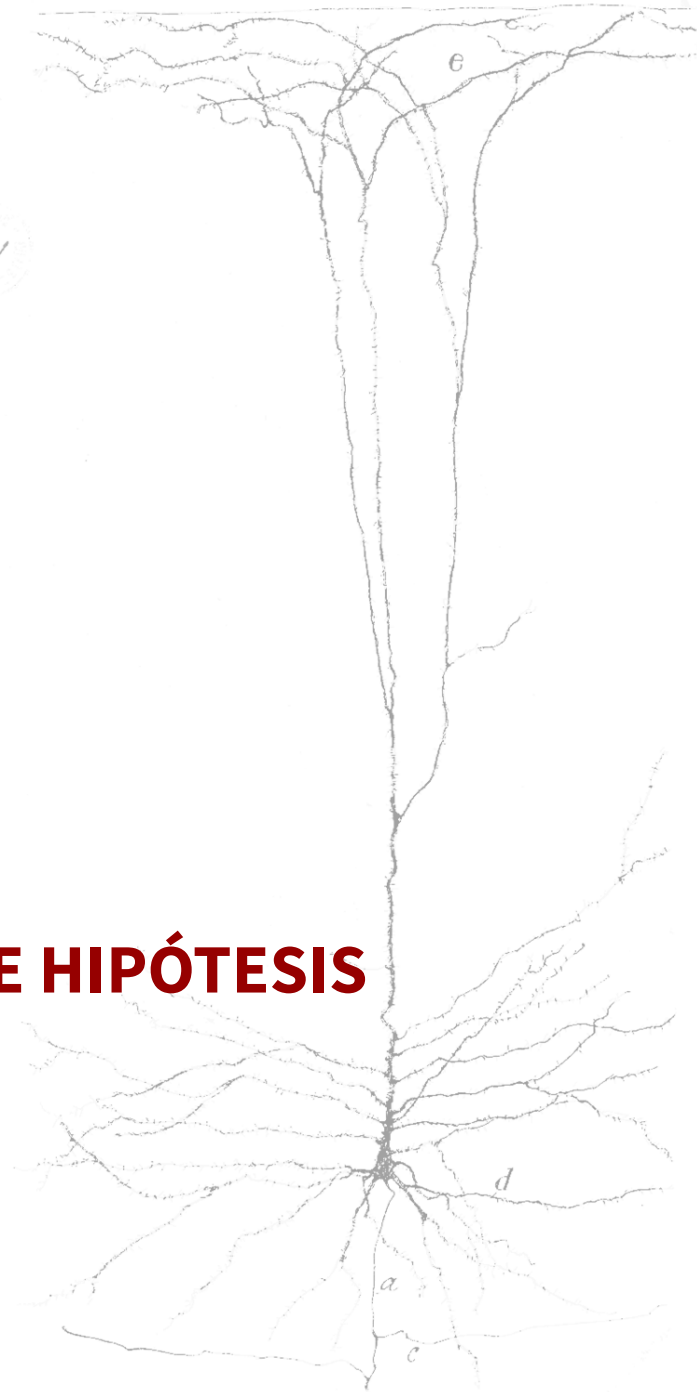
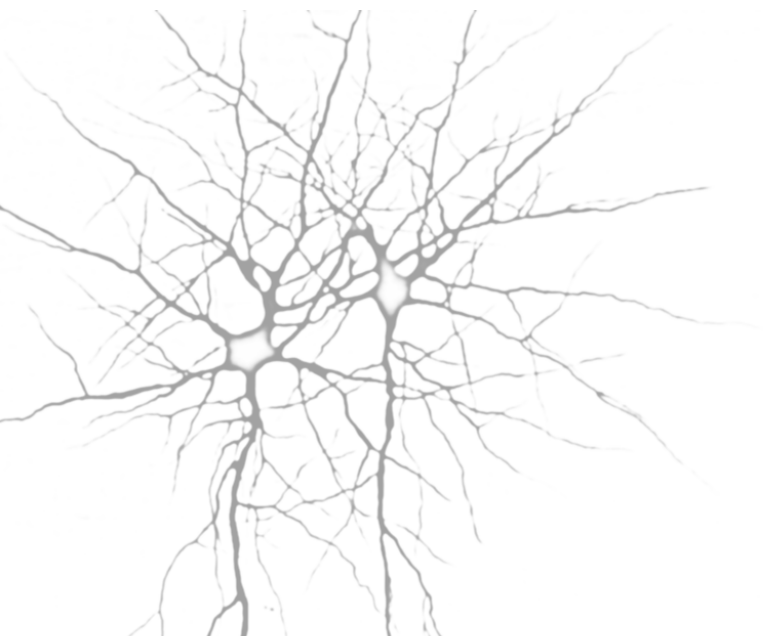
Hasta el momento, ya se ha intentado demostrar que las intervenciones físicas realizadas a niños con PC pueden tener un efecto de transferencia a mejoras en funciones cognitivas como las FEs. Piovesana y sus colaboradores (2015), han explorado el efecto de transferencia de programas de entrenamiento computarizado en casa enfocados en mejorar las habilidades motoras en niños con PC, sin poder demostrar una mejora significativa en las FEs. Investigaciones adicionales han hallado cambios en las funciones visoperceptivas después de un entrenamiento motor computarizado (Bilde et al., 2011; Boyd et al., 2013) aunque incluso para estas funciones existe una notable falta de estudios a largo plazo. Boyd y sus colaboradores (2013) son uno de los pocos grupos que ha medido cambios a largo plazo en la función visoperceptiva en niños con PC.

En lo referente a las intervenciones cognitivas, se han realizado algunos ensayos controlados aleatorizados (ECA) en el hogar en niños con CP centrados en un solo dominio de FEs, como la memoria de trabajo utilizando el sistema Cogmed (Løhaugen et al., 2014) y el control inhibitorio utilizando el programa MiYoga (Mak et al., 2018). A pesar de ello, para plantearse el entrenamiento en FEs cabe tener presente que

estudios previos en otras poblaciones indican que entrenar más de un dominio de FEs permite la transferencia de mejoras a otras funciones cognitivas o síntomas clínicos (Cortese et al., 2015; Hardly et al., 2015; Bombonato et al., 2023). Por esta razón, las intervenciones computarizadas de FEs deben considerar todos los componentes de la FEs y sus trayectorias de desarrollo (Hardly et al., 2015).

Además, es importante no perder de vista la relación de las FEs con la CS en las intervenciones que se realicen en PC, dada la influencia de ambas funciones en la participación social y comunitaria en esta población (Burgess et al., 2023; Blasco et al., 2023; Laporta-Hoyos et al., 2019). El reciente metaanálisis de Bombonato y colaboradores (2023) sugiere que las intervenciones en FEs en trastornos del neurodesarrollo pueden tener efectos positivos en el funcionamiento social. En otras poblaciones como el TEA se ha demostrado la mejora en CS de intervenciones computarizadas (Golan et al., 2010; Hopkins et al., 2011; La Cava et al., 2010; Williams et al., 2012). En PC, aún falta explorar el impacto de las intervenciones computarizadas en FEs en componentes de la CS (Blasco et al., 2023).

9. OBJETIVOS E HIPÓTESIS



La PC conlleva desafíos significativos tanto para quienes la padecen como para sus cuidadores. Teniendo en cuenta la afectación motora, la introducción de esta tesis proporciona una panorámica de los diversos perfiles de afectación que pueden surgir en personas que viven con PC. Se han destacado las afectaciones en FEs y CS, las cuales ejercen un impacto considerable en la cotidianidad y, consecuentemente, en la calidad de vida de las personas con PC. No obstante, la investigación en torno a la efectividad de intervenciones dirigidas a mejorar estos dominios cognitivos en la PC es aún escasa, resaltando la urgencia de una mayor indagación y análisis, especialmente en cuanto a sus efectos a largo plazo. A pesar de que en otras poblaciones pediátricas se han evidenciado beneficios significativos de intervenciones en la mejora de la CS, dichas intervenciones no han sido estudiadas en niños con PC. Por tanto, esta tesis tiene como objetivo general optimizar y evaluar la efectividad de una intervención en FEs para niños con PC. Los objetivos específicos del estudio se detallarán a continuación:

❖ **Objetivos Específicos:**

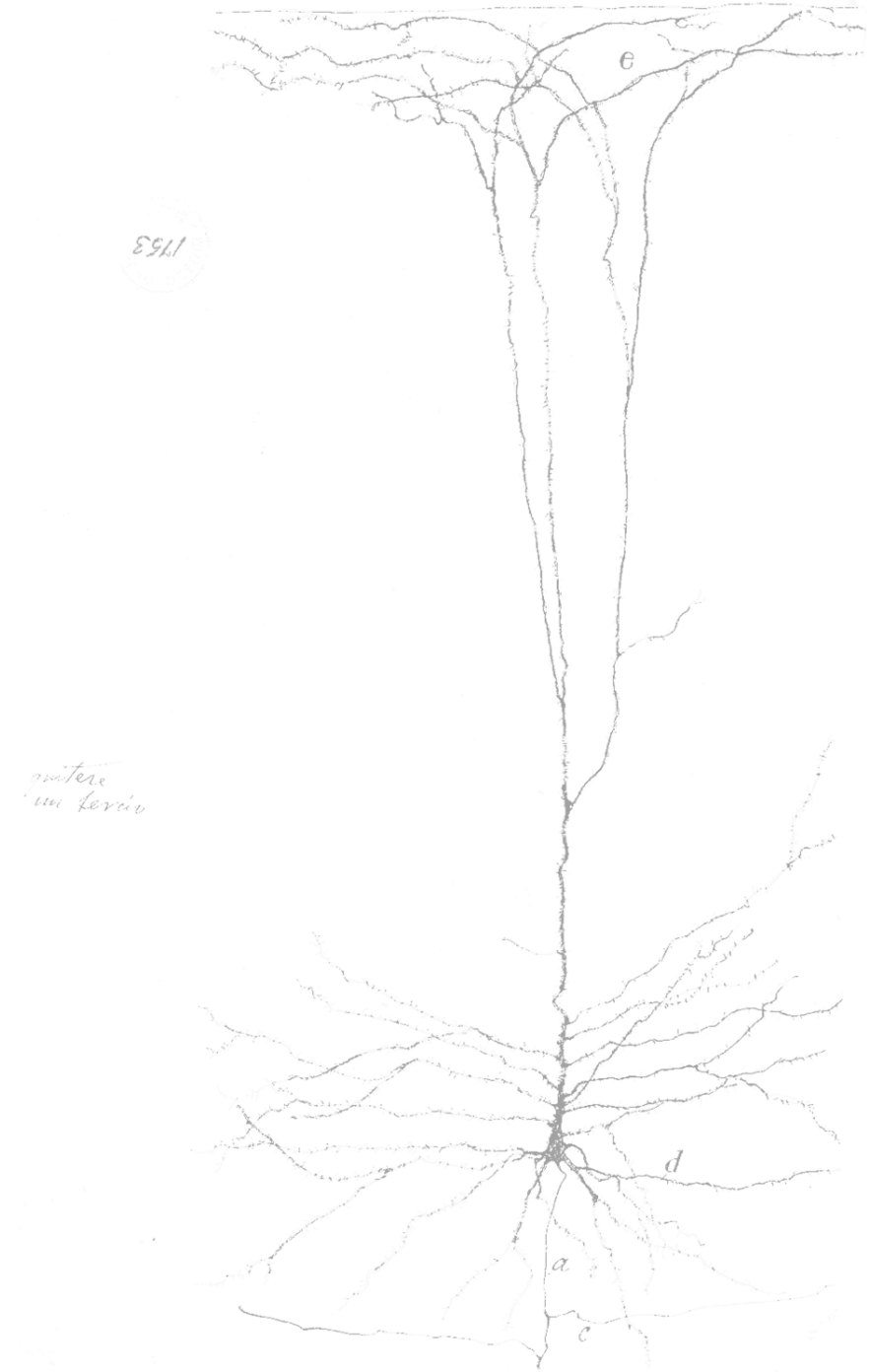
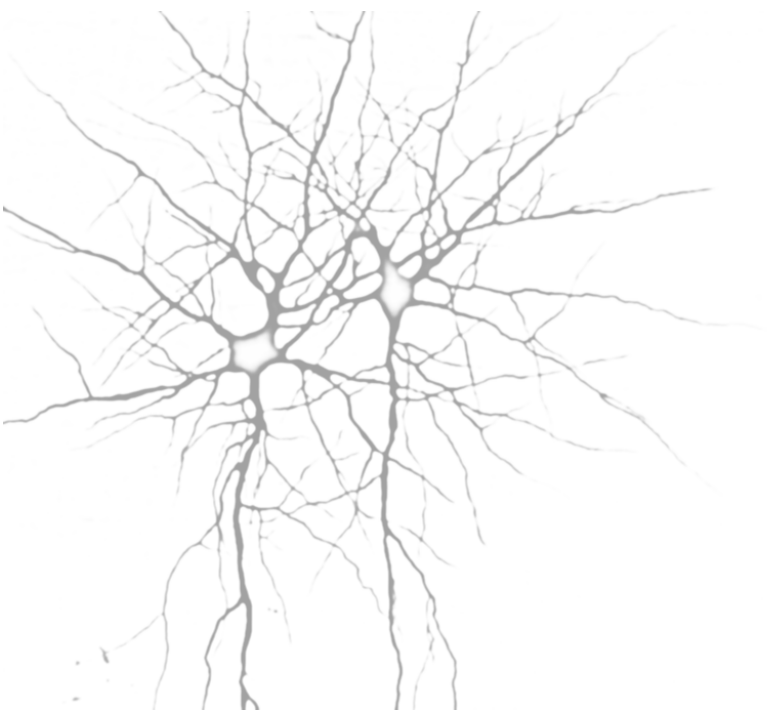
- 1) Diseñar una intervención optimizada en FEs y CS para niños con PC.
 - Hipótesis: A partir de los resultados obtenidos en otras poblaciones pediátricas (Conklin et al., 2015; Daley et al., 2014; Eve et al., 2016; Hardy et al., 2013) y basándonos en el conocimiento actual sobre el desarrollo y funcionamiento de las FE y la CS (Diamond, 2020), se diseñará una intervención computarizada que optimizará las intervenciones cognitivas realizadas a niños con PC antes de la presente tesis doctoral.
- 2) Analizar si la intervención diseñada mejora a corto plazo el rendimiento en FEs de los niños con PC y si esta mejoría se mantiene 9 meses después.
 - Hipótesis: Dados los resultados obtenidos en población pediátrica con intervenciones similares a la propuesta (Conklin et al., 2015;

Eve et al., 2016; Hardy et al., 2013) se prevé que el rendimiento en FEs de los niños con PC del grupo de intervención será mejor que el de los niños con el tratamiento habitual en: control inhibitorio (Conklin, et al., 2015; Conklin, et al., 2017; Cortese et al., 2015; Rapport et al., 2013; Wade et al., 2018), memoria de trabajo (Conklin, et al., 2015; Conklin, et al., 2017; Cortese et al., 2015; Eve, et al., 2016; Rapport et al., 2013; Wade et al., 2018), y flexibilidad cognitiva (Wade et al., 2018). Así como en componentes de FEs de alto rendimiento (Wade et al., 2018). El mejor rendimiento se mantendrá a largo plazo en control inhibitorio y memoria de trabajo (Conklin, et al., 2015; Conklin, et al., 2017). Hasta el momento de iniciar esta investigación, la literatura de PC apoyaba la hipótesis mencionada en relación con los efectos a corto plazo en el control inhibitorio (Mak et al., 2018) y la memoria de trabajo (Løhaugen et al., 2014) y, a largo plazo, en flexibilidad cognitiva (Mak et al, 2020). Hasta el momento no se dispone de datos en PC en lo referente a los efectos a corto plazo en flexibilidad cognitiva, ni a largo plazo en control inhibitorio ni memoria de trabajo. Tampoco se han analizado los efectos a corto y largo plazo en FEs de alto rendimiento.

- 3) Analizar el efecto de la intervención en el funcionamiento ejecutivo en la vida diaria.
 - Hipótesis (H0): Dados los resultados obtenidos en población pediátrica con intervenciones similares a la propuesta (Wade et al., 2018) se prevé que el funcionamiento ejecutivo en la vida diaria de los niños con PC del grupo de intervención será mejor que el de los niños con el tratamiento habitual. La literatura de PC no aporta datos para realizar la hipótesis mencionada dado que en el momento de iniciar esta investigación no se conocían estudios de intervención del funcionamiento ejecutivo en la vida diaria de los niños con PC.

- 4) Evaluar el efecto en el rendimiento de CS a corto y largo plazo de añadir tareas de CS a la intervención computarizada en FEs de haberla finalizado en niños con PC.
- Hipótesis: teniendo en cuenta las mejoras que se han encontrado en CS tras una intervención computarizada en otras poblaciones con trastornos del neurodesarrollo comórbidos con la PC (Golan et al., 2010; Hopkins et al., 2011; LaCava et al., 2010; Williams et al., 2012) se plantea que la efectividad de una intervención computarizada en FEs con tareas de CS en comparación con el tratamiento habitual en niños con PC puede mejorar su CS a corto plazo y nueve meses después de haber finalizado la intervención.

10.MÉTODOS



Esta tesis se compone de tres estudios que tienen un enfoque común para abordar el objetivo general de optimizar y explorar la efectividad de una intervención computarizada en FEs en niños en edad escolar con PC. En primer lugar, se desarrolló el protocolo de un ECA, en el cual se justificaron y describieron todos los procedimientos planificados, así como el diseño de la intervención (Estudio 1). En segundo lugar, se llevaron a cabo los procedimientos delineados en el protocolo para evaluar la eficacia de la intervención propuesta en las FEs básicas y de alto rendimiento, así como su repercusión en la vida cotidiana (Estudio 2). Por último, se investigó la relación entre las FEs y la CS, así como el impacto de la intervención en la CS en niños con PC en edad escolar mediante el mismo ECA con ciego simple (Estudio 3).

A continuación, se ofrece un resumen breve de los métodos empleados en cada estudio. Para obtener información más detallada sobre los métodos utilizados, se puede consultar la sección de Resultados correspondiente a cada estudio en esta tesis. Los tres estudios forman parte del proyecto de investigación "Entrenamiento ejecutivo en parálisis cerebral: participación, calidad de vida y conectividad cerebral" (ETCONNECT, PSI 2016-75979-R AEI/FEDER, UE).

Este proyecto de investigación recibió la aprobación del Comité de Ética Institucional de la Universidad de Barcelona, Junta de Revisión Institucional (IRB 00003099, número de garantía: FWA00004225; <http://www.ub.edu/recerca/comissiobioetica.htm>) y del Comité de Ética del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (PIC-45-20). El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

10.1 Participantes

Los participantes del proyecto debían cumplir una serie de criterios de inclusión y exclusión, resumidos en la figura 6. Para poder participar en el estudio, los niños debían tener diagnosticada una PC y tener entre 8 y 12 años. Debían estar entre un nivel I y III en la MACS, para asegurar el acceso de los niños al programa y minimizar los sesgos motrices. Debían poder comprender instrucciones simples, algo que fue

evaluado con el test exploratorio de gramática española de Toronto durante la primera entrevista (Toronto, 1973). Además, se consideraba la disponibilidad para participar durante un año en el proyecto y tener acceso a internet en casa, para poder desarrollar las tareas adecuadamente.

Paralelamente, niños con hipoacusia grave y alteraciones visuales graves quedaron fuera del estudio ya que el tratamiento no estaba adaptado a este tipo de diversidad funcional.

Los participantes fueron reclutados de diversas fuentes, incluyendo el Servicio de Neurología y el Servicio de Rehabilitación del Hospital Sant Joan de Déu, la Unidad de Parálisis Cerebral del Hospital Universitari Vall D'Hebron y Fundació ASPACE Catalunya. Además, se generó una página web para el reclutamiento del proyecto

(<https://etconnectub.wixsite.com/etconnect>) y se recuperaron dos casos de un proyecto previo que habían otorgado su consentimiento para ser contactados en investigaciones futuras (Ballester-Plané et al., 2016). El protocolo de investigación se registró en ClinicalTrials.gov (NCT04025749).

El personal clínico de los servicios anteriormente mencionados, cribaron a pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, y les informaron del estudio en

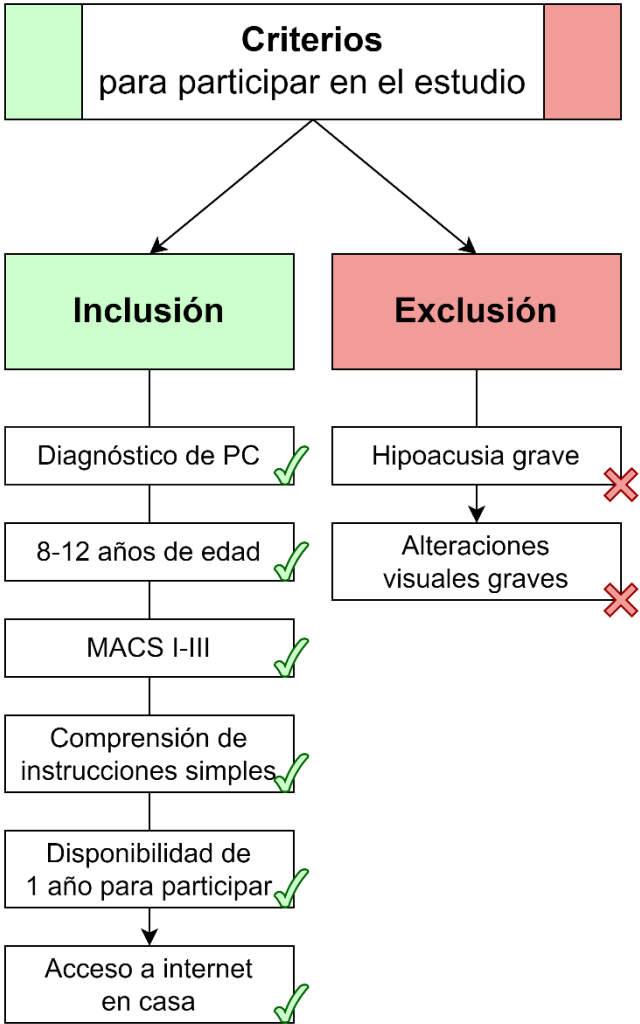


Figura 6. Criterios de inclusión y exclusión de la muestra.
Abreviaciones: PC = parálisis cerebral; MACS = Manual Ability Classification System.

consulta. Antes de hablar con las familias que mostraron interés en participar, se analizaron las historias clínicas de los potenciales candidatos para confirmar los criterios y valorar alguna otra casuística para tener en cuenta durante el seguimiento.

Aquellas familias interesadas fueron contactadas por teléfono por el miembro del equipo de investigación encargado del seguimiento y la intervención. En este primer contacto, se les proporcionaba información no solo sobre los objetivos del proyecto, sino que también de la forma en que se llevaría a cabo y la duración. Si aceptaban participar se programaba la primera visita. Esta visita inicial podía realizarse en su centro de referencia o en la Facultad de Psicología de la Universidad de Barcelona. Durante esta visita, la investigadora a cargo se aseguraba de nuevo que los participantes cumplían con los criterios de inclusión (consulte la Figura 6) y se obtenía el consentimiento informado de las familias y del participante.

El reclutamiento comenzó en noviembre de 2017, y se esperaba concluir en abril de 2020. Sin embargo, la recopilación de datos se extendió hasta enero de 2022 debido al confinamiento en España durante la pandemia de Covid-19.

10.2 Diseño

El diseño que se propuso en el protocolo y se llevó a cabo, fue un estudio aleatorizado controlado con ciego simple (figura 7). Incluía emparejamiento por pares y lista de espera para el grupo control. El diseño de lista de espera para el grupo control, garantizó que todas las personas que participaron tuvieran acceso a la intervención al asignarlos aleatoriamente al grupo intervención o al grupo control lista de espera.

Los datos demográficos, las escalas de habilidad motora, comunicación y otras comorbilidades se recopilaron en la primera entrevista con las familias, tras la obtención de los consentimientos informados. En la figura 7 se muestra la información detallada sobre el diseño y el procedimiento que se llevó a cabo.

❖ Aleatorización

Los participantes se emparejaron por pares según la edad (8-10.5/10.6-12 años), la MACS (nivel I-II/III) (Eliasson et al., 2006), el sexo y el Cociente Intelectual (CI; $<80/ \geq 80$; Raven, 2011). Luego, cada miembro del par se asignó al azar a uno de los dos grupos. La aleatorización se llevó a cabo mediante un programa interno escrito en R, donde el miembro del equipo experto en estadística generó la secuencia de asignación y asignó a los participantes a las condiciones. Una vez que se completó el proceso de aleatorización, la investigadora encargada de la intervención informó a los tutores de los participantes sobre su condición (grupo intervención o grupo control lista de espera). También, proporcionó la formación necesaria relacionada con los pasos a seguir y el funcionamiento de la intervención computarizada, así como el

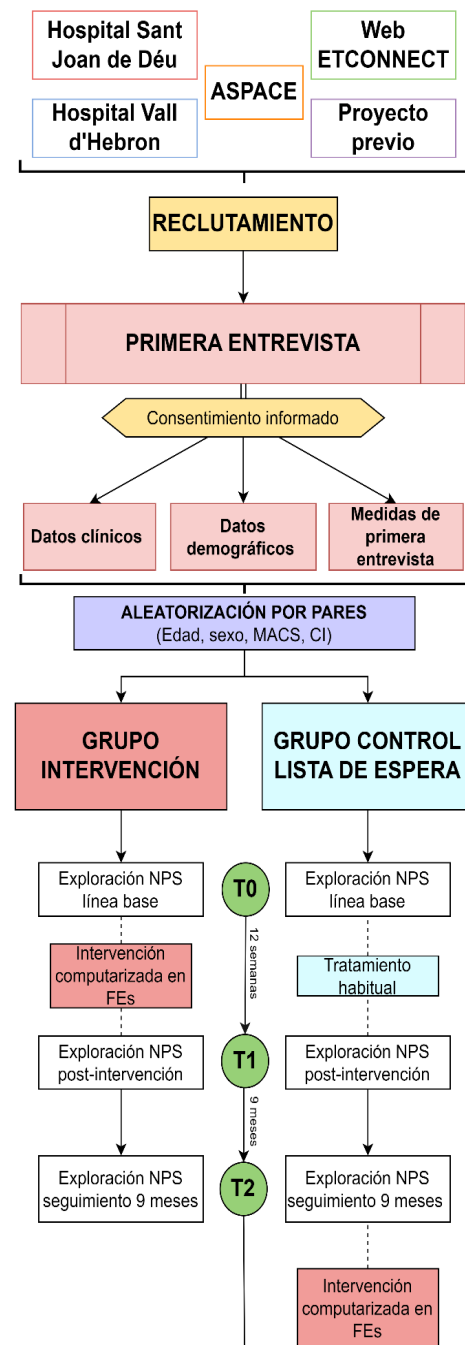


Figura 7. Esquema del diseño del estudio.

Abreviaciones: ASPACE = Confederación Española de Asociaciones de Atención a las Personas con Parálisis Cerebral; CI = Cociente Intelectual; ETCONNECT = acrónimo del proyecto en el que se enmarca la tesis; FEs = Funciones Ejecutivas; NPS = neuropsicológica; MACS = Manual Ability Classification System; T0 = Exploración neuropsicológica línea base; T1 = Exploración neuropsicológica post-intervención; T2 = Exploración neuropsicológica de seguimiento a los 9 meses tras la intervención.

acompañamiento durante todo el proceso, tanto a las familias que realizaron la intervención en el grupo 1 como las que lo hicieron en el grupo 2.

❖ **Ciego simple**

Se implementó un ciego simple a la investigadora encargada de realizar las exploraciones neuropsicológicas, así como al resto de personas del equipo de investigación, excepto a la persona que se encargó del contacto con las familias y la intervención. Se utilizó una identificación por código para los dos grupos, asegurando que los investigadores mencionados anteriormente no conocieran la correspondencia entre los códigos y las características del grupo (es decir, intervención inmediata o control/lista de espera).

❖ **Tratamiento habitual del grupo control**

Aquellas personas a las que se les asignaba la condición de lista de espera, durante las 12 semanas de intervención mantenían su tratamiento habitual. Los niños de ambos grupos recibían una agenda personalizada decorada con sus preferencias con la información importante del proyecto, pero en un orden coherente al momento temporal en el que iban a realizar la intervención. Tenían una sección en la agenda donde durante las 12 semanas que su pareja en el proyecto realizaba la intervención debían registrar las actividades que se realizaban diariamente. De esta manera se controlaba que no ocurrieran cambios en la rutina registrada en la primera entrevista. La investigadora que realizaba los seguimientos a las familias en intervención, también se comunicaba semanalmente para mantener la adherencia de las familias al proyecto. Como se indica anteriormente, una vez que los niños en el grupo de control en lista de espera completaron las tres evaluaciones neuropsicológicas (T0, T1 y T2), se les ofreció la intervención.

10.3 Medidas

❖ Datos demográficos y clínicos

Después de firmar el consentimiento informado se separaba a las familias y a los niños en dos salas contiguas. En ese momento, se continuaba entrevistando a las familias para recopilar datos demográficos y clínicos sobre el participante, y se administraban escalas de habilidad motriz y comunicación.

Además, se aplicaban escalas para recopilar información relacionada con el dolor, la calidad de vida familiar, el estrés parental, las fortalezas y dificultades diarias, así como los rasgos de TEA (Figura 8). Medidas que serán tratadas más adelante como *potenciales covariables* en los

Medidas primera entrevista
Habilidad motora
Gross Motor Function Classification System (GMFCS) Manual Ability Classification System (MACS) Bimanual Fine Motor Function (BFMF)
CI
Matrices Progresivas de Raven en color (MPRc)
Comunicación
Communication Function Classification System (CFCS) Viking Speech Scale (VSS)
Otras medidas
Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ) Parental Stress Scale (PSS) Family Quality of Life (F-QoL) Escala de dolor

Figura 8. Pruebas y escalas administradas durante la primera entrevista.

análisis, por la posible influencia que podrían ejercer sobre el rendimiento y adherencia durante la intervención según estudios con población infantil y PC (Ramstad et al., 2012; White-Koning et al., 2007) y en otras poblaciones pediátricas (Demetriou et al., 2018; Walenista et al., 2023).

Seguidamente, se realizaba la estimación de su CI utilizando la prueba de matrices progresivas de Raven (2011), para tener junto con MACS, edad y sexo los datos para realizar el emparejamiento.

Luego, se llevaban a cabo tres evaluaciones neuropsicológicas con el objetivo de establecer el funcionamiento cognitivo de línea base antes de la

intervención (T0), después de la intervención (T1) y nueve meses después de la intervención (T2).

❖ **Exploración neuropsicológica**

Se confeccionó cuidadosamente una batería neuropsicológica exhaustiva, seleccionando pruebas para minimizar la influencia de las habilidades motrices y el tiempo de reacción, con el fin de que la mayoría de los participantes pudiesen responder de manera autónoma y válida. Esta selección se basó en investigaciones previas de nuestro equipo (Ballester-Plané et al., 2016; Laporta-Hoyos et al., 2017; Pueyo et al., 2008, 2009) y de otros equipos centrados en el estudio del rendimiento cognitivo de las personas con PC (Di Lieto et al., 2017; Piovesana et al., 2015; Pirila et al., 2004).

La duración de las exploraciones neuropsicológicas osciló entre dos y cinco horas, pudiendo realizarse seguida o en diferentes días consecutivos. Esto se llevaba a cabo si se observaba fatiga cognitiva o física.

De entre todas las variables que se propusieron en el protocolo del estudio (estudio 1), para esta tesis se contemplaron solo las medidas relativas a las FEs básicas y de alto rendimiento, la manifestación conductual de las FEs y la CS como se indica en la figura 9.

Las puntuaciones directas obtenidas de las pruebas administradas se convirtieron en puntuaciones estandarizadas a partir de los baremos del propio test, teniendo en cuenta la edad y en ocasiones sexo, con el objetivo de homogeneizar los resultados de las diferentes pruebas. Las puntuaciones de CI se emplearon para evaluar el funcionamiento cognitivo general, las puntuaciones Z se utilizaron para funciones cognitivas específicas y las puntuaciones T se usaron para la manifestación conductual de las FEs.

Para obtener más información sobre las pruebas administradas y sus propiedades estadísticas se puede consultar el apartado de métodos de los estudios que componen la presente tesis.

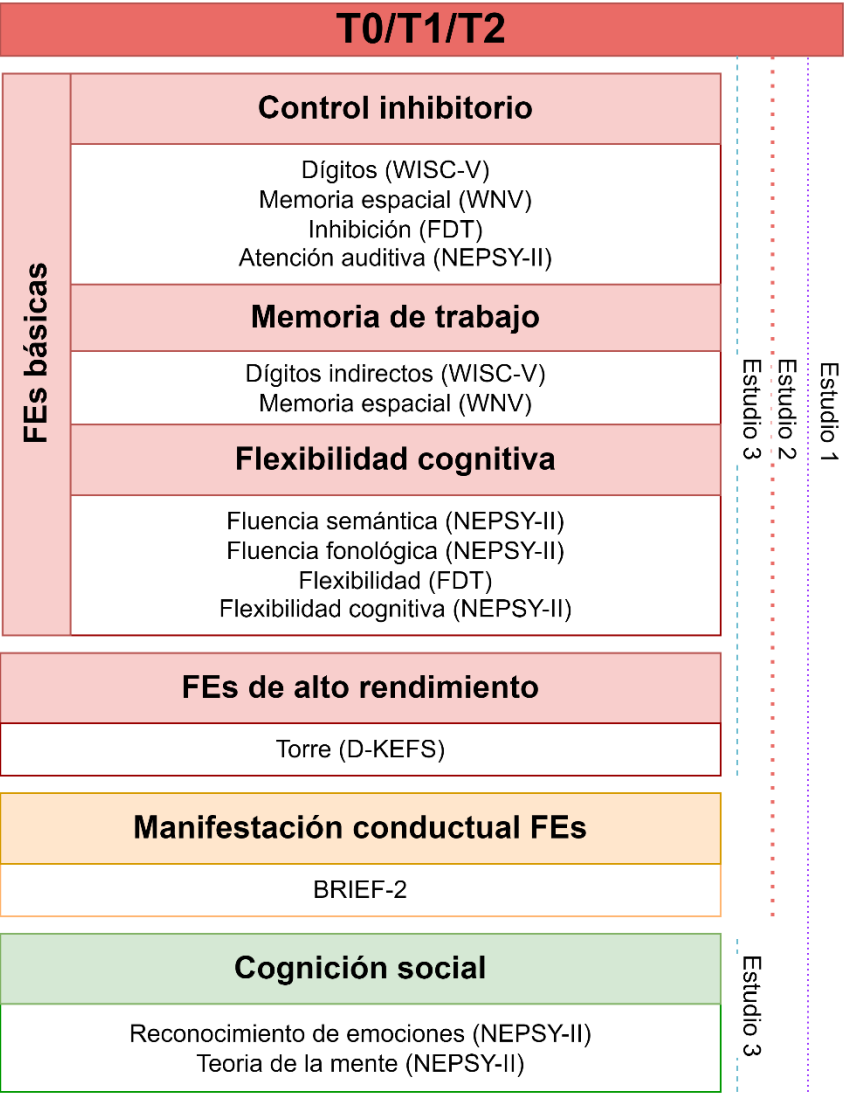


Figura 9. Test neuropsicológicos y escalas administradas en T0, T1 y T2.

Abreviaciones: WISC-V = Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition; WNV = Wechsler Nonverbal Scale of Ability; FDT = Five Digit Test; FEs = Funciones Ejecutivas; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; NEPSY-II = A Developmental NEuroPSYchological Assessment-II; BRIEF-2 = Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition.

10.4 Intervención computarizada en funciones ejecutivas desde casa

Durante los 9 meses previos al inicio del reclutamiento, se llevó a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica y una búsqueda de programas de intervención computarizada en funciones cognitivas para niños que pudieran ser realizados desde casa. Después de evaluar varios programas, como Lumosity, Cogmed, CogniFit, Stimulus y NeuroPersonalTrainer® (GNPT®), entre otros, decidimos seleccionar NeuronUp (www.neuronup.com) como la plataforma principal para nuestra investigación.

Esta elección se basó en varios factores:

- La apariencia de videojuego.
- La ecología de las tareas con el fin de poder ser generalizables a otros ámbitos.
- La flexibilidad y la capacidad eliminar los tiempos de reacción en todas las tareas.
- Ser ajustable automáticamente según el rendimiento de los participantes en cada tarea (sin perder las opciones manuales).

Los puntos anteriores son comentados por Diamond (2013) y se destacan como características clave para la mejora de las funciones cognitivas a través de este tipo de intervenciones.

Cabe destacar la posibilidad de colaborar estrechamente con el equipo de NeuronUp para diseñar y desarrollar nuevas tareas, como los juegos para trabajar la CS. Estas tareas no estaban disponibles inicialmente en la plataforma, pero mediante una colaboración conjunta entre nuestro equipo de investigación, la neuropsicóloga de NeuronUp y las programadoras, pudimos crear y agregar exitosamente tareas relacionadas con el RE y la ToM a nuestro programa de intervención. A raíz de esta colaboración las tareas diseñadas para el estudio han pasado a formar parte de las ofrecidas por la plataforma.

Para seleccionar y clasificar las tareas disponibles se llevaron a cabo múltiples revisiones de las que había disponibles, analizando cada uno de los juegos, fichas o generadores con el objetivo de clasificarlos según el modelo de FEs de Diamond (2013). Se seleccionaron tareas diseñadas para población infanto-juvenil y algunas para adultos ajustando algunos parámetros para nuestros participantes. Esta selección y clasificación fue realizada de forma independiente por dos revisoras en paralelo, y las discrepancias fueron resueltas una vez finalizados los análisis.

Para diseñar la intervención en FEs, primero seleccionamos las tareas que incluiríamos en el programa. Tuvimos en cuenta la diversidad de la muestra que participaría en el estudio. Nuestro objetivo era crear una intervención flexible y uniforme que fuera fácil de seguir para las familias. Por lo tanto, establecimos 10 bloques de 15 minutos que debían completarse semanalmente (2,5 horas a la semana) (ver figura 10). Recomendamos que, en la mayoría de los casos, se completaran dos de estos bloques al día (30 minutos), lo que equivaldría a jugar durante 5 días a la semana.

En los casos en los que existían graves alteraciones cognitivas, al principio

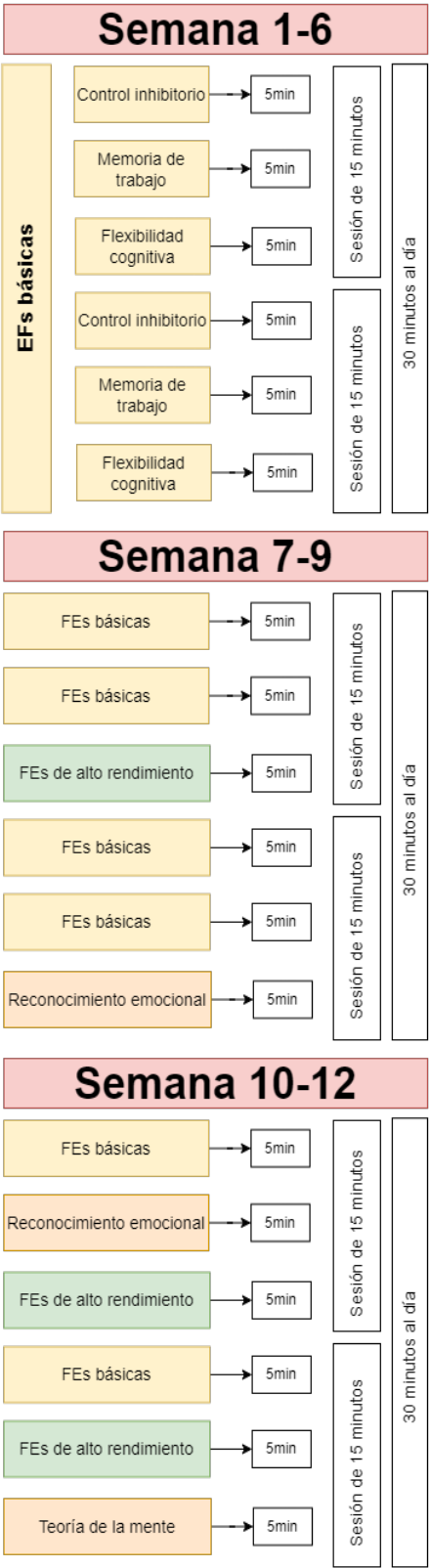


Figura 10. Distribución de las tareas de la intervención.

Abreviaciones: FEs = Funciones ejecutivas; min = minutos.

sugeríamos realizar un bloque de 15 minutos algunos días. Si el participante podía hacerlo sin frustración, entonces recomendábamos realizar dos de estos bloques seguidos. Sin embargo, si se evidenciaba frustración, aconsejábamos tomar un descanso entre los bloques. Por otro lado, en casos con un rendimiento cognitivo normal-alto o alto, recomendábamos realizar tres bloques de 15 minutos (un total de 45 minutos) algún día de la semana, siempre que no apareciera fatiga cognitiva. Esto se hacía con el fin de hacer que la intervención fuera más desafiante si detectábamos una baja motivación por parte de los participantes durante las evaluaciones semanales realizadas por nuestro equipo de investigación.

La figura 10 muestra, también, la distribución de las tareas a lo largo de las semanas. Durante las primeras seis semanas, nos centramos en trabajar y consolidar las tres FEs básicas (control inhibitorio, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva). En las siguientes tres semanas (semana 7-9 del tratamiento), manteníamos dos de los tres juegos que se presentaban en cada sesión de 15 minutos para mejorar las FEs básicas, mientras introducíamos un juego de FEs de alto rendimiento o de RE.

En las últimas tres semanas, redujimos a un juego por bloque de 15 minutos el trabajo en las FEs básicas, lo que nos permitió tener más espacio en cada sesión para intervenir en las FEs de alto rendimiento y en la CS, que ahora incluía ToM además del RE, introducido en la fase anterior.

Esta programación implicaba un total de 120 sesiones distribuidas en 12 semanas, con 2,5 horas de intervención por semana, lo que sumaba un total de 30 horas de intervención. Las sesiones estaban disponibles de lunes a domingo para adaptarse a las diferentes terapias, deberes y actividades extraescolares de los participantes, lo que permitía a las familias organizarse de manera óptima para cumplir con los objetivos semanales.

❖ Estrategias de motivación

Para asegurarnos de que los participantes recibieran la dosis completa, se implementaron desde el inicio diferentes estrategias de motivación, las cuales fueron aplicadas por igual al grupo intervención y al grupo control lista de espera:

- **Agenda personalizada:** se entregó a cada participante una agenda personalizada decorada según sus preferencias, las cuales se obtenían durante la primera entrevista. Esta agenda incluía las instrucciones del programa, un apartado donde anotar las citas importantes para las evaluaciones neuropsicológicas, así como un espacio especialmente diseñado para registrar las actividades realizadas por los niños a lo largo de las 12 semanas.
- **Supervisión de la adherencia:** la investigadora formada en neuropsicología y encargada de la intervención y el contacto con las familias también se dedicaba a supervisar el progreso durante el tratamiento. Analizaba los resultados descargados del sitio web después de cada sesión, haciendo así un seguimiento exhaustivo del rendimiento del participante. Cualquier evento relacionado con los grupos de intervención o control se examinó cada semana a través de preguntas abiertas a las familias. Los **eventos adversos** o efectos no deseados detectados fueron revisados por el grupo de investigación.

Septiembre 2021						
Octubre 2021						
Noviembre 2021						
Diciembre 2021						
LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
29	30	1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		
OCTUBRE 2019						
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						
JUNIO 2019						
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				

¿QUÉ HAS HECHO ESTA SEMANA?

Semana: 21-27 Diciembre 2020

SERVICIOS	¿Has ido esta semana?	Contexto escolar		Frecuencia		Comentarios
		Dentro	Fuera	Horas/semana	Días/semana	
Medicina						
Psiquiatría						
Psicología						
Fisioterapia						
Logopedia						
Refuerzo escolar						
Deporte						
Otros						

Figura 11. Ejemplo de calendario y registros de actividad.

- **Seguimiento motivacional:** la misma persona que analizaba la intervención, mantenía un contacto estrecho, mínimo una vez por semana, con las familias de cada uno de los participantes. Este contacto tenía como objetivo proporcionar retroalimentación sobre la información analizada al final de las sesiones de intervención, detectar posibles eventos adversos que pudieran influir en el alcance de los objetivos terapéuticos semanales, evaluar la motivación y proporcionar comentarios positivos sobre su rendimiento intentando incrementar y/o mantener la motivación de las familias. Esto se realizó mediante plataformas de mensajería instantánea o llamadas telefónicas según el caso.
- **Flexibilidad:** cada semana, la propia familia decidía cuando completar las sesiones que se proponían.
- **Jugabilidad:** se mantuvo siempre la apariencia de videojuego para todas aquellas tareas incluidas en la intervención, dejando fuera aquellas que eran susceptibles de no parecerlo.



Figura 12. Ejemplo de tareas incluidas en la intervención.

Abreviaciones: FEs = Funciones ejecutivas

- **Diploma de experto en NeuronUp:** al completar la intervención se entregaba a los participantes un diploma como expertos en el programa realizado, algo que también se implementó en la plataforma para el resto de los usuarios.



Figura 13. Ejemplo de diploma de experto.

❖ Equipamiento

La intervención propuesta no requería de recursos especializados aparte de conexión a internet y la actualización de su navegador web para asegurar el funcionamiento óptimo del programa. Todas las familias recibieron un usuario codificado para asegurar el cumplimiento de la ley de protección de datos, junto con una contraseña para acceder a la intervención computarizada a través de una página web, sin tener que instalar nada en su dispositivo.

10.5 Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa IBM SPSS Statistics versión 26 (paquete estadístico para las ciencias sociales, v26) y R (version 4.1.0; R Core Team, 2021). Los gráficos presentados se llevaron a cabo con R (version 4.1.0; R Core Team, 2021).

El tamaño de muestra requerido se calculó teniendo en cuenta las diferencias en los resultados primarios después de 12 semanas de seguir un programa de entrenamiento computarizado. Se realizaron simulaciones bajo dos escenarios diferentes. Específicamente, se llevaron a cabo cálculos para pruebas separadas y para múltiples puntos finales. Al comparar los dos escenarios, se estimaron cifras conservadoras en cuanto al tamaño de muestra. Como resultado, para detectar una diferencia estandarizada grande (es decir, una diferencia de al menos 0,8 desviaciones estándar) entre los grupos de intervención y el grupo control/lista de espera, con un 80% de poder y $\alpha = 0,05$, se necesitarían 26 niños en cada grupo. Suponiendo una tasa de deserción del 15%, el tamaño de muestra necesario se calculó en 60 participantes.

Se utilizó la prueba Shapiro-Wilk para verificar la normalidad de cada variable, así como la realización de la verificación de los supuestos estadísticos necesarios para cada análisis. Seguidamente, se realizaron los estadísticos descriptivos para presentar las características demográficas y clínicas de los participantes. Se presentaron la media y la desviación estándar, la mediana y el mínimo – máximo o la frecuencia y el porcentaje según la naturaleza de cada una de las variables.

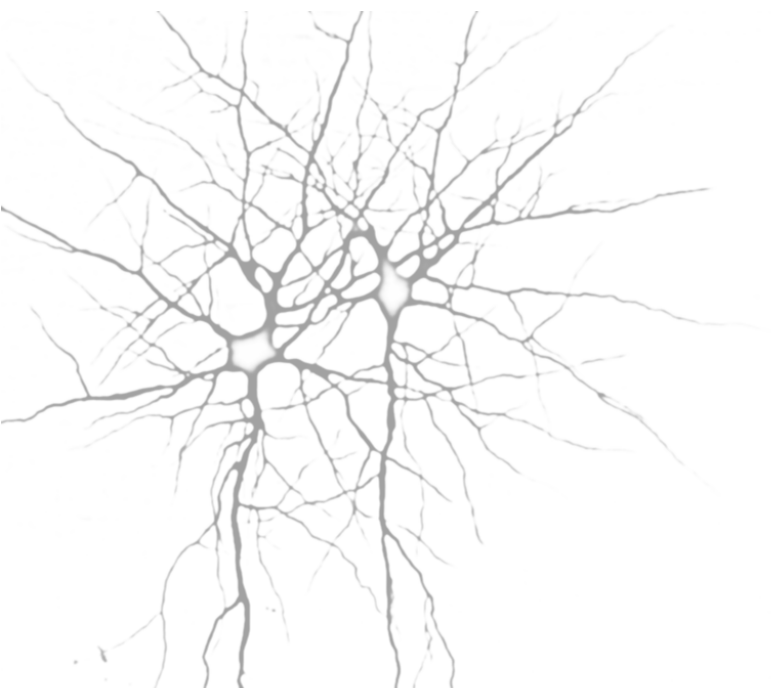
Para abordar los objetivos del Estudio 2 y 3, se llevaron a cabo análisis de covarianza (ANCOVAs) para comparar las diferencias entre los grupos de intervención y control lista de espera. La puntuación previa a la intervención para cada resultado se introdujo como covariable en los modelos. Además, se consideraron como posibles covariables los efectos de otras variables (dolor, rasgos del trastorno del espectro autista, fortalezas y dificultades, calidad de vida familiar y estrés parental). Se realizaron correlaciones bivariadas de Pearson, Spearman o Kendall con corrección de

Bonferroni ($p=0,01$). Después de la corrección de Bonferroni, las variables significativas se introdujeron como covariables en el modelo de ANCOVAs. Se llevaron a cabo análisis de ITT para comparar los resultados con la medida inicial de cada resultado, incluyendo a todos los participantes.

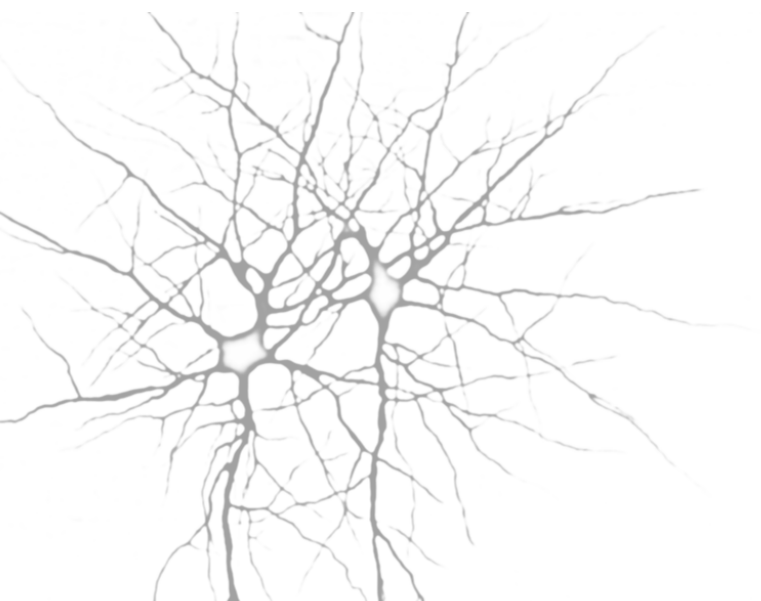
Para el estudio 3 se realizaron correlaciones bivariadas de Pearson y Spearman para analizar la relación entre las puntuaciones obtenidas por los participantes en FEs básicas, FEs de alto rendimiento y la puntuación compuesta de FEs con las variables de CS. Se realizó la corrección de Holm-Bonferroni, considerando como significativas correlaciones que obtenían un $p < 0,01$.

El tamaño del efecto fue interpretado utilizando las correlaciones de rango de Spearman, el coeficiente Phi para las tablas de contingencia y el η^2 para las ANCOVAs. En este sentido, se consideraron valores de 0 a 0,1 como una asociación muy débil, de 0,1 a 0,39 como una asociación débil, de 0,4 a 0,69 como una asociación moderada, de 0,7 a 0,89 como una asociación fuerte y de 0,9 a 1 como una asociación muy fuerte (Schober, et al., 2018).

11.RESULTADOS



En esta sección se presentarán los tres estudios originales que componen la presente tesis doctoral.



ESTUDIO I

Study protocol of a randomized controlled trial of home-based computerized executive function training for children with cerebral palsy

BMC PEDIATRICS (2020)

García-Galant, M., Blasco, M., Reid, L., Pannek, K., Leiva, D., Laporta-Hoyos, O., Ballester-Plané, J., Miralbell, J., Caldú, X., Toro-Tamargo, E., Meléndez-Plumed, M., Gimeno, F., Coronas, M., Soro-Camats, E., Boyd, R.N. y Pueyo, R.

Abstract

Background

Cerebral palsy (CP) is frequently associated with specific cognitive impairments, such as executive dysfunction which are related to participation and quality of life (QOL). The proposed study will examine whether a computerized executive function (EF) training programme could provide superior benefits for executive functioning, participation, QOL and brain plasticity, as compared to usual care.

Methods

A single-blind randomized controlled trial (RCT) design will be performed. Thirty children with CP aged 8 to 12 years will participate in a home-based computerized multi-modal executive training programme (12 weeks, 5 days a week, 30 min a day training, total dose = 30 h). Thirty children with CP matched by age, sex, motor and intelligence quotient (IQ) will compose the waitlist group. Cognitive, behavioural, emotional, participation and QOL measures will be obtained at three time points: before, immediately after and 9 months after completing the training. Additionally, structural and functional (resting state) magnetic resonance images (MRI) will be obtained in a subsample of 15 children from each group. Outcomes between groups will be compared following standard principles for RCTs.

Discussion

The study will test whether the cognitive training programme exerts a positive effect not only on neuropsychological and daily functioning of children with CP but also on other measures such as participation and QOL. We will also use brain MRI to test brain functional and structural changes after the intervention.

If this on-line and home-based training programme proves effective, it could be a cost-effective intervention with short- and long-term effects on EF, participation or QOL in CP.

Trial registration: ClinicalTrials.gov: NCT04025749. Registered 19 July 2019. Retrospectively registered.

Background

Cerebral palsy (CP) describes a group of permanent disorders of the development of movement and posture, causing activity limitations that are attributed to non-progressive disturbances that occurred in the developing fetal or infant brain [1]. At present, CP is the leading cause of physical disability in children, with a prevalence of two or three out of every thousand newborns [2]. As a chronic condition, individuals with CP usually require lifetime medical, psychological, educational and social support [3]. People with CP present with alterations in sensation, perception, cognition, communication and behaviour that hinder activities of daily life, participation and quality of life (QOL) [1, 4, 5].

Cognitive functioning is the result of a complex interplay between neurological, motor and communication processes as well as environmental support over time [6]. The neuropsychological profile in CP is heterogeneous with a high prevalence of visuospatial [7] and executive function (EF) deficits [6]. Regarding EF, some studies have highlighted lower performance in sustained attention, working memory, inhibition, processing speed, metacognition and strategic planning [5, 6, 8, 9].

Executive functions play an important role in behaviour regulation, social abilities and performance of activities of daily living. In this way, poor executive functioning may lead to slower social development and behavioural problems. Executive functioning is also essential for social problem solving and emotional regulation in children and young people with CP [3, 9]. EF has been shown to play an important role in the QOL of people with CP [10].

Home-based multi-modal computerized training in CP

Research in CP to date has mainly focused on medical- and movement-related interventions [11]. Cognitive interventions are however also needed given that

cognitive impairment such as executive dysfunctions is usually associated with CP and may be related to participation and QOL.

Most current interventions require the participant to travel to receive their training, which may reduce adherence and efficacy, especially in people with motor disorders. Alternative EF home-based therapies, such as internet-delivered programmes or active videogames, are emerging as a popular modality to increase participants' motivation [12]. Some authors suggest that home-based computerized cognitive training has the potential to deliver novel, engaging and intensive therapies to children that could improve EF performance and participation in more complex activities and their QOL [3, 4]. Computerized EF training has been demonstrated to improve EF domains such as inhibition, working memory and visuoperceptual processing in children born preterm, or with medical conditions such as Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), arterial ischaemic stroke, cranioencephalic trauma or cancer [13,14,15,16,17].

Similar results have been found in adults after computerized therapies [18,19,20,21,22].

According to Diamond there are three core EFs (inhibition, working memory and cognitive flexibility) and from these, higher-order EFs are built (reasoning, problem solving and planning & monitoring) [23]. There have been some home-based randomized controlled trials (RCT) in children with CP focused on a single domain of EF such as working memory using the Cogmed System [24] and attention using the MiYoga Programme [25]. Previous studies in other populations indicate that training more than one EF domain allows the transference of improvements to other cognitive functions or clinical symptoms [26, 27]. For this reason, multi-modal tasks might better allow the transference of abilities across EF domains; EF interventions should consider all components and their developmental trajectories [27].

The transference effect from motor to cognitive functions has previously been tested in the CP population. Piovesana [28] used a home-based multi-modal computerized training programme designed to improve motor skills in children with CP. They were

however unable to demonstrate improvements in EF performance. Some studies that used interactive training to improve motor skills in participants with CP found changes in visuoperceptual functions [29, 30]. There is a lack of studies with long-term follow-up in this field: to our knowledge, only one study [29] has measured long-term changes in cognition (visuoperceptual function) in children with CP.

Magnetic resonance imaging (MRI) related to cognitive function training.

Measuring the changes in neuroplasticity promoted by therapy would involve understanding how and for whom rehabilitation could be effective [31]. Connectivity techniques involving diffusion MRI (dMRI) and the resting state in functional MRI (fMRI) [31, 32] have been used after motor-focused interventions in people with unilateral CP to analyse and quantify improvements. New techniques in neuroimaging might allow an understanding of the neural reorganization that occurs after a neuropsychological intervention [33].

Horowitz-Kraus [34] found that children with reading deficit increased brain activation and compensatory brain reorganization between visual and EF networks after improvements in reading skills promoted by/following computerized training. Changes in cerebral connectivity in the frontoparietal and occipital cortex networks, as well as neural connectivity changes, have also been found after cognitive training in healthy children [35,36,37]. Finally, Conklin [13] found changes in cerebral functioning with a reduction in the activation of the prefrontal medial and lateral cortex in children with cancer after training. In adults, some studies have found brain structural and functional changes in healthy participants after an intervention. Specifically, Eggenberger [22] induced modulations in prefrontal cortex oxygenation that were associated with improvements in EF. Another study found that exercise dose was associated with increased brain-derived neurotrophic factor as well as increased grey matter volume in the prefrontal and anterior cingulate cortices [38]. This study also found that memory improvements were associated with an increase in the volume of the dorsolateral prefrontal cortex.

Methods

This aim of the proposed study is to conduct a single-blind RCT with 60 children with CP to assess whether a home-based computerized multi-modal training programme might be effective at improving infants' EF, as the primary outcome. As secondary outcomes, the study will test whether the computerized therapy exerts a positive effect on other cognitive functions and other areas such as participation and QOL in children with CP. It is further expected that structural and functional brain changes might be observed.

The primary hypothesis to be tested is:

- ❖ The computerized multi-modal cognitive training programme will be more effective than usual care alone at improving executive functioning in children with CP.

The secondary hypotheses are that the computerized multi-modal cognitive training programme will be more effective than usual care at improving the following outcomes in children with CP.

The computerized multi-modal cognitive training programme will be more effective than usual care at improving the following outcomes in children with CP:

- ❖ Visuoperception and memory due to the transference effect.
- ❖ Participation.
- ❖ QOL.
- ❖ Structural and functional brain changes due to brain plasticity.

The long-term efficacy of the intervention will be checked. Finally, the effect of other variables such as the main sociodemographic and clinical factors on the efficacy of EF training will be evaluated.

Participants

The sample will consist of 60 children with CP. These participants will mainly be recruited from the Hospital Vall d'Hebron, the Hospital Sant Joan de Déu and the Cerebral Palsy Association ASPACE in Barcelona.

Inclusion criteria

- ❖ Aged 8–12 years.
- ❖ Manual Abilities Classification System (MACS) ranging from I to III [39].
- ❖ Intelligible yes/no response system.
- ❖ Ability to understand simple instructions as evaluated using the Screening Test of Spanish Grammar [40].
- ❖ Availability to participate in the investigation for 1 year.
- ❖ Accessibility to the internet at home.

Participants who have no metallic prostheses, brain shunts, claustrophobia or other factors that prevent the application of neuroimaging will be prioritized to undergo scanning.

Exclusion criteria

- ❖ Identified hearing or visual impairment that precludes neuropsychological assessment and cognitive training.

Procedure

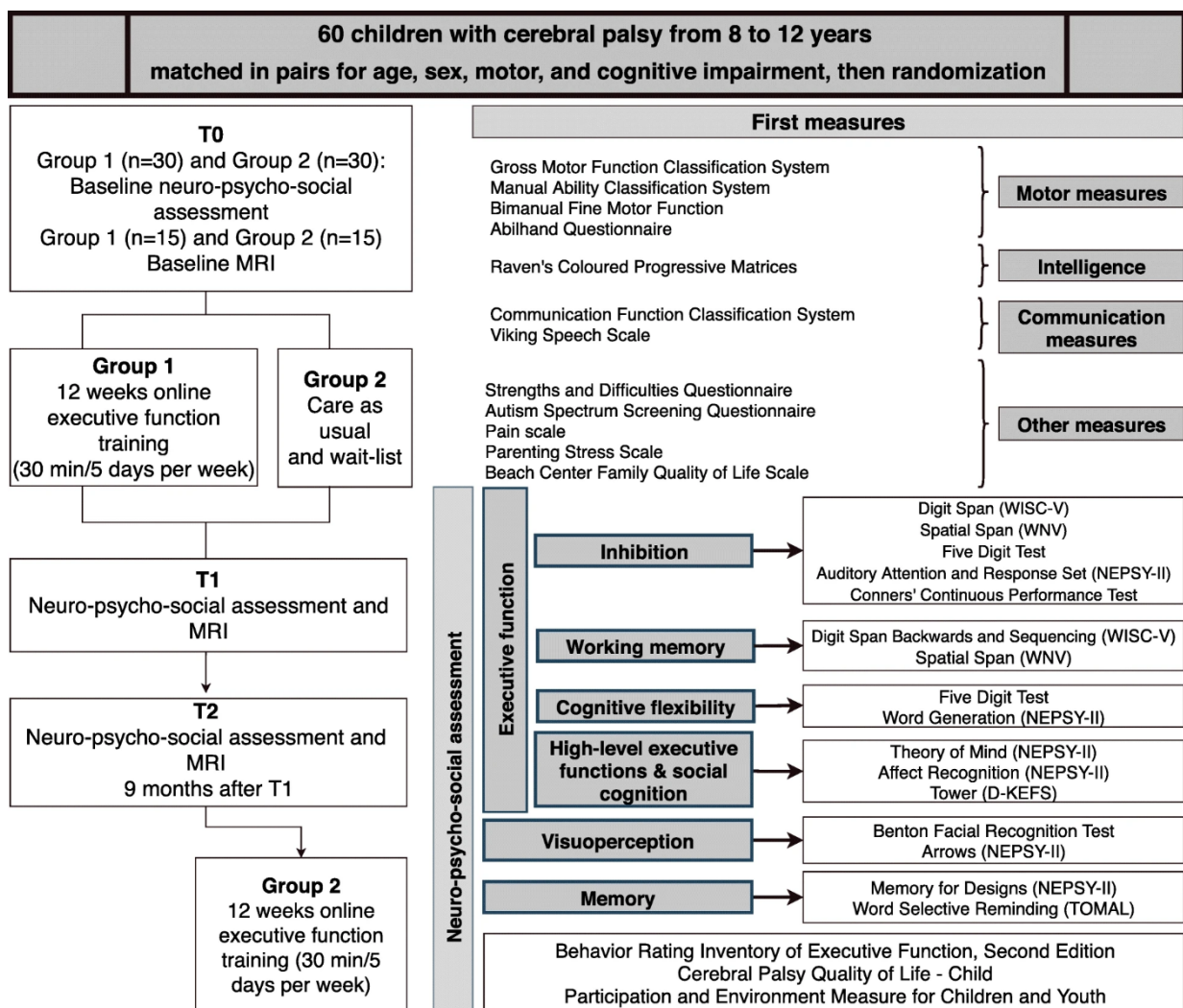
Participants will be contacted by the medical staff of their reference health centre. Then, researchers will provide participant information and seek informed consent at a first interview at their reference health centre or in the study setting at the Faculty of Psychology, University of Barcelona (UB).

Assessments will be carried out at the University of Barcelona and neuroimaging will be performed at the Hospital Sant Joan de Déu. The intervention will take place in each participant's home, with monitoring and support from an experienced neuropsychologist.

Design

This study is researcher-blinded and will be a pair-matched and randomized waitlist-controlled trial. Demographic data and motor, communication and other associated deficit measures will be collected at the first interview after participants' parents or guardians and children have provided informed consent. Detailed information about the methodology and timing of assessments is shown in Fig. 1. The waitlist design will ensure that all participants have access to this novel intervention by assigning each participant to either Group 1 (immediate intervention) or Group 2 (waitlist / delayed intervention).

Figure 1. Study design



Abbreviations: D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System; MRI: Magnetic Resonance Imaging; NEPSY-II: A Developmental NEUROPSYCHOLOGICAL Assessment-II; TOMAL: Test of Memory and Learning; WISC-V: Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition; WNV: Wechsler Nonverbal Scale of Ability.

After baseline assessments (T0, Additional file 1), the Group 2 will continue care as usual for 12 weeks, whilst the Group 1 will receive usual care as well as home-based multi-modal cognitive training for 12 weeks (30 min/day, 5 days/week, total of 30 h). Both groups will be assessed after these 12 weeks (T1). A follow-up assessment will be performed 9 months after T1 (T2). After this assessment, Group 2 will have access to the same conditions as Group 1.

Patients or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination of our research.

Sample size determination

The required sample size was calculated by taking into account the differences in the continuous primary outcomes after 12 weeks of following the computerized training programme. Simulations under two different scenarios were carried out. Specifically, calculations for separate tests and multiple-end-points were performed. By comparing the two scenarios, conservative figures regarding sample size were estimated. As a result, to detect a large standardized difference (i.e. a difference of at least 0.8 SD) between the immediate intervention and waitlist groups, with 80% power and $\alpha = 0.05$, 26 children would be necessary in each group. Assuming 15% attrition, the required sample size was calculated as 60 participants.

Randomization

Participants will be matched in pairs according to age, sex, IQ and manual ability. Each member of the pair will then be randomly allocated to one of the two groups. Randomization will be carried out using an in-house program written in R, DL will generate the allocation sequence and assign participants to interventions. Once the randomization process is completed, MG-G will inform the participants' parents and guardians of their group allocation as well as provide the details of the computerized cognitive training programme, if applicable, to their families.

Blinding

Single blinding will be applied to the researcher that performs the cognitive assessment as well as those in charge of the statistical analyses. Thus, code identification will be used for the two groups, ensuring that correspondence between codes and group characteristics (i.e. immediate intervention or waitlist) is not known by the aforementioned individuals.

Adverse events

Any minor or major events associated with the intervention or usual care groups will be screened every week through open-ended questions. Any adverse events or unintended effects detected will be reviewed by a researcher.

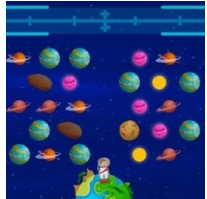
Equipment

The cognitive training programme requires no specialized resources other than an internet connection. All participants will receive a password to access the home-based computerized multi-modal training programme.

Computerized multi-modal cognitive training

Neuron Up (www.neuronup.com) is the cognitive training and stimulation programme that will be used. It covers all levels of difficulty of all EF domains. Table 1 shows some examples of the tasks. The training programme will also include some cognitive tasks based on activities of daily living that may promote generalization. The programme is delivered via the internet, providing the possibility of monitoring the participants' performance in real time.

Table 1. Examples of multi-modal activities in home-based computerized cognitive training programme.

Main domain	Name of task	Explanation	Image
Working memory	Animal Pairs	Join the cards with their corresponding partner while the rest are hidden.	
Inhibition	Space Conquest	Jump between different planets in motion until you reach the final destination.	
Cognitive flexibility	Monster Scape!	Select as quickly as possible the characteristics of the advance boxes to avoid being caught by a monster.	
High-level executive function	Pack your Backpack	Prepare a bag for school by selecting only the objects necessary for classes on that day.	
Social cognition	What do They Believe Other People Think?	Tasks of false belief of the second order by short stories.	

A participants' instruction manual explaining how the training programme works and providing contact information and motivational strategies to encourage engagement in the cognitive training programme, will be delivered to each participant. A trainer will be able to monitor each participant's training and record important data such as how frequently the participant has logged into NeuronUp, how long they have spent engaged in the therapy, their training progress and their

level of motivation. Virtual trainers will contact each participant's family weekly in order to give feedback on the recorded information.

Data management

All collected data will be managed through a confidential online database run through the Universitat de Barcelona. Files containing information from the participants will be stored in a locked filing cabinet at the Universitat de Barcelona. Each participant will use a personal ID to log into NeuronUp, and the study researcher who will contact the families and follow up the training (virtual trainer) will be different from the researcher that performs the cognitive assessment.

Assessments

Figure 1 shows the neuro-psycho-social assessments that will be performed at T0, T1 and T2. Effort has been made to select cognitive measures that are free of motor and speed components. Several domains of EF, as well as visuoperception, memory, participation and

QOL will be assessed. The measures used are standardized and validated for use across a wide age range and have good retest reliability (Supplementary Material 2).

As Sabbadini (41) advised, participants will be encouraged to answer by themselves, but some accommodations will be used if necessary, taking into account the experience of previous studies (42).

MRI acquisition

Neuroimaging will be performed at T0, T1 and T2. Participants will be prepared for the imaging sessions in order to optimize the quality of images acquired. This preparatory session will consist of explaining the procedure, familiarization with the facilities and finding entertainment strategies adapted to each participant.

Structural, functional, and diffusion MR images will be acquired on a Phillips Ingenia 3.0T scanner. These sequences have been harmonised with several other studies (43, 44, 45, 46) in order to maximise their utility and interpretability (47).

Structural imaging includes high resolution T1w MPRAGE (FOV 256mm; acquisition matrix size 256 x 255; reconstruction matrix size 256 x 256; 192 slices; slice thickness 1mm; TR 2500ms; TE 3.0ms; flip angle 9°; SENSE acceleration factor: RL 2) and high resolution T2w FLAIR (FOV 256mm; acquisition / reconstruction matrices sized 256 x 256; 192 slices; slice thickness 1mm; TR 5000ms; TE 388ms; SENSE acceleration factors: AP 1.4, RL 2).

The diffusion weighted imaging protocol is a multishell sequence (FOV 240mm; acquisition matrix size 96 x 94; reconstruction matrix size 96 x 96; 60 slices; slice thickness 2.5mm; TR 8778ms; TE 115ms; flip angle 90°; SENSE acceleration factor: AP 2). The acquisition includes 8x non-diffusion weighted images ($b=0\text{s/mm}^2$) as well as 20 ($b=1000\text{s/mm}^2$) and 60 ($b=3000\text{s/mm}^2$) unique directions. These are split across four blocks with alternating AP/PA phase encoding directions for the purpose of post-acquisition distortion correction. Acquiring images across four blocks also allows technicians to re-acquire portions of sequence if the child moves during acquisition, rather than requiring re-acquisition of the full sequence.

A resting state fMRI will also be acquired (FOV 240mm; acquisition matrix size 80 x 78; reconstruction matrix size 80 x 80; 40 slices; slice thickness 3mm; TR 2300ms; TE 30ms; SENSE acceleration factor, AP 2; 266 frames). Participants will be asked to remain still and relaxed with their eyes closed for the total duration of this scan.

Statistical analysis

Statistical analysis will follow standard principles for RCTs (e.g. running sensitivity analysis with non-ignorable missing data). Primary and secondary outcomes will be summarized for each group depending on the measurement scale and data distribution (frequencies, means, SDs, medians, IQRs, 95% CIs). To assess training effectiveness, parametric (or nonparametric, depending on the data distribution)

tests will be used for the groupwise comparisons after the 12th week (post-intervention; T1). Comparisons between groups at follow-up (after 9 months; T2) will be made using Generalized Estimating Equations (GEEs). The fixed factors are time (week 0, 12, and 36), group (immediate and waitlist), and time by group interaction. Assuming a Gaussian distribution for the outcomes, identity link functions will be used. Given the small sample size and in order to avoid possible numerical problems, we will reduce the complexity of the model by using an exchangeable working correlation matrix. Statistical significance will be considered at $p < .05$ and post-hoc adjustment will be applied for multiple comparisons. All data will be treated following an intention-to-treat approach and multiple imputation will be used for treating missing data whenever possible.

Finally we will compare neuroimaging data achieved from structural sequences as T1, T2 FLAIR and dMRI and functional acquisitions between the groups and with each other. For this purpose appropriate preprocessing and adequate analysis of data will also be performed.

Discussion

This protocol describes a RCT to test whether cognitive training (30 h/12 weeks) exerts a positive effect not only on the cognitive and daily functioning of children with CP but also on other measures such as participation and QOL. We will further test whether there are changes in brain functions and structure following cognitive training.

This protocol has four key strengths. Firstly, it will be the first study of CP that analyses the functional and structural brain changes due to plasticity after performing cognitive training.

Secondly, it will be a single-blind RCT to avoid biases. Thirdly, the therapy will be home-based computerized multi-modal cognitive training, which provides the opportunity to increase the length of sessions and, at the same time, maximize training adherence (12). Finally, this will be one of only a few studies so far

published in CP to analyse the long-term results after training, providing information on the long-term neuropsychological effects and the maintenance of their benefits on daily functioning of children with CP but also on participation and QOL.

This protocol also has some limitations. First, the anticipated small sample size may be too small to detect brain changes. Consequently, to improve statistical power we will carefully consider the preparation of participants for scanning, and the image processing methods (31). A further limitation is the lack of an active control group. This is due to the difficulty in finding or developing an alternative cognitive task completely free of EF training. Instead, this study will compare the effect of care as usual to the effect of adding a home-based computerized multi-modal cognitive training programme to determine what this additional therapy adds, if anything.

In conclusion, if this on-line and home-based training proves to be effective, it could be a cost-effective intervention for children with CP and their families, with near effects on EF and far effects on memory and visuospatial functions and on participation or QOL that are easily accessible for all.

List of abbreviations

CP: Cerebral Palsy	MACS: Manual Abilities Classification scale
EF: Executive Function	
GEEs: Generalized Estimating Equations	MRI: Magnetic Resonance Imaging
	QoL: Quality of Life
IQ: Intelligence Quotient	RCT: Randomized Controlled Trial
	UB: University of Barcelona

Declarations

Ethics Approval and Consent to Participate

Signed consent will be obtained from all participants' parents or guardians by paper. Verbal consent will be obtained from children. The study has been approved by the University of Barcelona's Institutional Ethics Committee, Institutional Review Board (IRB 00003099, assurance number: FWA00004225; <http://www.ub.edu/recerca/comissibioetica.htm>). The research will be conducted in accordance with the Helsinki Declaration. Findings will be disseminated through local seminars, international conferences, and peer-reviewed journals.

Manuscript is adhered to SPIRIT guidelines for protocols.

Trial registration: NCT0402574

Consent of Publication: not applicable

Availability Of Data and Materials: not applicable, as this is a protocol manuscript. Competing Interests Statement: the authors declare that they have no competing interests.

Funding

This project was supported by the Ministerio de Economía y Competitividad (PSI2016-75979- R AEI/FEDER, UE). The funding body peer reviewed the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data but not in writing manuscript as a part of the grant award project. The funding body also accepted any change made after this first peer review process. The following funding bodies did not participate in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript.

This project was also supported by the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca from Generalitat de Catalunya (2017SGR0748).

Montse Blasco received a research grant from Universitat de Barcelona (grant code APIF_2018-2019).

Lee Reid is funded through an Advance Queensland Research Fellowship (R-09964001).

Authors' Contributions

The study protocol was designed by all the authors. RP will provide supervision throughout the study as a lead investigator. MG-G and MB are responsible for the ethics application and reporting. ET-T, M- MP, FG and XA will be responsible for patient selection. MG-G and MB will be responsible for recruitment and data collection. DL will take on a lead role in the data management. MG-G and MB will take a lead role in preparing publications. RP, OL-H and JB-P will contribute to the preparation of publications. XC, JM, MC, ES, KP, LR and RB will contribute with advice during the study in their specific fields. MG-G and MB will use data from this study to contribute to their PhD theses. MG-G drafted the final version of this manuscript, while all authors critically reviewed and approved the final version.

Acknowledgements

We would like to thank all the children and parents who currently participate in this study. We would also like to thank the European Academy of Childhood Disability for selecting our abstract to be presented in the 30th Annual Meeting (48).

Authors' Information: not applicable

References

1. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006. Dev Med Child Neurol. 2007;49(s109):8–14.
2. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2013;55(6):509–19.

3. Gosling AS. Recent advances in the neuroimaging and neuropsychology of cerebral palsy. *Appl Neuropsychol Child*. 2017;6(1):55–63.
4. Colver A, Rapp M, Eisemann N, Ehlinger V, Thyen U, Dickinson HO, et al. Self-reported quality of life of adolescents with cerebral palsy: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Lancet*. 2015;385(9969):705–16.
5. Straub K, Obrzut JE. Effects of cerebral palsy on neuropsychological function. *J Dev Phys Disabil*. 2009;21:153.
6. Stadskleiv K, Jahnsen R, Andersen GL, von Tetzchner S. Neuropsychological profiles of children with cerebral palsy. *Dev Neurorehabil*. 2018;21(2):108–20.
7. Ego A, Lidzba K, Brovedani P, Belmonti V, Gonzalez-Monge S, Boudia B, et al. Visual- perceptual impairment in children with cerebral palsy: A systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(s2):46–51.
8. Pirila S, van der Meere JJ, Rantanen K, Jokiluoma M, Eriksson K. Executive functions in youth with spastic cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*, 26(7), 817–21.
9. Bottcher L. Children with spastic cerebral palsy, their cognitive functioning, and social participation: A review. *Child Neuropsychol*. 2010;16(3):209–28.
10. Laporta-Hoyos O, Ballester-Plané J, Póo P, Macaya A, Meléndez-Plumed M, Vázquez E, et al. Proxy-reported quality of life in adolescents and adults with dyskinetic cerebral palsy is associated with executive functions and cortical thickness. *Qual Life Res*. 2017;26(5):1209–22.
11. Novak I, McIntyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: State of the evidence. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(10):885–910.
12. Simons DJ, Boot WR, Charness N, Gathercole SE, Chabris CF, Hambrick DZ, et al. Do “Brain-Training” Programs Work? *Psychol Sci Public Interes*. 2016;17(3):103–86.
13. Conklin HM, Ogg RJ, Ashford JM, Scoggins MA, Zou P, Clark KN, et al. Computerized cognitive training for amelioration of cognitive late effects

- among childhood cancer survivors: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3894-902.
14. Daley D, Van Der Oord S, Ferrin M, Danckaerts M, Doepfner M, Cortese S, et al. Behavioral interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(8):835–47.
 15. Davis JC, Marra CA, Najafzadeh M, Liu-Ambrose T. The independent contribution of executive functions to health related quality of life in older women. *BMC Geriatr*. 2010;10:16.
 16. Eve M, O’Keeffe F, Jhuty S, Ganesan V, Brown G, Murphy T. Computerized Working- Memory Training for Children Following Arterial Ischemic Stroke: A Pilot Study With Long-Term Follow-Up. *Appl Neuropsychol Child*. 2016;5(4):273–82.
 17. Hardy KK, Willard VW, Allen TM, Bonner MJ. Working memory training in survivors of pediatric cancer: a randomized pilot study. *Psychooncology*. 2013;22(8):1856–65.
 18. McBride RL, Horsfield S, Sandler CX, Cassar J, Casson S, Cvejic E, et al. Cognitive remediation training improves performance in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res*. 2017;257:400–5.
 19. Best MW, Gale D, Tran T, Haque MK, Bowie CR. Brief executive function training for individuals with severe mental illness: Effects on EEG synchronization and executive functioning. *Schizophr Res*. 2019;203:32-40.
 20. Damholdt MF, Mehlsen M, O’Toole MS, Andreasen RK, Pedersen AD, Zachariae R. Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints- a randomized controlled trial. *Psychooncology*. 2016;25(11):1293–300.
 21. De Giglio L, De Luca F, Prosperini L, Borriello G, Bianchi V, Pantano P, et al. A low-cost cognitive rehabilitation with a commercial video game improves sustained attention and executive functions in multiple sclerosis: A pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(5):453–61.

22. Eggenberger P, Wolf M, Schumann M, de Bruin ED. Exergame and Balance Training Modulate Prefrontal Brain Activity during Walking and Enhance Executive Function in Older Adults. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:66.
23. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:135–68.
24. Løhaugen GC, Beneventi H, Andersen GL, Sundberg C, Østgård HF, Bakkan E, et al. Do children with cerebral palsy benefit from computerized working memory training? Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:269.
25. Mak C, Koa Whittingham |, Cunnington | Ross, Boyd RN. Effect of mindfulness yoga programme MiYoga on attention, behaviour, and physical outcomes in cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(9):922-32.
26. Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Buitelaar J, Daley D, Dittmann RW, et al. Cognitive Training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Clinical and Neuropsychological Outcomes From Randomized Controlled Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(3):164–74.
27. Hardy JL, Nelson RA, Thomason ME, Sternberg DA, Katovich K, Farzin F, et al. Enhancing Cognitive Abilities with Comprehensive Training: A Large, Online, Randomized, Active-Controlled Trial. Greenlee MW, editor. *PLoS One.* 2015;10(9):e0134467.
28. Piovesana AM, Ross S, Whittingham K, Ware RS, Boyd RN. Stability of Executive Functioning Measures in 8-17-Year-Old Children with Unilateral Cerebral Palsy. *Clin Neuropsychol.* 2015;29(1):133–49.
29. Boyd RN, Mitchell LE, James ST, Ziviani J, Sakzewski L, Smith A, et al. Move it to improve it (Mitii): Study protocol of a randomised controlled trial of a novel web- based multimodal training program for children and adolescents with cerebral palsy. *BMJ Open.* 2013;3:e002853.
30. Bilde PE, Kliim-Due M, Rasmussen B, Petersen LZ, Petersen TH, Nielsen JB. Individualized, home-based interactive training of cerebral palsy children delivered through the Internet. *BMC Neurol.* 2011;11:32.

31. Reid LB, Rose SE, Boyd RN. Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(7):390–400.
32. Manning KY, Fehlings D, Mesterman R, Gorter JW, Switzer L, Campbell C, et al. Resting state and diffusion neuroimaging predictors of clinical improvements following constraint-induced movement therapy in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2015;30(11):1507–14.
33. Inguaggiato E, Sgandurra G, Perazza S, Guzzetta A, Cioni G. Brain reorganization following intervention in children with congenital hemiplegia: A systematic review. *Neural Plast*. 2013; 2013:356275.
34. Horowitz-Kraus T, Toro-Serey C, Difrancesco M. Increased resting-state functional connectivity in the cingulo-opercular cognitive-control network after intervention in children with reading difficulties. Ward LM, editor. *PLoS One*. 2015;10(7): e0133762.
35. Astle DE, Barnes JJ, Baker K, Colclough GL, Woolrich MW. Cognitive Training Enhances Intrinsic Brain Connectivity in Childhood. *J Neurosci*. 2015;35(16):6277–83.
36. Chen N, Cai P, Zhou T, Thompson B, Fang F. Perceptual learning modifies the functional specializations of visual cortical areas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(20):5724–9.
37. Suzuki T, Takeuchi S, Yoshinaga H. Dislocation dynamics and plasticity. Springer series in materials science v. 12. Berlin: Springer; 1991.
38. Frantzidis C, Moraitou D, Ladas AK, Anderson-Hanley C, Barcelos NM, Zimmerman EA, et al. The Aerobic and Cognitive Exercise Study (ACES) for Community-Dwelling Older Adults With or At-Risk for Mild Cognitive Impairment (MCI): Neuropsychological, Neurobiological and Neuroimaging Outcomes of a Randomized Clinical Trial. 1:76.
39. Eliasson A-C, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Öhrvall A-M, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(7):549–54.

40. Toronto AS. Screening test of Spanish grammar. Illinois: Northwestern University Press; 1973.
41. Sabbadini M, Bonanni R, Carlesimo GA, Caltagirone C. Neuropsychological assessment of patients with severe neuromotor and verbal disabilities. *J Intellect Disabil Res.* 2001;45(2):169–79.
42. Ballester-Plané J, Laporta-Hoyos O, Macaya A, Póo P, Meléndez-Plumed M, Vázquez É, et al. Measuring intellectual ability in cerebral palsy: The comparison of three tests and their neuroimaging correlates. *Res Dev Disabil.* 2016; 56:83–98.
43. Mclean B, Blakeman M, Carey L, Ward R, Novak I, Valentine J, et al. Discovering the sense of touch: protocol for a randomised controlled trial examining the efficacy of a somatosensory discrimination intervention for children with hemiplegic cerebral palsy. *BMC Pediatrics.* 2018;18(1): 252.
44. PREBO-6: Prediction of childhood Brain Outcomes in infants born preterm using neonatal MRI and concurrent clinical biomarkers [Internet]. ANZCTR. [cited 2019Sep18]. Available from: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12619000155190>
45. Boyd RN, Davies PS, Ziviani J, Trost S, Barber L, Ware R, et al. PREDICT-CP: study protocol of implementation of comprehensive surveillance to predict outcomes for school-aged children with cerebral palsy. *BMJ Open.* 2017;7(7): e014950.
46. Sakzewski L, Bleyenheuft Y, Boyd RN, Novak I, Elliott C, Reedman S, et al. Protocol for a multisite randomised trial of Hand–Arm Bimanual Intensive Training Including Lower Extremity training for children with bilateral cerebral palsy: HABIT-ILE Australia. *BMJ Open.* 2019;9(9): e032194.
47. Reid LB, Pagnozzi AM, Fiori S, Boyd RN, Dowson N, Rose SE. Measuring neuroplasticity associated with cerebral palsy rehabilitation: An MRI based power analysis. *Int J Dev Neurosci.* 2017; 58:17–25.

48. García-Galant M, Cañas A, Blasco M, Laporta-Hoyos O, Ballester-Plané J, Caldú X, Miralbell J, Leiva D, Toro-Tamargo E, Alonso X, Meléndez-Plumed M, Gimeno F, Pannek K, Boyd N.R & Pueyo R. Study protocol of a randomised controlled trial of online executive function training for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(s2):38.

Additional file 1. Motor, communication, intelligence and other measures at T0 assessments.

INSTRUMENT	BRIEF DESCRIPTION
MOTOR MEASURES	
Gross Motor Function Classification (GMFCS)	GMFCS is a five level classification system of children's functional gross motor severity. It is based on patient's self-initiated movement with emphasis on sitting, transfers and mobility (1).
Manual Ability Classification System (MACS)	MACS is a five level classification system based on the children's self-initiated ability to handle objects and their need for assistance or adaptation to perform manual activities in everyday life (2).
Bimanual Fine Motor Function (BFMF)	BFMF classification level is determined by assessing the child's ability to grasp, manipulate, and hold objects for each hand. Five ordinal grading levels of fine motor function are obtained (3).
Abilhand Questionnaire	It is a measure by 21 items of manual ability for children with upper limb impairments and the person's ability to manage daily activities that require the use of upper limb, whatever the strategies involved (4).
COMMUNICATION MEASURES	
Communication Function Classification System	This daily communication abilities scale ranges from I to V levels of communication in terms of effectiveness and velocity of the communication (5).
Viking Speech Scale	It is a scale to classify children's speech production. Viking Speech Scale describes four levels (6).
INTELLIGENCE	
Raven's Coloured Progressive Matrices	This test consists of 36 items, grouped into three sets of 12 items of increasing difficulty within each set. Each item contains a pattern problem with one part removed. The participant has to choose which of the six alternatives completes the pattern (7). It has been proved that this test gives comprehensive information on cognitive performance in CP, comprising not only visual but also verbal functions (8).
OTHER MEASURES	
Strengths and Difficulties Questionnaire	This questionnaire is used to assess parents' perceptions of pro-social and difficult behaviours in their child. Five sub-scales are considered: frequency of emotional symptoms; conduct problems; inattention/hyperactivity; peer problems; and prosocial behaviour (9).
Autism Spectrum Screening Questionnaire	It is a screening questionnaire used to identify autism spectrum symptoms in high-functioning children and adolescents (10).
Pain Scale	It is a scale to assess the intensity of pain in children with CP. Firstly, parents were asked if the child had experienced any pain anytime and during the last month. Secondly, participants responded the two questions on pain about intensity and frequency during the last month using the Child Health Questionnaire as in the Study of Participation of Children with CP living in Europe (SPARCLE) (11).
Parental Stress Scale	It is a self-report scale that measures changes in parental stress levels for caregivers who have accessed targeted support, such as family support, parenting courses and one to one parenting support (12).
Beach Center Family Quality of Life Scale	This questionnaire assesses families' perceptions of their satisfaction with different aspects of family quality of life. It contains five subscales: family interaction, parenting, emotional wellbeing, physical/material wellbeing and disability-related support (13).

Additional file. Neuropsychological tests and parental questionnaires at T0, T1 and T2 assessments.

NEURO-PSYCHO-SOCIAL MEASURES		
INSTRUMENT	BRIEF DESCRIPTION	RELIABILITY
Inhibition and Working memory		
Spatial Span subtest (WNS)	It comprises two series: the forward condition, in which the examiner points out some cubes and the examinee must indicate the same cubes in the same order; and backward, in which the examinee must indicate the cubes in the reverse order. In both conditions, the length of the sequences is gradually increased.	The reliability of the subtest is 0.73 (14).
Digit Span subtest (WISC-V)	It comprises two series: the forward condition, in which the person who perform the assessment read a sequence of numbers and the examinee must recall the numbers in the same order; and the backward condition, in which the examinee must recall the numbers in reverse order.	The reliability of the cognitive competence index (CCI), composed of the subtest of digits, is 0.92 (15).
Conner's Continuous Performance Test - II	In this task respondents are required to press whenever any letter except the target letter 'X' appears on the computer screen.	The reliability of this test is 0.66-0.95 (16).
Auditory Attention and Response Set (NEPSY- II)	The task consists in listening a series of words and when a target word is listened the examinee must touch the correspondent circle associated.	The reliability of this subindex is 0.87 (17).
Cognitive flexibility		
Five Digit Test	It is considered as an alternative for the Stroop Test. FDT is a multilingual non-reading test to assess cognitive flexibility and inhibition. It minimizes the effects of education and social class and allows the testing of some severe clinical cases.	The reliability for this test is 0.86-0.94 (18).
Word Generation (NEPSY-II)	This subindex is aimed to evaluate the acquisition and recuperation of language, recuperation of the vocabulary, spelling ability, starting, working memory, speed of processing, attention, sustained effort and verbal productivity through a task based on generate words that belong to a certain semantic category or with a specific initial letter.	This subindex has a reliability of 0.79 (17).
High-level Executive Functions		
Tower (D-KEFS)	The Tower Test is a modification similar to earlier Tower test, that is, Tower of Hanoi. The D-KEFS version's usefulness in comparison to these other version is not documented, but D-KEFS version will prove more child-friendly that these other tower tasks remains to be seen (Sue Baron, 2004).	The reliability for the population between 8 to 19 years is 0.51; in population with CP is 0.74 (19).
Social Cognition		
Theory of mind (NEPSY-II)	This subtest evaluates social perception through assessing the ability to understand mental functions such as believes intention, hoax, emotion, imagination and pretending. The tasks consist in a series of questions about images in which the subject must understand the other person point of view.	The reliability of this test is 0.65-0.70 (17).
Affect recognition (NEPSY-II)	This subindex evaluates the ability of recognise emotions through pictures of kids' faces.	The reliability of this test is 0.63-0.97 (17).
Memory		
Memory for Designs (NEPSY-II)	This subindex evaluates the ability of learn and remember visual information of children.	The reliability of this test is 0.74-0.88 (17).
Word Selective Reminding (TOMAL)	This subindex evaluates the ability of learn and remember verbal information of children.	The reliability of this test is 0.96 (20).
Visuospatial processing		
Arrows (NEPSY-II)	This subindex consists in judging the orientation of a line. Several arrows are disposed around a dot and the examinee has to say which lines are addressed towards the dot.	The reliability of this test is 0.74-0.88 (17).

Benton's Facial Recognition test	Subjects are presented with a target face above six test faces, and they are asked to indicate which of the six images match the target face.	Part-whole correlation coefficients between the short and long forms of the test ranged from 0.884 to 0.940 (21).
Parental Questionnaires		
Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition	BRIEF is a parent-rated questionnaire designed to assess the behavioural manifestations of executive functions in everyday life. It consists of eight subscales which combine to form the Behavioural Regulation Index and the Metacognition and Global index.	The reliability is on the 0.90 (22).
Cerebral Palsy Quality of Life	CP QOL refers to an individual's perception of their wellbeing across various domains of life. The topics are: social wellbeing and acceptance; feelings about functioning; participation and physical health; emotional wellbeing and self-esteem; access to services; pain and impact of disability and family health (22).	The reliability for primary caregivers is 0.76 – 0.89 (23).
Participation and Environment Measure for Children and Youth	It is used to examine the frequency and level of participation in home, school and community settings (23). The measure also addresses whether the surrounding environment makes it easier or harder to participate.	This scale reported moderate to good internal consistency (0.59) and reliability (0.58) (24).

REFERENCES

1. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Gross motor function classification system for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39(4): 214-23.
2. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Öhrvall A-M, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(7):549–54.
3. Elvrum AKG, Andersen GL, Himmelmann K, Beckung E, Öhrvall A-M, Lydersen S, et al. Bimanual Fine Motor Function (BFMF) Classification in Children with Cerebral Palsy: Aspects of Construct and Content Validity. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2016;36(1):1–16
4. Arnould C, Penta M, Renders A, Thonnard JL. ABILHAND-Kids: A measure of manual ability in children with cerebral palsy. *Neurology.* 2004;63(6):1045–52.
5. Vander Zwart KE, Geytenbeek JJ, de Kleijn M, Oostrom KJ, Gorter JW, Hidecker MJC, et al. Reliability of the Dutch-language version of the Communication Function Classification System and its association with language comprehension and method of communication. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(2):180–8.
6. Pennington L, Virella D, Mjøen T, da Graça Andrada M, Murray J, Colver A, et al. Development of The Viking Speech Scale to classify the speech of children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2013;34(10):3202-10.
7. Raven JC, Court JH, Seisdedos Cubero N. Raven matrices progresivas escalas: CPM color, SPM general, APM superior. Madrid : TEAEdiciones; 2001.
8. Ballester-Plané J, Laporta-Hoyos O, Macaya A, Póo P, Meléndez-Plumed M, Vázquez É, et al. Measuring intellectual ability in cerebral palsy: The comparison of three tests and their neuroimaging correlates. *Research in Developmental Disabilities.* 2016;56:83–98.
9. Goodman R. Psychometric properties of the strengths and difficulties questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(11):1337–45.

10. Mattila M-L, Jussila K, Linna S-L, Kielinen M, Bloigu R, Kuusikko-Gauffin S, et al. Validation of the Finnish Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ) for Clinical Settings and Total Population Screening. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2012;42(10):2162–80.
11. Parkinson K, Gibson L, Dickinson H, Colver A. Pain in children with cerebral palsy: a cross-sectional multicentre European study. *Acta Paediatrica*. 2010;99(3):446–51.
12. Berry JO, Jones WH. The Parental Stress Scale: Initial Psychometric Evidence. *Journal of Social and Personal Relationships*. 1995;12(3):463–72.
13. Hoffman L, Marquis J, Poston D, Summers JA, Turnbull A. Assessing Family Outcomes: Psychometric Evaluation of the Beach Center Family Quality of Life Scale. *J Marriage Fam*. 2006;68(4):1069–83.
14. Wechsler D, Naglieri JA. Wechsler Nonverbal Scale of Ability (WNV). Pearson; 2006.
15. Szczepkowski K, Demakis G. Does Executive Functioning Predict Financial Capacity in College Students Beyond Inancial Literacy, Mathematical Ability, and Estimated IQ? *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2017;32(6):667–765.
16. Conners CK. Conners Continuous Performance Test II Version 5™. PsycTESTS Dataset; 2012.
17. Korkman M, Kirk U, Kemp S. NEPSY-II. Madrid: Pearson; 2014.
18. Sedó M, De Paula J, Malloy-Diniz L.F. Five digit test. Madrid: TEA; 2007.
19. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Manual for the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS). San Antonio, TX: Psychological Corp; 2001.
20. Reynolds & Cecil R. Reliability of Performance on the Test of Memory and Learning (TOMAL) by an Adolescent Learning Disability Sample. *Educational and Psychological Measurement*- 1998; 58(5): 832–835p.
21. Benton AL. Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual. Vol. 2. New York etc.: Oxford University Press; 1994. 159 p.
22. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. TEST REVIEW Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychol*. 2000;6(3):235–8.
23. Davis E, Shelly A, Waters E, Davern M. Measuring the quality of life of children with cerebral palsy: comparing the conceptual differences and psychometric properties of three instruments. *Dev Med Child Neurol*. 2010Feb;52(2):174–80.
24. Coster W, Bedell G, Law M, Khetani MA, Teplicky R, Liljenquist K, et al. Psychometric evaluation of the Participation and Environment Measure for Children and Youth. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(11):1030–7.

ESTUDIO II

A randomized controlled trial of home-based computerized executive function intervention for children with cerebral palsy

European Journal of Pediatrics (2023)

García-Galant, M., Blasco, M., Laporta-Hoyos, O., Berenguer-González, A., Moral-Salicrú, P., Ballester-Plané, J., Caldú, X., Miralbell, J., Alonso, X., Medina-Cantillo, J., Povedano-Bulló, E., Leiva, D., Boyd, R.N. y Pueyo, R.

Abstract

Background

Children with cerebral palsy (CP) often show executive function (EF) impairments that are key to quality of life.

Aims

To assess whether a home-based computerized intervention programme improves executive functions (EFs) compared to usual care.

Methods and procedures

Sixty participants (30 females) with CP (8-12 years old) were paired by age, sex, motor ability, and intelligence quotient score and then randomized to intervention and waitlist control groups. The intervention group received a 12-week home-based computerized EF intervention (5 days/week, 30 minutes/day, total dose 30 hours). Core and higher-order EFs were assessed before, immediately after and 9 months after completing the intervention.

Outcomes and results

The intervention group performed better than the waitlist control group in the three core EFs (immediately and 9 months after the intervention): inhibitory control ($F = 7.58$, $p = 0.13$ and $F = 7.85$, $p = 0.12$), working memory ($F = 8.34$, $p = 0.14$ and $F = 7.55$, $p = 0.13$), and cognitive flexibility ($F = 4.87$, $p = 0.09$ and $F = 4.19$, $p = 0.08$). No differences were found between the groups in higher-order EF or EF manifestations in daily life.

Conclusions and implications

A home-based computerized EF intervention improved core EF in children with CP, but further research is needed to identify strategies that allow the transfer of these improvements to everyday life.

Clinical trial registration: (NCT04025749) retrospectively registered on 19 July 2019.

Introduction

Cerebral palsy (CP) is a major cause of physical disability in children, with a median estimated prevalence of 1.6 per 1000 live births [1]. CP is described as a group of permanent disorders that affect the development of movement and posture, causing activity limitations attributed to nonprogressive disturbances that occur in the developing foetal or infant brain and persist throughout life [2]. This motor function impairment is often accompanied by disturbances of sensation, cognition, perception, communication, behaviour, and epilepsy [3, 2, 4].

One in two children with CP has an intellectual impairment [5], which may be more disabling than the motor impairment itself [6, 7]. Visual perception [6] and executive functions (EFs) [8] are the most reported specific cognitive deficits in children with CP.

EFs include a set of complex cognitive skills that work together to direct behaviour for decision-making and action planning and play a critical role in behaviour and emotional control in daily life [9, 10]. EFs develop throughout childhood and adolescence and are essential for mental and physical health, daily life functioning and academic achievement [9, 10].

According to Diamond [11], there are three core EFs: inhibitory control, working memory and cognitive flexibility. Inhibitory control allows individuals to control their attention, behaviour, thoughts, and/or emotions to override a strong internal predisposition or external lure. Working memory refers to the ability to hold information in mind and mentally process it. Cognitive flexibility is described as the ability to change perspectives or approaches to a problem and refers to flexibility in adjusting to new demands, rules, or priorities. These three core EFs constitute the fundamental base of higher-order EF: reasoning, problem solving, and planning [11].

Difficulties in all three core EFs domains (inhibitory control, working memory and flexibility) are found in children with CP [7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Furthermore, higher-order EF impairments have been reported in individuals with CP [7, 8, 13]. Some of the abovementioned studies used performance-based tests [8, 12, 13, 14, 15, 16, 17,

18, 19], and others also used rating scales [7, 8, 19, 15], which are both necessary for the clinical diagnosis of neurological disorders, as they assess different aspects of EFs [9, 20, 21]. Considering that EF deficits have been identified in children with CP and the relationship between these deficits and the quality of life of people with CP [22], there is a clear need for EF interventions targeting people with CP.

The majority of interventions for CP focus on motor impairments [5, 23, 24, 25], but only a few randomized controlled trials (RCTs) have explored the effect of interventions (multimodal, physical, and cognitive) on EF. Specifically, some studies reported inhibitory control improvements immediately after multimodal [26], physical [19] or cognitive interventions [27]. Only a cognitive intervention showed efficacy in improving working memory immediately postintervention [27]. No previous short-term positive effects after multimodal, physical, or cognitive interventions on the core EF of cognitive flexibility were shown [28]. Only one multimodal study was previously conducted to determine the long-term follow-up effects on core EF outcomes. The results of that study (which did not include a control group) showed improvements in cognitive flexibility 6 months after the intervention [29]. Short-term positive effects of a multimodal intervention have only been found for the higher-order EF of reasoning [30]. Until now, there have been no studies targeting cognitive interventions that attempt to improve all core EFs components with the same intervention, testing the effect on higher-order EF and on daily life performance in children with CP. The present study aimed to test whether a home-based computerized cognitive intervention had positive short- and long-term effects on all core and higher-order EFs and manifestations of EF in daily life in children with CP.

2. Materials and methods

2.1 Study design and procedure

A researcher-blinded, matched-pair, randomized waitlist-controlled trial was performed as detailed in the study protocol [31].

Participants were matched in pairs based on age (8-10.5/10.6-12 years), sex, Manual Ability Classification System (MACS) level (I-II/III) [32] and intelligence quotient (IQ) score ($<80/\geq 80$) [33]. Each of the paired participants was then randomized to the intervention (12-week cognitive intervention) or waitlist control (usual care) group. An EF assessment was carried out at three time points: before (T0, baseline), immediately after (T1, postintervention) and 9 months after (T2, follow-up) completing the intervention, as shown in Figure 1. After finishing the 9-month follow-up assessment, the intervention was offered to the participants in the waitlist control group.

The current study was retrospectively registered on the 19th of July 2019 at ClinicalTrials.gov (NCT04025749). Ethical approval was obtained from the University of Barcelona's Institutional Ethics Committee Institutional Review Board (IRB 00003099, assurance number: FWA00004225; <http://www.ub.edu/recerca/comissioeticoetica.htm>) and from Sant Joan de Déu - Barcelona Children's Hospital Ethics Committee (PIC-45-20). The research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from all parents or legal guardians of the participants, and oral informed consent was obtained from all participants.

2.2 Participants

Sixty children diagnosed with CP (30 females; mean age 10.3 years, SD 1.6) were recruited from Sant Joan de Déu - Barcelona Children's Hospital, Hospital Vall d'Hebron, Fundació ASpace Catalunya, from a previous study of the research group [22], and through a webpage created for recruitment purposes. The inclusion criteria were (i) children aged 8-12 years; (ii) children presenting with MACS levels I, II, or III; (iii) children who were able to use an intelligible yes/no response system; (iv) children who were able to understand simple instructions as evaluated by the Screening Test of Spanish Grammar [34]; (v) children who were available to participate in the study for a whole year; and (vi) children who had internet access at home. Children were excluded if they had hearing or visual impairments that precluded neuropsychological assessment and cognitive intervention. A total of 60 participants was determined as the required sample size, as described in the study protocol [31].

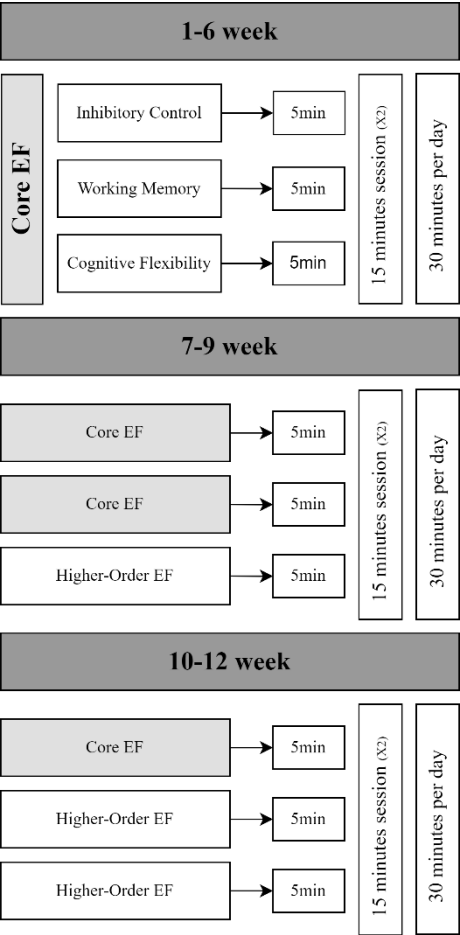
2.3 Randomization

Participants were randomized using an in-house program written in R by the statistician, which generated the allocation sequence and assigned participants to the intervention or waitlist control group. Once the randomization process was completed, the researcher in charge of the intervention informed the participants' parents or legal guardians about the group allocation. Participants in the intervention group were informed about the details of the home-based computerized program. The researcher who carried out the assessment remained blinded to the group assignment of each participant throughout the entire study.

2.4 Intervention

NeuronUp (www.neuronup.com) is the computerized cognitive intervention that was used in this project, as detailed in the study protocol [31]. Figure 1 shows the intervention structure. The total proposed dose of the direct intervention was 30 hours, distributed over 12 weeks, with a total of 120 sessions (15 minutes every session), namely, 10 sessions per week (2.5 hours per week). During the first six weeks, the intervention mainly focused on all three core EFs. The higher-order EF intervention, including some social cognition tasks, was introduced after the sixth week. According to the distribution programme, the total intervention dose was 20.6 hours for the core EF intervention and 9.4 hours for the higher-order EF/social cognition intervention. The EF intervention started at the basic level of difficulty and was gradually adjusted automatically. Manual

Figure 1. Intervention structure



Abbreviations: EF = Executive Function; X2 = twice.

adjustment of the sessions was necessary in some cases, such as rescheduling sessions missed due to illness, holiday, or homework.

To mainly ensure that the participants received the full dose, the following adherence strategies were used: 1) Information strategies: a personalized schedule decorated with pictures related to the children's interests was delivered, including programme instructions, important appointments for neuropsychological assessments and a special space to record the activities that the children carried out during these 12 weeks. 2) Flexibility: each week, each family would elect five days across which to complete ten short sessions. 3) Gaming: the tasks chosen were those with an appearance similar to videogames. 4) Motivational monitoring: during the intervention period, motivational monitoring was carried out by providing personalized immediate messages on platforms such as WhatsApp. Messages were sent weekly to assess motivation and compliance with the previous week's tasks, which allowed for a minimal standardization of follow-up. After the initial messages, the subsequent messages were always personalized to the children's preferences and family dynamics. Through these messages, the therapist highlighted positive aspects of the children's performance to increase motivation and intervention adherence. 5) Expert diploma: all participants were informed that after completing the intervention, they would receive a "NeuronUp's expert diploma". The same information strategies, motivational monitoring and expert diploma were applied to the control group.

2.5 Assessment measures

Motor functioning was classified according to the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [35], MACS [32], and Bimanual Fine Motor Function (BFMF) classification [36], and hand function was assessed using the parent-reported Abilhand-Kids scale [37]. Communication skills were classified using the Communication Function Classification System (CFCS) [38] and the Viking Speech Scale (VSS) [39]. Other variables that may have influenced the effect of the intervention were measured by the Bodily Pain and Discomfort Scale of The Child Health Questionnaire (CHQ) [40], Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ) [41],

Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) [42], Beach Center Family Quality of Life Scale (fQOL) [43], and Parental Stress Scale (PSS) [44].

Instruments used to measure executive functioning include outcomes of the core EF (inhibitory control, working memory, and cognitive flexibility) and higher-order EF and their impact on the manifestations of executive functioning in daily life activities. All these instruments were selected considering their reliability and other psychometric properties [31].

2.5.1 Inhibitory control

The Digit Span subtest (WISC-V) was used to assess verbal inhibitory control considering forward, backward and increasing conditions [45]. The Spatial Span subtest (WNV; Wechsler Nonverbal Scale of Ability) was used to assess visual inhibitory control considering forward and backward conditions [46]. Moreover, the Inhibition index (FDT; Five Digit Test) [47] and the Auditory Attention subtest (NEPSY-II) [48] were used.

2.5.2 Working memory

Verbal working memory was assessed by using the backward conditions of the Digit Span subtests of the WISC-V [45], while the Spatial Span backward condition of the WNV was selected to assess visual working memory [46].

2.5.3 Cognitive Flexibility

The Response Set and Word Generation (Semantic and initial letter) tests of the NEPSY-II were used to assess cognitive flexibility [48]. Moreover, cognitive flexibility was measured by the Five Digit Test (FDT) [47].

2.5.4 Higher-order EF

The Tower test from the Delis-Kaplan EF System was employed to measure planning skills [49].

2.5.5 Manifestations of EF in daily life

To assess behavioural manifestations of executive functioning in everyday life, the parent-proxy version of the Behavior Rating Inventory of Executive Function-2 (BRIEF-2) [51] was used. This scale comprises four indices: the Behavioural Regulation index, Emotional Regulation index, Cognitive Regulation index and Global Index of EF. In this scale, higher T scores indicate poorer performance [51].

2.6 Statistical methods

Per-protocol statistical analyses were performed using IBM SPSS v26 (Statistical Package for the Social Sciences, version 26). Graphical representations were performed with R (version 4.1.0; R Core Team, 2021). Neuropsychological raw data were converted to z scores (mean = 0, SD = 1), except for the BRIEF-2 indices, which were converted to T scores (mean = 50, SD = 10), based on normative data corrected by age and sex (Table S1). The Shapiro–Wilk test was used to test each variable's normality. Summary statistics are reported as the mean (standard deviation), median (minimum-maximum), or frequency (percentage) depending on the measurement scale of the variables analysed. Several physical (pain), mental (autism symptoms and daily difficulties) and environmental (family quality of life and parental stress) variables were considered as potential covariates [40, 41, 42, 43, 44]. Correlations between baseline outcomes and these potential covariates were performed (Pearson's, Spearman's, or Kendall's correlation test depending on the measurement scales), applying Bonferroni's correction (significance level of $p = 0.01$). Only potential covariates that were significantly correlated with the baseline outcomes were included as covariates in our models. To test the effectiveness of the intervention, comparisons between the intervention group and waitlist control group postintervention and at the 9-month follow-up were performed by a series of ANCOVAs (analysis of covariance), with baseline assessments used as covariates in all analyses. The statistical assumptions required for the ANCOVAs, such as the normal distribution of the tested variables, were previously checked. Effect size was assessed by means of the partial

eta-squared (η_p^2) index, considering 0-0.05 as small, 0.06-0.13 as medium, and ≥ 0.14 as large effect sizes [52].

Finally, we performed complementary intention-to-treat (ITT) analysis with R (version 4.1.0; R core Team, 2021), which is available as supplementary material (S4 and S5), to assess the potential bias resulting from the withdrawal of 3 participants. For each given outcome, a longitudinal imputation procedure was applied to the data of individuals who underwent the baseline assessment for that outcome (CopyMean-LOCF procedure; [53,54]). Then, a series of ANCOVAs including the same covariates as the ANCOVAs applied in the per-protocol analysis were performed for each outcome. The imputation procedure carried out in the present study proved to be optimal when there were monotone missing data (for further details, see 54).

3. Results

3.1 Participants

Enrolment, allocation, and follow-up are reported according to CONSORT guidelines (Figure S1) [55]. A total of 140 families were informed about the study and screened for inclusion. Of these 140 families, 53 declined the invitation, and 8 were excluded based on the inclusion and exclusion criteria. Subsequently, 79 children eligible for participation were matched. Prior to the beginning of the study, 16 participants were not included (79% retention rate before the intervention). After randomization, the initial sample included 31 participants in the computerized cognitive intervention group and 32 participants in the waitlist control group. One participant in the intervention group dropped out due to family reasons (97% retention rate after the preintervention assessment). Two participants from the waitlist control group declined to participate due to disagreement with the allocation condition (93% retention rate after the preintervention assessment). The total retention rate was 100% ($n = 60$) during follow-up.

Based on sample size calculation [31] and the withdrawal of 3 participants, the total number of participants that was required to detect changes in the outcome measures was 26 participants in each condition. Thirty participants were included in each group.

The participants' demographic and clinical characteristics at baseline are presented in Table 1 (mean, standard deviation, interquartile range, number of participants, and percentages). Similarly, the same sample's descriptive data for potential covariates are presented in Table 2. No significant differences were found between the groups, as shown in Tables 1 and 2. Recruitment took place between November 2017 and December 2020. Postintervention assessments were completed in April 2021, and follow-up assessments were completed in January 2022.

Table 1

Descriptive statistics for demographic and clinical data

	Intervention group (n=30)	Control group (n=30)	T-Student Mann-Whitney's U ¹ Chi-Squared ² <i>t/U¹/χ² p-value</i>	
Age, mean ± SD (IQR)	10.3 ±1.7 (3)	10.0±1.7 (3)	0.50	0.850
Sex, n (%) ²				
Female	15 (50)	15 (50)	<0.001	1.000
Male	15 (50)	15 (50)		
Gestational Age (in weeks), n (%) ²				
<37 w	14 (46)	20 (66)	0.90	0.824
≥ 37 w	12 (40)	8 (26)		
Unknown	4 (13)	2 (6.7)		
Epilepsy, n (%) ^a				
No epilepsy	24 (80)	18 (60)	2.85	0.091
Active	6 (20)	12 (40)		
Type of CP, n (%) ²				
Spastic	27 (90)	27 (90)	1.20	0.549
Dyskinetic	3 (10)	2 (6.7)		
Unknown	-	1 (3.3)		
Motor Distribution, n (%) [*]				
Unilateral	24 (80)	24 (80)	4.17	0.243
Bilateral	6 (20)	6 (20)		
GMFCS, n (%) ²				
I	20 (66)	14 (46)	5.78	0.126
II	6 (20)	12 (40)		
III	4 (13)	2 (6.7)		
IV	-	2 (6.7)		
MACS, n (%) ²				
I	11 (36)	14 (46)	0.67	0.715
II	16 (53)	13 (43)		
III	3 (10)	3 (10)		
BFMF, n (%) ²				
I	18 (60)	14 (46)	2.44	0.486
II	8 (26)	12 (40)		
III	3 (10)	4 (6.7)		
IV	1 (3.3)	-		
Abilhand Questionnaire, mean ± SD	32.21 ± 7.86	31.03 ± 7.94	0.37	0.713
CFCS, n (%) ²				
I	20 (66)	16 (53)	2.83	0.419
II	9 (30)	10 (33)		
III	1 (3.3)	2 (6.7)		
IV	-	2 (6.7)		
VSS, n (%) ²				
I	26 (86)	18 (60)	5.45	0.065
II	3 (10)	9 (30)		
III	1 (3.3)	3 (10)		
IQ, mean ± SD (IQR)*	100.42 ±15.17 (20)	95.88 ±9.33 (15)	0.87	0.384

Notes. ^aThe International League Against Epilepsy criteria was used to determine epilepsy status [65]; ¹Mann-Whitney's U; ²Chi-Squared.

Abbreviations: BFMF = Bimanual Fine Motor Function; CFCS = Communication Function Classification System; CP = Cerebral Palsy; GMFCS = Gross Motor Function Classification System; IQ = Intelligence Quotient; IQR = Interquartile Range; MACS = Manual Ability Classification System; SD = Standard Deviation; VSS = Viking Speech Scale.

Table 2

Descriptive statistics for potential covariates

	Intervention group	Control group	T-Student	
			Mann-Whitney's U ¹	Chi-Squared ²
			t/U ¹ /χ ²	p-value
Frequency of Pain (CHQ), n (%) ²				
Never	8 (26)	16 (29)	6.47	0.263
A few times	14 (46)	10 (18)		
Often	4 (13)	3 (5.4)		
Unknown	4 (13)	1 (1.8)		
ASSQ, median (IQR) ¹	4.5 (17)	9 (8.0)	354.5	0.692
SDQ, mean ± SD	13.9 ± 6.2	13.7 ± 5.2	-0.1	0.873
fQOL, mean ± SD	3.8 ± 0.7	3.8 ± 0.6	-0.1	0.900
PSS, median (IQR) ¹	22 (14)	25 (10)	329.0	0.154

Notes: ¹Mann-Whitney's U; ²Chi-Squared.

Abbreviations: ASSQ = Autism Spectrum Screening Questionnaire; CHQ = Child Health Questionnaire; fQOL = Beach Center Family Quality of Life Scale; IQR = Interquartile Range; PSS = Parental Stress Scale; SD = Standard Deviation; SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire.

3.2 Intervention

From the 30 hours (120 sessions) initially planned for the intervention, a mean of 28.35 hours (114 sessions) was completed, with a range between a minimum of 26.30 hours (106 sessions) and a maximum of 30 hours (120 sessions). The lockdown that took place during the first months of the COVID-19 pandemic in Spain affected the families' organization, preventing them from carrying out the sessions as planned. Specifically, due to this situation, 3 participants in the intervention group had to extend their training period by five additional weeks, achieving, in the end, the same number of sessions and assessments as the rest of the participants. The mean rate of missed sessions was only 5.0% (a minimum rate of 0.0% and a maximum rate of 13%). Missing data in the analyses due to assessment limitations are specified in the supplementary material.

3.3 Outcomes

Compared to the waitlist control group, the computerized cognitive intervention group showed higher performance immediately after the intervention and follow-up period in some tasks of the three core EF outcomes, as reported in Tables S2 and S3. Tables S4 and S5 show the ITT analyses for all outcomes included in the study. All results except those for working memory at the 9-month follow-up were the same for the per-protocol and ITT analyses. The covariates used in each analysis and average scores adjusted for covariates in the model (estimated marginal means) are also indicated.

3.3.1 Inhibitory control

The intervention group performed better in spatial span ($F = 7.58$, $p = 0.008$, $\eta_p^2 = 0.13$) than the control group postintervention and in digit span (WISC-V) ($F = 7.85$, $p = 0.007$, $\eta_p^2 = 0.12$) during follow-up assessments, with a medium effect size.

3.3.2 Working memory

The intervention group performed better on the working memory task at postintervention and during follow-up assessments. Specifically, the intervention group performed better on the spatial span backward task (WNV; $F = 8.34$, $p = 0.006$, $\eta_p^2 = 0.14$; $F = 7.55$, $p = 0.008$, $\eta_p^2 = 0.13$) immediately after the intervention (large effect size; $F = 8.34$, $p = 0.006$, $\eta_p^2 = 0.14$) and at the 9-month follow-up (medium effect size; $F = 7.55$, $p = 0.008$, $\eta_p^2 = 0.13$).

3.3.3 Cognitive flexibility

The intervention group performed better on the Response Set task (NEPSY-II) immediately after the intervention ($F = 4.87$, $p = 0.032$, $\eta_p^2 = 0.09$) and at the 9-month follow-up ($F = 4.19$, $p = 0.046$, $\eta_p^2 = 0.08$) assessments, with medium effect sizes.

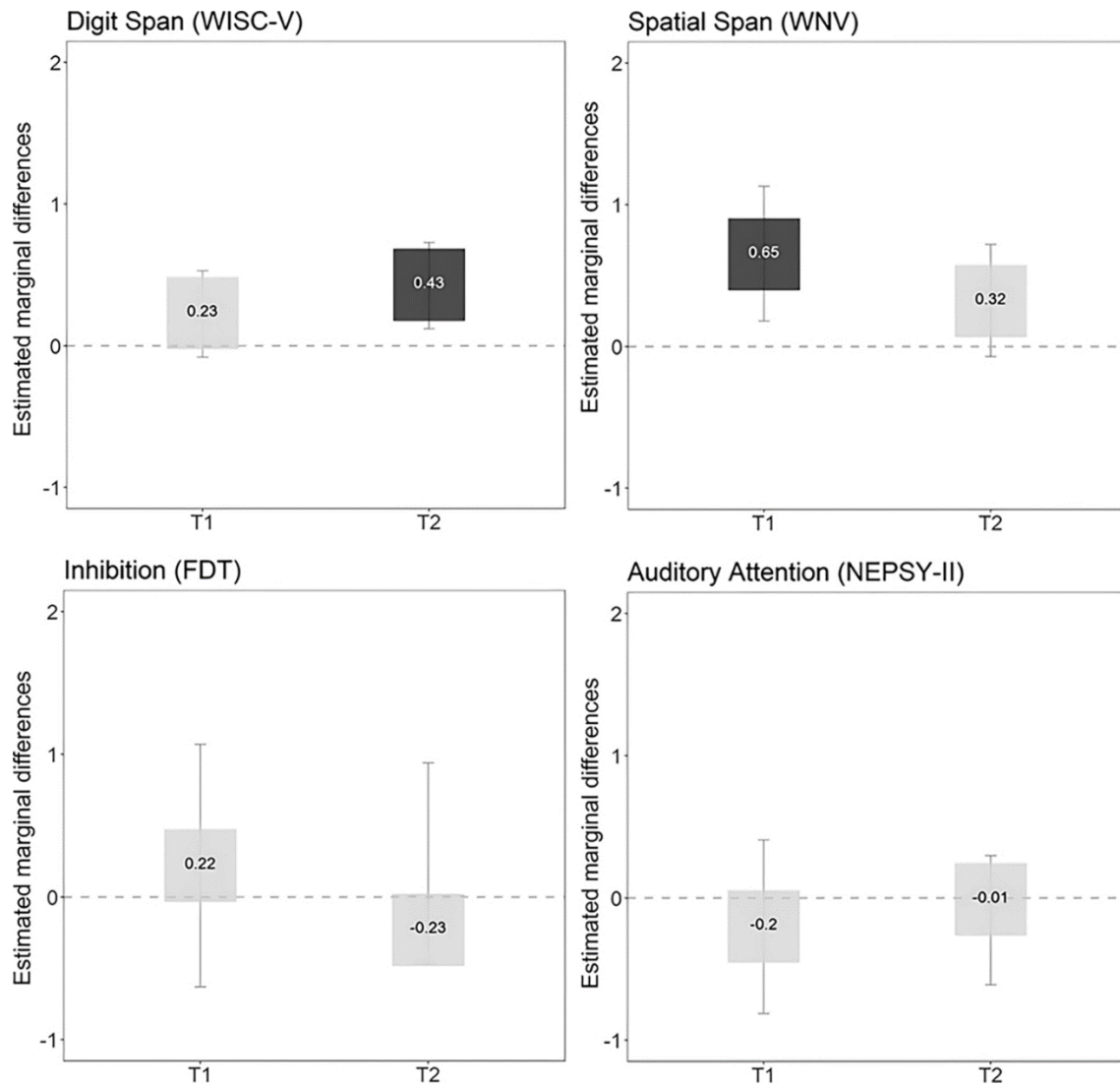
3.3.4 Higher-order EF

There were no differences between the intervention and waitlist control groups in higher-order EF (Tower, D-KEFS) and behavioural manifestations of executive functioning in everyday life (BRIEF-2) outcomes immediately and 9 months after the intervention.

3.4 Graphical representations

The graphical representations of the results are presented in Figures 2-4 and Figures S2-S3. Boxes represent the estimated marginal differences (differences between the groups' estimated marginal means in Tables S2 and S3) between the intervention and waitlist control groups immediately after the intervention (T1) and at the 9-month follow-up (T2). The intervention group showed better performance on the majority of the cognitive domains than the waitlist control group (positive differences shown in Figures 2-4 and Figure S2; negative differences shown in Figure S3), although not all reached significance (dark grey boxes). The graphical representation also shows two different patterns in some measures. First, there was an ascending pattern in which changes were higher at the 9-month follow-up than immediately postintervention, as seen, for example, in the digit span (WISC-V) plot (Figure 2). Second, there was a descending pattern in which the highest differences were in the postintervention assessment compared to the 9-month follow-up assessment, as seen, for example, in the spatial span (WNV) plot (Figure 2).

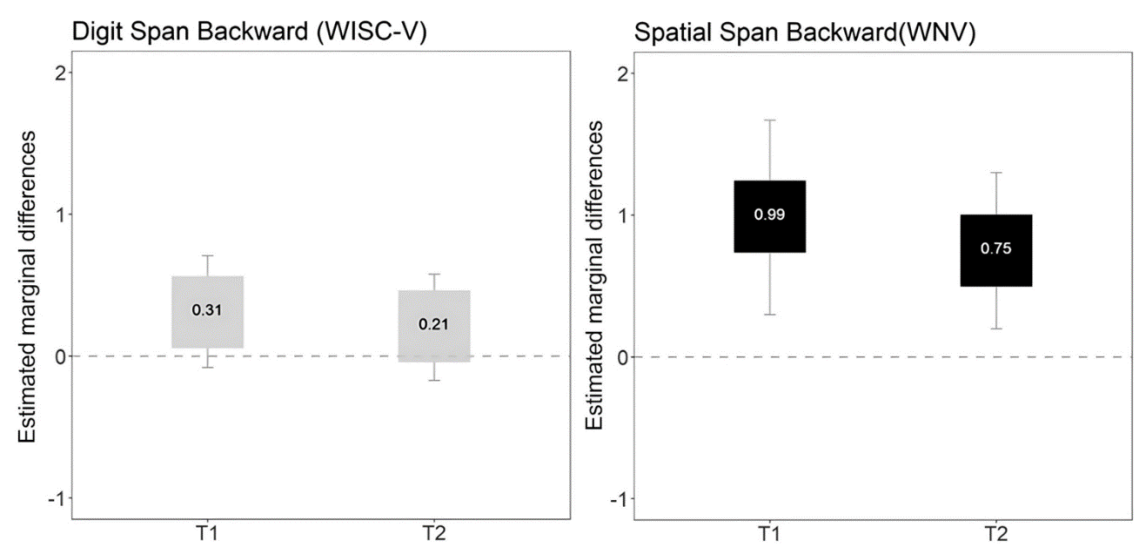
Figure 2. Graphical representation of differences between intervention and waitlist groups in inhibitory control



Notes: dark grey box (significant differences between the intervention and waitlist group); light grey (no significant differences). Estimated marginal differences (estimated marginal mean of the intervention group – estimated marginal mean of the waitlist control group) above zero indicate that the intervention group has better performance than the waitlist group. Box sizes represent the magnitude of the estimated differences (i.e., areas are proportional to the corresponding estimated effect), whereas whiskers correspond to the 95% CIs for the marginal differences.

Abbreviations: T1 = postintervention; T2 = 9-month follow-up after the intervention; FDT = Five Digit Test; NEPSY-II = A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition; WISC-V = Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition; WNV = Wechsler Nonverbal Scale of Ability.

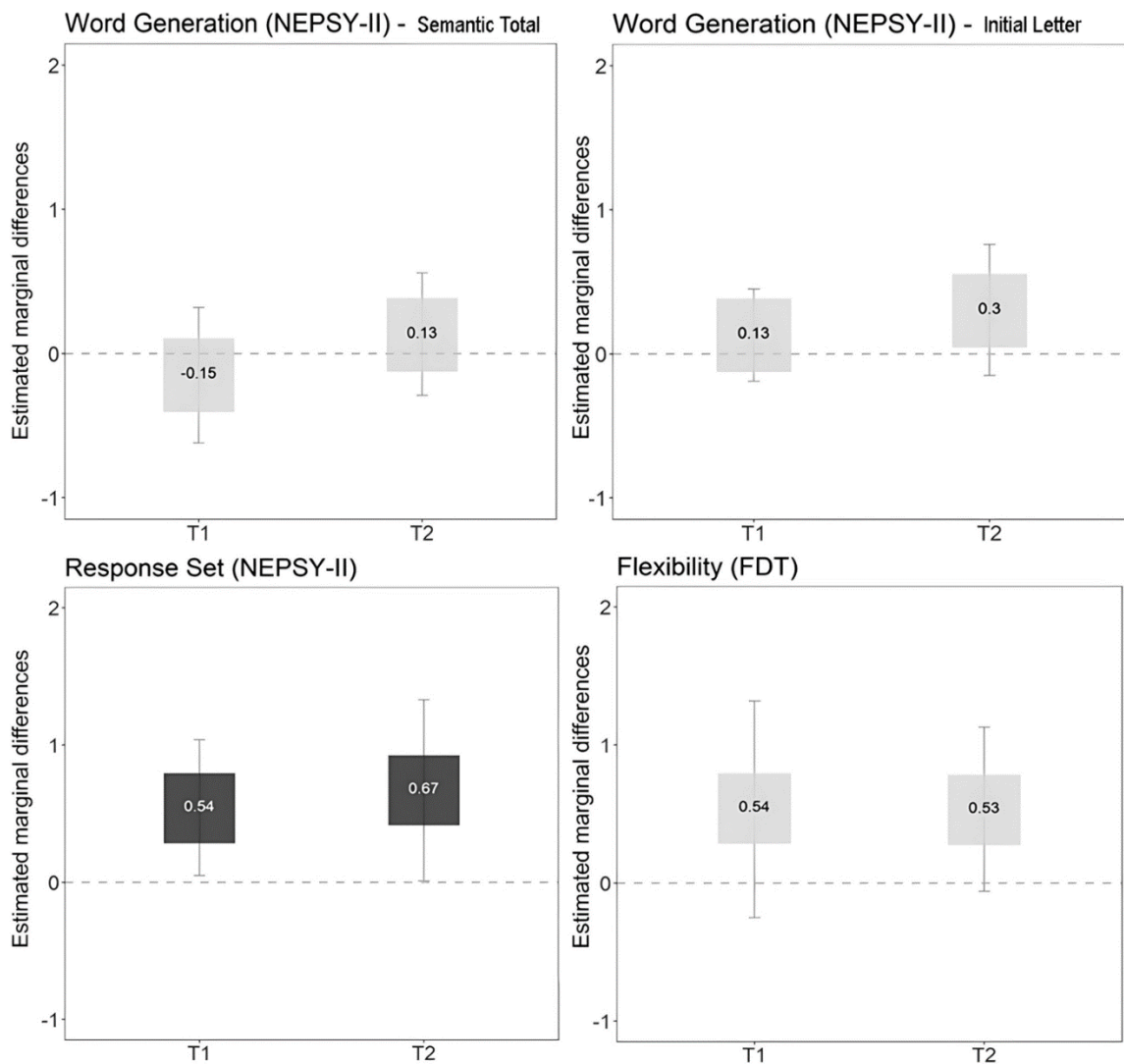
Figure 3. Graphical representation of differences between intervention and waitlist groups in working memory



Notes: dark grey box (significant differences between the intervention and waitlist group); light grey (no significant differences). Estimated marginal differences (estimated marginal mean of the intervention group – estimated marginal mean of the waitlist control group) above zero indicate that the intervention group has better performance than the waitlist group. Box sizes represent the magnitude of the estimated differences (i.e., areas are proportional to the corresponding estimated effect), whereas whiskers correspond to the 95% CIs for the marginal differences.

Abbreviations: T1 = postintervention; T2 = 9-months follow-up after intervention; WISC-V = Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition; WNV = Wechsler Nonverbal Scale of Ability.

Figure 4. Graphical representation of differences between intervention and waitlist groups in cognitive flexibility graphical representation



Notes: dark grey box (significant differences between the intervention and waitlist group); light grey (no significant differences). Estimated marginal differences (estimated marginal mean of the intervention group – estimated marginal mean of the waitlist control group) above zero indicate that the intervention group has better performance than the waitlist group. Box sizes represent the magnitude of the estimated differences (i.e., areas are proportional to the corresponding estimated effect), whereas whiskers correspond to the 95% CIs for the marginal differences.

Abbreviations: T1 = postintervention; T2 = 9-months follow-up after intervention; FDT = Five Digit Test; NEPSY-II = A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition.

Discussion

The main findings of this study suggest that a computerized intensive and progressively challenging EF home intervention improved core EF performance (inhibitory control, working memory, and cognitive flexibility) in children with CP. Core EF differences between the groups in some tasks were also demonstrated at the 9-month follow-up after completing the intervention. To our knowledge, this is the first study to demonstrate that a 30-hour cognitive intervention improved performance in some tasks covering all core EF.

This positive effect in the core EF may translate to large and significant improvements in behaviour, attention, thoughts, and/or emotional control [56]. Specifically, improvements in inhibitory control meant that children's ability to focus on what they chose increased, instead of focusing on making better decisions about what was more appropriate or needed, by suppressing their attention to other stimuli [11]. These improvements align with previous RCTs with a low risk of bias that showed significant improvements in inhibitory control with multimodal and cognitive interventions immediately after the interventions [28]. Long-term effects, however, were not explored in these studies. Working memory changes, reported in the present study, implied that children's capacity to hold information in mind for a short time and mentally process it increased [11]. Consistent with our results, Di Lieto et al. [27] found that children with CP presented significant improvements in working memory immediately after receiving a five-week computerized cognitive intervention but not at follow-up [21]. Finally, cognitive flexibility improvements suggested that the intervention increased the children's ability to be more flexible between different tasks. This flexibility may allow children to adjust to changing demands or priorities, to admit what is wrong and to take advantage of sudden unexpected opportunities [11]. Previous studies have not shown beneficial effects on cognitive flexibility after multimodal or cognitive interventions [26, 27, 56]. Although Mak et al. [26] in 2018 did not find improvements in cognitive flexibility immediately after the intervention, delayed effects were found 6 months later [29].

Improvements in higher-order EF have only been found in reasoning using a reality-based rehabilitation program for children with CP [30]. In the present study, we did not find significant differences in higher-order EF related to planning. Previous RCTs with a low risk of bias also showed no improvements using the same planning measure (Tower test) as that used in the present study [56]. Piovesana et al. [56] discussed that their negative results might be because the cognitive challenges of their multimodal intervention were not focused on EFs. In the present study, the intervention specifically targeted EFs. We therefore concluded that the lack of beneficial effects on higher-order EF outcomes could be due to insufficient training time dedicated to higher-order EF tasks. Specifically, from the 30-hour total dose in the present study, only 33% of the dose corresponded to tasks targeting higher-order EF. Future studies should explore whether increasing the dose of higher-order EF training results in significant improvements in this domain.

Identifying the optimal dose is a key factor to guarantee maximum adherence to treatment. Such an optimal dose allowing positive results in core EF is highly variable in previous studies. For example, Ahn [19] found that the optimal intervention dose was 21.3 hours, reported as a mean. In the study by Di Lieto [27], the intervention dose ranged from 8 to 18 hours. Finally, Mak [26] reported 12.5 hours as the mean intervention dose. In the present study, we allowed flexibility for reaching the total dose (each week, the participants could elect the five days across which to complete the ten sessions, and several motivational strategies were used to improve participant and family engagement). These aspects allowed a small variability in the total dose achieved (26 to 30 hours), which represents an attrition rate of only 5%.

Once the optimal dose has been identified, computerized interventions such as the one in this study may also be key to achieving it. Computerized cognitive interventions can be beneficial for children with various conditions, including CP, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder (ASD), and learning difficulties [57, 58]. These interventions improved cognitive skills, such as working memory and flexibility skills, in children with ADHD or ASD [59, 60]. A systematic review

of children with and without neuropsychological disorders also stated that this type of intervention is effective in improving cognitive skills [57]. Additionally, creating EF intervention opportunities outside of the rehabilitation centre setting could provide more parental agency in the rehabilitation process and a more collaborative and supportive approach to an intervention in the natural environment, leading to greater compliance with programmes, reducing stress levels, and improving outcomes.

Our results did not prove positive effects on manifestations of executive functioning in daily life, assessed with a rating scale that measures core and higher-order EFs. The results of this study reinforce the idea that performance-based tests and rating scales assess different EF aspects [9, 20]. Both instruments are complementary and should be used for assessing EFs. In this way, this could help to characterize the impairment and consequently prove the right support for patients and caregivers. Overall, our results are consistent with previous studies in other child populations related to EF, such as populations with ASD, ADHD or learning difficulties, in which transfer effects on manifestations of EF in daily life have not been reported [9, 20, 21]. Thus, further research is needed to clarify intervention characteristics and the assessment tools used to check intervention effects. These studies may also propose interventions that include face-to-face interventions and specific professional advice that allow the transfer of changes to manifestations of EF in daily life.

A limitation of the present study is that it did not include children across all MACS levels. Only participants at levels I-III were included to homogenize the characteristics of the sample and the effective time of the cognitive intervention among participants. Moreover, adaptations in the cognitive assessment were applied for one participant with vision impairment. In this participant, a computerized, instead of paper, version of the FDT was used. Additionally, we did not include an active control group because almost all cognitive tasks imply some level of EF. Other factors might be of interest to consider in cognitive intervention effectiveness, such as nutritional status [61, 62] or sleep disorders [63]. In addition, some families needed three more weeks (15 weeks instead of 12) to reach the total dose due to the COVID-19 pandemic. Finally, the

pandemic might also have influenced, to some degree, children's responses to treatment due to the potential decrease in their general health as a result of the disruption in health and rehabilitation services [64].

Conclusions

Our results indicate that a home-based computerized EF intervention, together with motivational monitoring strategies that enhance adherence, can improve the core EF of children with CP for at least 9 months postintervention. This intervention could be complementary to conventional face-to-face therapies to intensively stimulate cognitive functioning in children with CP. Further research is needed to identify strategies that allow the improvements to be transferred to everyday life and to test this intervention across the full spectrum of severity that people with CP can present.

Declarations

Ethical approval

The current study was retrospectively registered the 19th of July 2019 in ClinicalTrials.gov (NCT04025749). Ethical approval was obtained from the University of Barcelona's Institutional Ethics Committee, Institutional Review Board (IRB 00003099, assurance number: FWA00004225; <http://www.ub.edu/recerca/comissiobioetica.htm>) and from Sant Joan de Déu - Barcelona Children's Hospital Ethics Committee (PIC-45-20). The research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

Competing interests

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Author's contributions

RP provided supervision throughout the study as lead investigator. MG-G and MB are responsible for the ethics application and reporting. EP-B, JC-M, and XA were responsible for patient selection. MG-G, MB, and AB-G were responsible for recruiting and data collection. DL takes on a lead role in the data and statistical analysis management, with MG-G, MB, and PM-S support. MG-G takes a lead role in preparing

the publication. RP, MB, OL-H, and JB-P contributed to the preparation of the publication. XC, JM, and RNB contributed advice during the study in their specific fields. MG-G drafted the final version of this manuscript, while all authors critically reviewed and approved the final version.

Conflict of Interest Disclosure

The authors have no conflict of interest to declare.

Funding

This project was supported by the Ministerio de Economía y Competitividad (PSI2016–75979-R AEI/FEDER, UE).

This project was also supported by the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca from Generalitat de Catalunya (2017SGR0748, 2021SGR00801) and related to “Evidence-based consensus guidelines for neuropsychological assessment of people with severe and dyskinetic cerebral palsy” supported by the Agencia Estatal de Investigación (PID2020-117163RB-I00 / AEI / 10.13039/501100011033).

María García-Galant received a research grant from Generalitat de Catalunya (grant code FI-SDUR2020).

Montse Blasco received a research grant from Universitat de Barcelona (grant code APIF_2018–2019).

Roslyn Boyd is supported by National Health and Medical Research Council (MHMRC) of Australia Research Fellowship (RB 1037220).

Acknowledgements: We would like to thank all the children and parents who participated in this study.

Availability of data and materials

Online resources are available. All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information. Original data are available from the corresponding author upon request.

Bibliography

1. McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, Ehlinger V, Hollung SJ, McConnell K, et al. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2022 Aug 11;64(1494–506). <https://doi.org/10.1111/dmcn.15346>
2. Rosenbaum P, Paneth N, Levinton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2007;49(8-14).
3. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin J-P, Damiano DL, et al. Cerebral palsy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016 Jan 7;2(1).
4. Straub K, Obrzut JE. Effects of Cerebral Palsy on Neuropsychological Function. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2009 Jan 23;21(2):153–67. <http://doi.org/10.1007/S10882-009-9130-3>
5. Novak I, McIntyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013 Aug 21;55(10):885–910. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12246>
6. Ego A, Lidzba K, Brovedani P, Belmonti V, Gonzalez-Monge S, Boudia B, et al. Visual-perceptual impairment in children with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015 Feb 17;57(57):46–51. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12687>
7. Pålman M, Gillberg C, Himmelmann K. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorder in children with cerebral palsy: high prevalence rates in a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2021;63(3). <https://doi.org/10.1111/dmcn.14736>
8. Stadsleiv K, Jahnsen R, Andersen GL, von Tetzchner S. Neuropsychological profiles of children with cerebral palsy. *Developmental Neurorehabilitation*. 2017 Feb 21;21(2):108–20. <https://doi.org/10.1080/17518423.2017.1282054>

9. Anderson PJ, Reidy N. Assessing Executive Function in Preschoolers. *Neuropsychology Review*. 2012 Oct 30;22(4):345–60. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9220-3>
10. Diamond A. Why improving and assessing executive functions early in life is critical. *Executive function in preschool-age children: Integrating measurement, neurodevelopment, and translational research*. 2016;(11-3):11–43. <https://doi.org/10.1037/14797-002>
11. Diamond A. Executive Functions. *Annual Review of Psychology*. 2013 Jan 3;64(1):135–68. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
12. Bartonek Å, Piccardi L, Guariglia C. Topographical Working Memory in Children with Cerebral Palsy. *Journal of Motor Behavior*. 2020 Apr 13;53(22-208):1–9. <https://doi.org/10.1080/00222895.2020.1748861>
13. Bodimeade HL, Whittingham K, Lloyd O, Boyd RN. Executive function in children and adolescents with unilateral cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013 Jun 28;55(10):926–33. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12195>
14. Bottcher L. Children with Spastic Cerebral Palsy, Their Cognitive Functioning, and Social Participation: A Review. *Child Neuropsychology*. 2010 Apr 21;16(3):209–28. <https://doi.org/10.1080/09297040903559630>
15. Di Lieto MC, Brovedani P, Pecini C, Chilosi AM, Belmonti V, Fabbro F, et al. Spastic diplegia in preterm-born children: Executive function impairment and neuroanatomical correlates. *Research in Developmental Disabilities*. 2017 Feb;61(61):116–26. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.12.006>
16. Freire TC, Osório AAC. Executive functions and drawing in young children with cerebral palsy: Comparisons with typical development. *Child Neuropsychology*. 2019 Nov 21;26(5):635–48. <https://doi.org/10.1080/09297049.2019.1694648>
17. Gagliardi C, Tavano A, Turconi AC, Pozzoli U, Borgatti R. Sequence Learning in Cerebral Palsy. *Pediatric Neurology*. 2011 Mar;44(3):207–13. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.10.004>

18. Pirila S, van der Meere JJ, Rantanen K, Jokiluoma M, Eriksson K. Executive Functions in Youth With Spastic Cerebral Palsy. *Journal of Child Neurology*. 2011 Mar 11;26(7):817–21. <https://doi.org/10.1177/0883073810392584>
19. Ahn B, Joung Y-S, Kwon J-Y, Lee DI, Oh S, Kim B-U, et al. Effects of equine-assisted activities on attention and quality of life in children with cerebral palsy in a randomized trial: examining the comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Pediatrics*. 2021 Mar 19;21(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02597-0>
20. MCauley T, Chen S, Goos L, Schachar R, Crosbie J. Is the behavior rating inventory of executive function more strongly associated with measures of impairment or executive function? *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2010 Mar 1;16(3):495–505. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000093>
21. Miranda A, Berenguer C, Roselló B, Baixauli I, Colomer C. Social Cognition in Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Associations with Executive Functions. *Frontiers in Psychology*. 2017 Jun 23;8(1035). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01035>
22. Blasco M, García-Galant M, Laporta-Hoyos O, Ballester-Plané J, Jorba-Bertran A, Caldú X, Miralbell J, Alonso X, Meléndez-Plumed M, Toro-Tamargo E, Gimeno F, Pueyo R. Factors Related to Quality of Life in Children With Cerebral Palsy. *Pediatr Neurol*. 2023;141:101-108. [10.1016/j.pediatrneurol.2023.01.005](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.01.005)
23. Fandim JV, Saragiotto BT, Porfírio GJM, Santana RF. Effectiveness of virtual reality in children and young adults with cerebral palsy: a systematic review of randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2020 Dec;25(2). <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.11.003>
24. Jackman M, Sakzewski L, Morgan C, Boyd RN, Brennan SE, Langdon K, et al. Interventions to improve physical function for children and young people with cerebral palsy: international clinical practice guideline. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2021 Sep 21;64(5). <https://doi.org/10.1111/dmcn.15055>

25. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020 Feb;20(2). <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
26. Mak C, Whittingham K, Cunnington R, Boyd RN. Effect of mindfulness yoga programme MiYoga on attention, behaviour, and physical outcomes in cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Developmental medicine and child neurology*. 2018;60(9):922–32. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13923>
27. Di Lieto MC, Pecini C, Brovedani P, Sgandurra G, Dell’Omo M, Chilosi AM, et al. Adaptive Working Memory Training Can Improve Executive Functioning and Visuo-Spatial Skills in Children with Pre-term Spastic Diplegia. *Frontiers in Neurology*. 2021 Jan 20;11(601148). <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.601148>
28. Blasco M, García-Galant M, Berenguer-González A, Caldú X, Arqué M, Laporta-Hoyos O, et al. Interventions with an Impact on Cognitive Functions in Cerebral Palsy: a Systematic Review. *Neuropsychology Review*. 2022 Aug 16;(1-27). <https://doi.org/10.1007/s11065-022-09550-7>
29. Mak C, Whittingham K, Cunnington R, Chatfield M, Boyd RN. Six-month follow-up of a mindfulness yoga program, MiYoga, on attention, executive function, behaviour and physical outcomes in cerebral palsy. *Disability and Rehabilitation*. 2020 Jun 26;44(6):1–7. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1783582>
30. Aran OT, Şahin S, Köse B, Ağce ZB, Kayihan H. Effectiveness of the virtual reality on cognitive function of children with hemiplegic cerebral palsy. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2019 Nov;43(1):1. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000378>
31. García-Galant M, Blasco M, Reid L, Pannek K, Leiva D, Laporta-Hoyos O, et al. Study protocol of a randomized controlled trial of home-based computerized executive function training for children with cerebral palsy. *BMC Pediatrics*. 2020 Jan 7;20(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1904-x>

32. Eliasson A, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Öhrvall A, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: Scale development and evidence of validity and reliability. *Developmental Medicine & Children Neurology*. 2006;48(7). <https://doi.org/10.1017/S0012162206001162>
33. Raven JC, Court JJ, Raven J. Raven matrices progresivas: CPM color, SPM general. TEA ediciones. 2011;(.).
34. Toronto AS. Screening test of spanish grammar. Evenston, IL: Northwestern University Press. 1973.
35. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008 Oct;50(10):744–50. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03089.x>
36. Elvrum A-KG, Beckung E, Sæther R, Lydersen S, Vik T, Himmelmann K. Bimanual Capacity of Children with Cerebral Palsy: Intra- and Interrater Reliability of a Revised Edition of the Bimanual Fine Motor Function Classification. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*. 2016 Aug 26;37(3):239–51. <https://doi.org/10.1080/01942638.2016.1185507>
37. Arnould C, Penta M, Renders A, Thonnard J-L. ABILHAND-Kids. *Neurology*. 2004 Sep 27;63(6):1045–52. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000138423.77640.37>
38. Hidecker MJC, Paneth N, Rosenbaum PL, Kent RD, Lillie J, Eulenberg JB, et al. Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011 Jun 27;53(8):704–10. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03996.x>
39. Pennington L, Virella D, Mjøen T, da Graça Andrada M, Murray J, Colver A, et al. Development of The Viking Speech Scale to classify the speech of children with cerebral palsy. *Research in Developmental Disabilities* [Internet]. 2013 Oct; 34(10):3202–10. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.06.035>
40. Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. Child Health Questionnaire (CHQ): A user's manual. Landgraf & Ware. 1999.

41. Ehlers S, Gillberg C, Wing L. A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1999;29(2):129–41. <https://doi.org/10.1023/a:1023040610384>
42. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1997 Jul;38(5):581–6. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x>
43. Hoffman L, Marquis J, Poston D, Summers JA, Turnbull A. Assessing Family Outcomes: Psychometric Evaluation of the Beach Center Family Quality of Life Scale. *Journal of Marriage and Family*. 2006 Nov;68(4):1069–83.
44. Berry JO, Jones WH. The Parental Stress Scale: Initial Psychometric Evidence. *Journal of Social and Personal Relationships*. 1995 Aug;12(3):463–72. <https://doi.org/10.1177/0265407595123009>
45. Wechsler D, Raiford SE, Holdnack JA. WISC-V: Escala de inteligencia de Wechsler para niños-V. Pearson. Pearson; 2015.
46. Wechsler D, Naglieri JA. WNV: Wechsler Nonverbal Scale of Ability. Psych Corporation. Psych Corporation; 2006.
47. Sedó MA. Five Digits Test. TEA ediciones; 2007.
48. Korkman M. Bateria Neuropsicológica, NEPSY-II. Pearson; 2014.
49. Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan Executive Function System. PsycTESTS Dataset. Psychological Corp.; 2001.
50. Hendrickson NK, McCrimmon AW. Test Review: Behavior Rating Inventory of Executive Function®, Second Edition (BRIEF®2) by Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. *Canadian Journal of School Psychology*. 2018 Sep 18;34(1):73–8.
51. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Marano A, Al E. BRIEF 2 behavior rating inventory of executive function - second edition - Manuale. Firenze Hogrefe; 2016.
52. Cohen J. A power primer. *Psychological Bulletin*. 1992;112(1). <https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>

53. Genolini C, Écochard R, Jacqmin-Gadda H. Copy Mean: A New Method to Impute Intermittent Missing Values in Longitudinal Studies. *Open Journal of Statistics*. 2013;03(04):26–40. <https://doi.org/10.4236/ojs.2013.34A004>
54. Genolini C, Lacombe A, Écochard R, Subtil F. CopyMean: A new method to predict monotone missing values in longitudinal studies. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2016 Aug 1;132(1):29–44. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.04.010>
55. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 Mar 23;1(2):c332–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
56. Piovesana AM, Ross S, Lloyd O, Whittingham K, Ziviani J, Ware RS, et al. Randomized controlled trial of a web-based multi-modal therapy program for executive functioning in children and adolescents with unilateral cerebral palsy. *Disability and Rehabilitation*. 2017 Sep 24;39(20):2021–8. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1213899>
57. Oldrati V, Corti C, Poggi G, Borgatti R, Urgesi C, Bardoni A. Effectiveness of Computerized Cognitive Training Programs (CCTP) with Game-like Features in Children with or without Neuropsychological Disorders: a Meta-Analytic Investigation. *J Autism Dev Disord*. 2020;50(8):2921–2935. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09429-5>.
58. Khan K, Hall CL, Davies EB, Hollis C, Glazebrook C. The effectiveness of web-based interventions delivered to children and young people with neurodevelopmental disorders: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2019;21(11): e13478. <https://doi.org/10.2196/13478>.
59. Westwood SJ, Parlatini V, Rubia K, et al. Computerized cognitive training in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis of randomized controlled trials with blinded and objective outcomes. *Mol Psychiatry*. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02000-7>.
60. Cavalli G, Galeoto G, Sogos C, Berardi A, Tofani M. The efficacy of executive function interventions in children with autism spectrum disorder: a systematic

- review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother*. 2022;22(1):77-84. [https://doi: 10.1080/14737175.2022.2011215](https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2011215).
61. Sharawat IK, Ramachandran A, Panda PK, Kumar V, Bhat NK. Prevalence, severity, and predictors of malnutrition in Indian children with cerebral palsy and their impact on health-related quality of life. *Eur J Pediatr*. 2023 Mar 14. [https://doi: 10.1007/s00431-023-04930-4](https://doi.org/10.1007/s00431-023-04930-4).
62. Moss BG, Yeaton WH. Young children's weight trajectories and associated risk of poor neuropsychological outcomes: results from the contemporary reading skills study. *J Pediatr Psychol*. 2021;46(2):171-182. [https://doi: 10.1093/jpepsy/jsaa099](https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsaa099).
63. Hulst RY, Gorter JW, Voorman JM, Kolk E, Van Der Vossen S, Visser-Meily JM, ... & Verschuren O. Sleep problems in children with cerebral palsy and their parents. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(11):1344-1350. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14920>
64. Cankurtaran D, Tezel N, Yildiz SY, Celik G, Unlu Akyuz E. Evaluation of the effects of the COVID-19 pandemic on children with cerebral palsy, caregivers' quality of life, and caregivers' fear of COVID-19 with telemedicine. *Irish Journal of Medical Science*. 2021 Apr 9;190(4): 1473-1480. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02622-2>
65. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross HE, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. [https://doi:10.1111/epi.12550](https://doi.org/10.1111/epi.12550)

Supplementary Material

Table S1

Mean (SD) and median (minimum/maximum) Z scores on the neuropsychological assessment tasks of the intervention and waitlist groups at baseline.

EF Intervention group							Waitlist group					
Executive Functions	n	Baseline	Post-intervention		Follow-Up		n	Baseline	Post-intervention		Follow-Up	
		Mean* (SD)	n	Mean* (SD)	n	Mean* (SD)		n	Mean* (SD)	n	Mean* (SD)	n
		Median (range)		Median (range)		Median (range)			Median (range)		Median (range)	
Inhibition												
Digit Span (WISC-V)	30	-0.67 (-3.00/0.67)	30	-0.33 (-3.00/1.00)	30	-0.67 (-0.00/1.67)	29 ^a	-1.44* (0.17)	29 ^c	-1.44* (0.17)	29 ^c	-1.6* (0.17)
Spatial Span (WNV)	30	-0.91* (0.22)	30	-0.53* (0.28)	30	-0.64* (0.23)	29 ^c	-1.52* (0.20)	30	-1.63* (0.20)	30	-1.37* (0.18)
Inhibition (FDT)	29 ^c	-1.22 (-2.33/2.33)	30	-0.52 (-2.33/2.33)	29 ^c	-0.84 (-2.33/2.33)	26 ^c	-1.75 (-2.33/2.33)	27 ^c	-0.84 (-2.33/2.33)	27 ^c	-1.28 (-2.33/2.33)
Auditory Attention (NEPSY-II)	30	0.50 (-3.00/1.33)	29 ^c	0.33 (-3.00/1.33)	30	0.00 (-2.67/1.50)	30	-1.33 (-3.00/1.00)	30	-0.97 (-3.00/1.50)	29 ^c	-0.33 (-3.00/1.50)
Working Memory												
Digit Span Backward (WISC-V)	30	-0.59 (-4.4/0.91)	30	-0.55* (0.20)	30	-0.65* (0.84)	29 ^a	-1.09* (0.25)	29 ^c	-0.90 (-4.40/1.10)	29 ^c	-1.33 (-3.00/0.33)
Spatial Span Backward* (WNV)	30	-0.64* (0.27)	30	-1.57* (0.30)	30	-0.55 (-5.10/1.25)	29 ^a	-0.90 (-5.10/1.00)	30	-1.28* (0.23)	30	-1.30* (0.25)
Cognitive flexibility												
Word Generation (NEPSY-II)												
Semantic Total	30	-0.56* (0.19)	30	-0.71* (0.21)	30	-0.49* (0.19)	28 ^a	-0.89* (0.26)	28 ^a	-0.79* (0.26)	28 ^a	-1.16 (-3.00/1.33)
Initial Letter	30	-1.06* (0.16)	30	-3.74* (0.14)	30	-0.63* (0.21)	28 ^a	-1.34* (0.15)	27 ^a c	-4.30 (-5.00/-2.00)	28 ^a	-1.33 (-2.6/1.67)
Response Set (NEPSY-II)	30	-0.58* (0.25)	29 ^c	-0.33 (-3.00/1.67)	30	0.16 (-3.00/1.50)	30	-1.50 (-3.00/1.00)	30	-1.67 (-3.00/1.00)	28 ^{cd}	-1.16 (-3.00/1.50)
Flexibility (FDT)	29 ^c	-0.52 (-2.33/2.33)	30	-0.45 (-2.33/2.33)	29 ^c	<0.01* (0.17)	26 ^c	-2.05 (-2.33/2.33)	27 ^c	-2.32 (-2.33/2.33)	28 ^c	<0.01 (0.20)
Higher-Order Executive Functions												
Tower (D-KEFS)	30	-0.41* (0.20)	30	0.33 (-3.00/2.33)	30	0.33 (-3.00/2.33)	29 ^b	-1.00 (-3.00/0.33)	28 ^c	-0.67 (-2.6/1.00)	28 ^{bc}	-0.59* (0.24)
Parental Executive function Questionnaires												
BRIEF-2 (T-scores)												
Behavioural Regulation Index	30	62.17* (2.28)	27 ^e	56.00* (41.00/92.00)	26 ^e	59.58* (2.69)	29 ^e	61.14* (2.01)	29 ^e	61.03* (1.88)	27 ^e	62.00 (50.00/83.00)
Emotional Regulation Index	30	65.83* (2.20)	27 ^e	65.26* (2.76)	26 ^e	67.19* (2.88)	29 ^e	61.69* (1.97)	29 ^e	61.83* (2.08)	27 ^e	61.78 (2.21)
Cognitive Regulation Index	29 ^e	63.97* (2.22)	27 ^e	62.96* (2.76)	26 ^e	63.57 (2.65)	28 ^e	63.82* (1.8)	28 ^e	65.07* (2.01)	26 ^e	64.03* (1.99)
Global Index of EF	29 ^e	66.31* (2.24)	27 ^e	64.56* (2.90)	26 ^e	65.54 (2.83)	28 ^e	64.54* (1.91)	28 ^e	65.39* (2.04)	26 ^e	65.04 (2.00)

Notes: Reasons for missing data: a = very slow communication system that precluded the use of an appropriate response system for the test used; b = severe motor impairment that made it difficult to complete the task; c = being not able to complete the test due to fatigue; d = lockdown precluded assessment, e = not answered by the parents.

Abbreviations: BRIEF-2 = Behavior Rating Inventory of Executive Function-Second Edition; EF = executive function; D-KEFS = Delis–Kaplan Executive Function System; FDT = Five Digit Test; NEPSY-II = A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition; SD = standard deviation; WISC-V = Wechsler Intelligence Scale for Children-Fifth Edition; WNV = Wechsler Nonverbal.

Table S2. Analysis of covariance comparing intervention and waitlist groups on EF postintervention outcomes

Outcomes	Intervention Group	Control Group	ANCOVA Post-intervention		
	Estimated marginal mean (SD)	Estimated marginal mean (SD)	F	<i>p</i>	n_p^2
Executive Functions					
Inhibitory Control					
Digit Span (WISC-V)	-0.87 (0.10)	-1.10 (0.10)	2.13	0.150	0.03
Spatial Span (WNV) ^{ac}	-0.70 (0.16)	-1.36 (0.16)	7.58	0.008	0.13
Inhibition (FDT) ^b	-0.26 (0.28)	-0.48 (0.30)	0.26	0.608	0.01
Auditory Attention (NEPSY-II) ^c	-0.73 (0.20)	-0.53 (0.19)	0.43	0.514	0.01
Working Memory					
Digit Span Backward (WISC-V) ^c	-0.51 (0.13)	-0.82 (0.14)	2.49	0.120	0.04
Spatial Span Backward (WNV) ^{ab}	-0.17 (0.23)	-0.15 (0.23)	8.34	0.006	0.14
Cognitive flexibility					
Word Generation (NEPSY-II)					
Semantic Total ^c	-0.80 (0.16)	-0.65 (0.16)	0.40	0.526	<0.01
Initial Letter	-3.82 (0.10)	-3.95 (0.11)	0.68	0.412	0.01
Response Set (NEPSY-II) ^{ac}	-0.41 (0.16)	-0.95 (0.16)	4.87	0.032	0.09
Flexibility (FDT)	-0.49 (0.26)	-1.03 (0.28)	1.86	0.178	0.03
Higher-Order Executive Functions					
Tower (D-KEFS)	-0.11 (0.18)	-0.39 (0.18)	1.09	0.300	0.02
Manifestations of EF in daily life					
BRIEF-2 (T-scores)					
Behavioural Regulation Index ^{abc}	57.63 (1.24)	60.76 (1.24)	3.03	0.088	0.06
Emotional Regulation Index ^{ac}	63.11 (1.55)	63.04 (1.55)	<0.01	0.978	<0.01
Cognitive Regulation Index ^{ac}	62.58 (1.10)	64.03 (1.10)	0.85	0.360	0.02
Global Index of Executive Function ^{abc}	63.44 (1.10)	65.30 (1.10)	1.37	0.248	0.03

Abbreviations: BRIEF-2 = Behavior Rating Inventory of Executive Function-Second Edition; EF = executive function; D-KEFS = Delis–Kaplan Executive Function System; FDT = Five Digit Test; NEPSY-II = A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition; SD = standard deviation; WISC-V = Wechsler Intelligence Scale for Children-Fifth Edition; WNV = Wechsler Nonverbal. Covariates: ^aASSQ = Autism Spectrum Screening Questionnaire; ^bPSS = Parental Stress Scale; ^c SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire.

Table S3. Analysis of covariance comparing intervention and waitlist groups on EF follow-up outcomes

Outcomes	Intervention Group	Waitlist Group	ANCOVA Follow-up		
	Estimated marginal mean (SD)	Estimated marginal mean (SD)	F	<i>p</i>	η_p^2
Executive Functions					
Inhibitory Control					
Digit Span (WISC-V)	-0.88 (0.10)	-1.31 (0.10)	7.85	0.007	0.12
Spatial Span (WNV) ^{ac}	-0.77 (0.13)	-1.10 (0.13)	2.70	0.106	0.05
Inhibition (FDT) ^b	-0.74 (0.23)	-0.97 (0.25)	0.44	0.510	<0.01
Auditory Attention (NEPSY-II) ^c	-0.39 (0.20)	-0.40 (0.20)	<0.01	0.976	<0.01
Working Memory					
Digit Span Backward (WISC-V) ^c	-0.88 (0.13)	-1.09 (0.13)	1.19	0.280	0.02
Spatial Span Backward (WNV) ^{ab}	-0.41 (0.18)	-1.16 (0.18)	7.55	0.008	0.13
Cognitive Flexibility					
Word Generation (NEPSY-II)					
Semantic Total ^c	-0.58 (0.14)	-0.71 (0.15)	0.39	0.532	<0.01
Initial Letter	-0.75 (0.15)	-1.05 (0.16)	1.78	0.187	0.03
Response Set (NEPSY-II) ^{ac}	-0.07 (0.21)	-0.74 (0.23)	4.19	0.046	0.08
Flexibility (FDT)	-0.83 (0.20)	-1.36 (0.21)	3.19	0.080	0.06
Higher-Order Executive Functions					
Tower (D-KEFS)	-0.03 (0.14)	-0.26 (0.14)	1.27	0.265	0.02
Manifestations of EF in daily life					
BRIEF-2 (T-scores)					
Behavioural Regulation Index ^{abc}	58.83 (1.27)	62.39 (1.24)	3.82	0.057	0.07
Emotional Regulation Index ^{ac}	64.93 (1.90)	63.98 (1.86)	0.12	0.727	<0.01
Cognitive Regulation Index ^{ac}	63.43 (1.48)	63.68 (1.48)	0.01	0.906	<0.01
Global Index of Executive Function ^{abc}	65.16 (1.44)	64.95 (1.44)	0.01	0.921	<0.01

Abbreviations: BRIEF-2 = Behavior Rating Inventory of Executive Function-Second Edition; EF = executive function; D-KEFS = Delis–Kaplan Executive Function System; FDT = Five Digit Test; NEPSY-II = A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition; SD = standard deviation; WISC-V = Wechsler Intelligence Scale for Children-Fifth Edition; WNV = Wechsler Nonverbal. Covariates: ^a ASSQ = Autism Spectrum Screening Questionnaire; ^b PSS = Parental Stress Scale; ^c SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire.

Table S4. Intention to treat analysis of covariance comparing intervention and waitlist groups on EF postintervention outcomes

Outcomes	Intervention Group	Control Group	ANCOVA Post-intervention		
	Estimated marginal mean (SD)	Estimated marginal mean (SD)	F	<i>p</i>	n_p^2
Executive Functions					
Inhibitory Control					
Digit Span (WISC-V)	-0.95 (0.10)	-1.16 (0.10)	2.30	0.135	<0.01
Spatial Span (WNV) ^{ab}	-0.72 (0.16)	-1.40 (0.16)	6.00	0.018	0.14
Inhibition (FDT) ^c	-0.36 (0.25)	-0.58 (0.26)	0.38	0.540	<0.01
Auditory Attention (NEPSY-II) ^b	-0.74 (0.19)	-0.53 (0.19)	0.63	0.431	<0.01
Working Memory					
Digit Span Backward (WISC-V) ^b	-0.59 (0.15)	-0.91 (0.15)	2.40	0.127	<0.01
Spatial Span Backward (WNV) ^{ac}	-0.17 (0.23)	-0.16 (0.24)	7.52	0.008	0.03
Cognitive flexibility					
Word Generation (NEPSY-II)					
Semantic Total ^b	-0.82 (0.16)	-0.67 (0.16)	0.51	0.477	<0.01
Initial Letter	-0.8 (0.16)	-1.04 (0.16)	1.15	0.287	<0.01
Response Set (NEPSY-II) ^{ab}	-0.47 (0.16)	-1.00 (0.16)	6.49	0.014	0.12
Flexibility (FDT)	-0.62 (0.25)	-1.17 (0.24)	2.43	0.124	<0.01
Higher-Order Executive Functions					
Tower (D-KEFS)	-0.16 (0.17)	-0.41 (0.17)	1.04	0.311	<0.01
Manifestations of EF in daily life					
BRIEF-2 (T-scores)					
Behavioural Regulation Index ^{abc}	58.46 (1.87)	60.27 (1.91)	0.49	0.488	<0.01
Emotional Regulation Index ^{ab}	63.38 (1.39)	63.54 (1.42)	0.05	0.824	<0.01
Cognitive Regulation Index ^{ab}	62.52 (0.97)	64.06 (1.00)	1.06	0.308	0.02
Global Index of Executive Function ^{abc}	66.81 (2.48)	63.58 (2.53)	0.42	0.518	<0.01

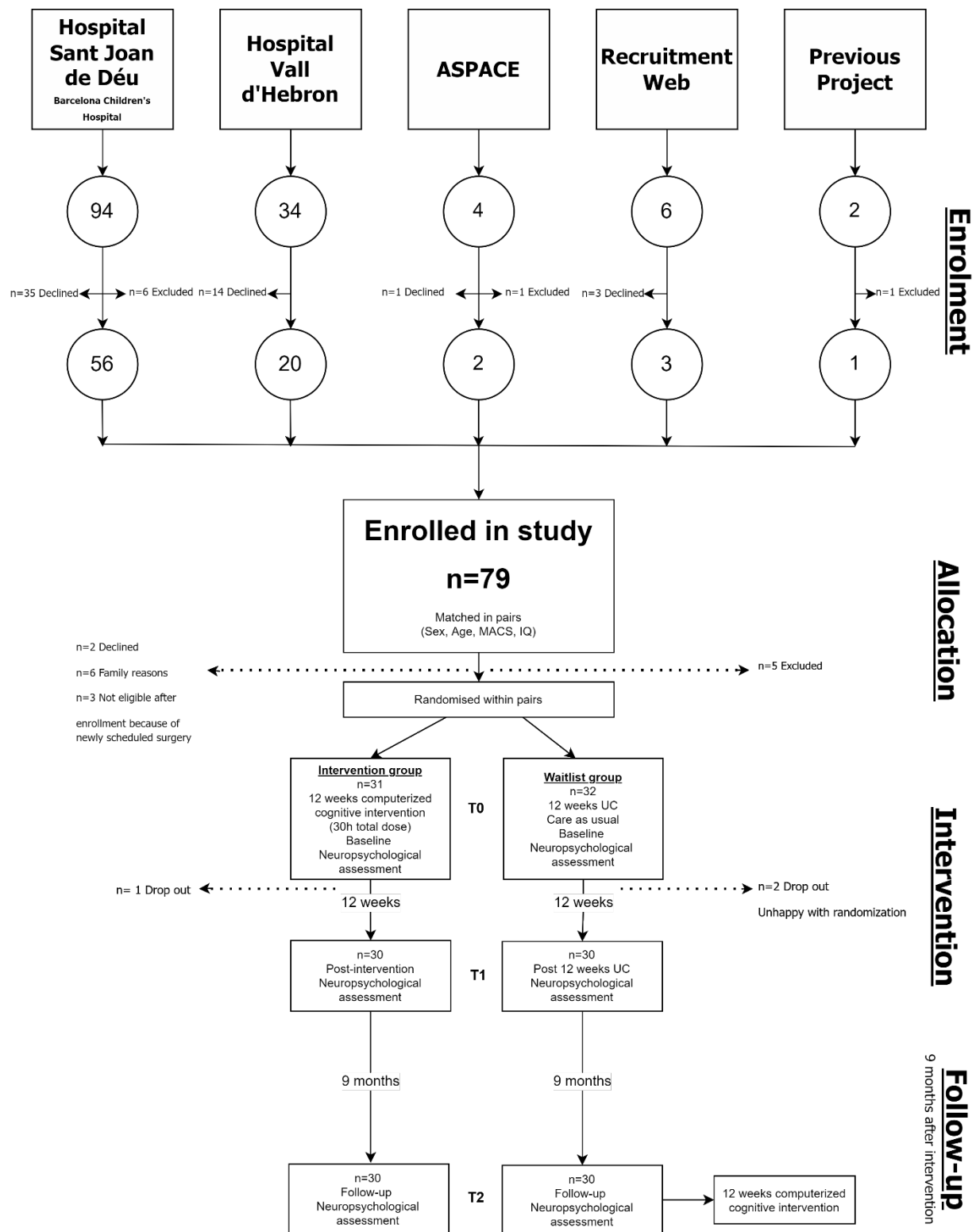
Abbreviations: BRIEF-2 = Behavior Rating Inventory of Executive Function-Second Edition; EF = executive function; D-KEFS = Delis–Kaplan Executive Function System; FDT = Five Digit Test; NEPSY-II = A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition; SD = standard deviation; WISC-V = Wechsler Intelligence Scale for Children-Fifth Edition; WNV = Wechsler Nonverbal. Covariates: ^a ASSQ = Autism Spectrum Screening Questionnaire; ^b SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire; ^c PSS = Parental Stress Scale.

Table S5. Intention to treat analysis of covariance comparing intervention and waitlist groups on EF follow-up outcomes

Outcomes	Intervention Group	Control Group	ANCOVA Follow-Up		
	Estimated marginal mean (SD)	Estimated marginal mean (SD)	F	p	η_p^2
Executive Functions					
Inhibitory Control					
Digit Span (WISC-V)	-1.06 (0.09)	-1.43 (0.09)	8.38	0.005	<0.01
Spatial Span (WNV) ^{ab}	-0.80 (0.13)	-1.34 (0.13)	1.25	0.269	0.14
Inhibition (FDT) ^c	-0.80 (0.22)	-1.06 (0.23)	0.99	0.323	<0.01
Auditory Attention (NEPSY-II) ^b	-0.48 (0.20)	-0.38 (0.20)	0.08	0.772	<0.01
Working Memory					
Digit Span Backward (WISC-V) ^c	-0.97 (0.14)	-1.12 (0.13)	0.69	0.408	<0.01
Spatial Span Backward (WNV) ^{ac}	-0.49 (0.23)	-1.15 (0.23)	<u>8.52</u>	<u>0.067</u>	<u>0.03</u>
Cognitive flexibility					
Word Generation (NEPSY-II)					
Semantic Total ^b	-0.6 (0.14)	-0.74 (0.14)	0.33	0.566	<0.01
Initial Letter	-0.74 (0.15)	-1.03 (0.15)	1.84	0.180	<0.01
Response Set (NEPSY-II) ^{ab}	-0.14 (0.21)	-0.82 (0.21)	6.04	0.017	0.12
Flexibility (FDT)	-0.98 (0.19)	-1.49 (0.18)	3.63	0.062	<0.01
Higher-Order Executive Functions					
Tower (D-KEFS)	-0.05 (0.14)	-0.32 (0.14)	1.93	0.170	<0.01
Manifestations of EF in daily life					
BRIEF-2 (T-scores)					
Behavioural Regulation Index ^{abc}	58.55 (1.88)	62.20 (1.88)	2.51	0.119	0.05
Emotional Regulation Index ^{ab}	64.44 (1.75)	64.00 (1.78)	<0.01	0.945	<0.01
Cognitive Regulation Index ^{ab}	63.12 (1.37)	63.81 (1.42)	0.03	0.856	<0.01
Global Index of Executive Function ^{abc}	64.31 (1.33)	64.66 (1.36)	0.44	0.509	<0.01

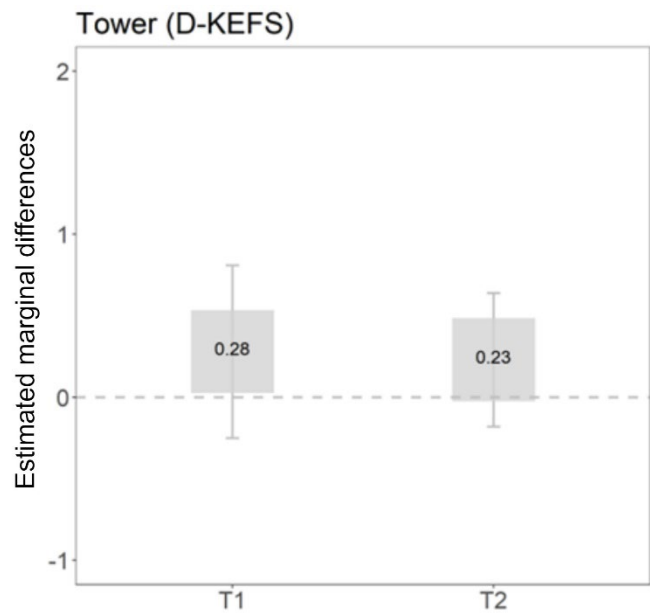
Abbreviations: BRIEF-2 = Behavior Rating Inventory of Executive Function-Second Edition; EF = executive function; D-KEFS = Delis–Kaplan Executive Function System; FDT = Five Digit Test; NEPSY-II = A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition; SD = standard deviation; WISC-V = Wechsler Intelligence Scale for Children-Fifth Edition; WNV = Wechsler Nonverbal. Covariates: ^a ASSQ = Autism Spectrum Screening Questionnaire; ^b SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire; ^c PSS = Parental Stress Scale.

Figure S1. Sample flowchart



Abbreviations: IQ = Intelligence Quotient; MACS = Manual Ability Classification System.

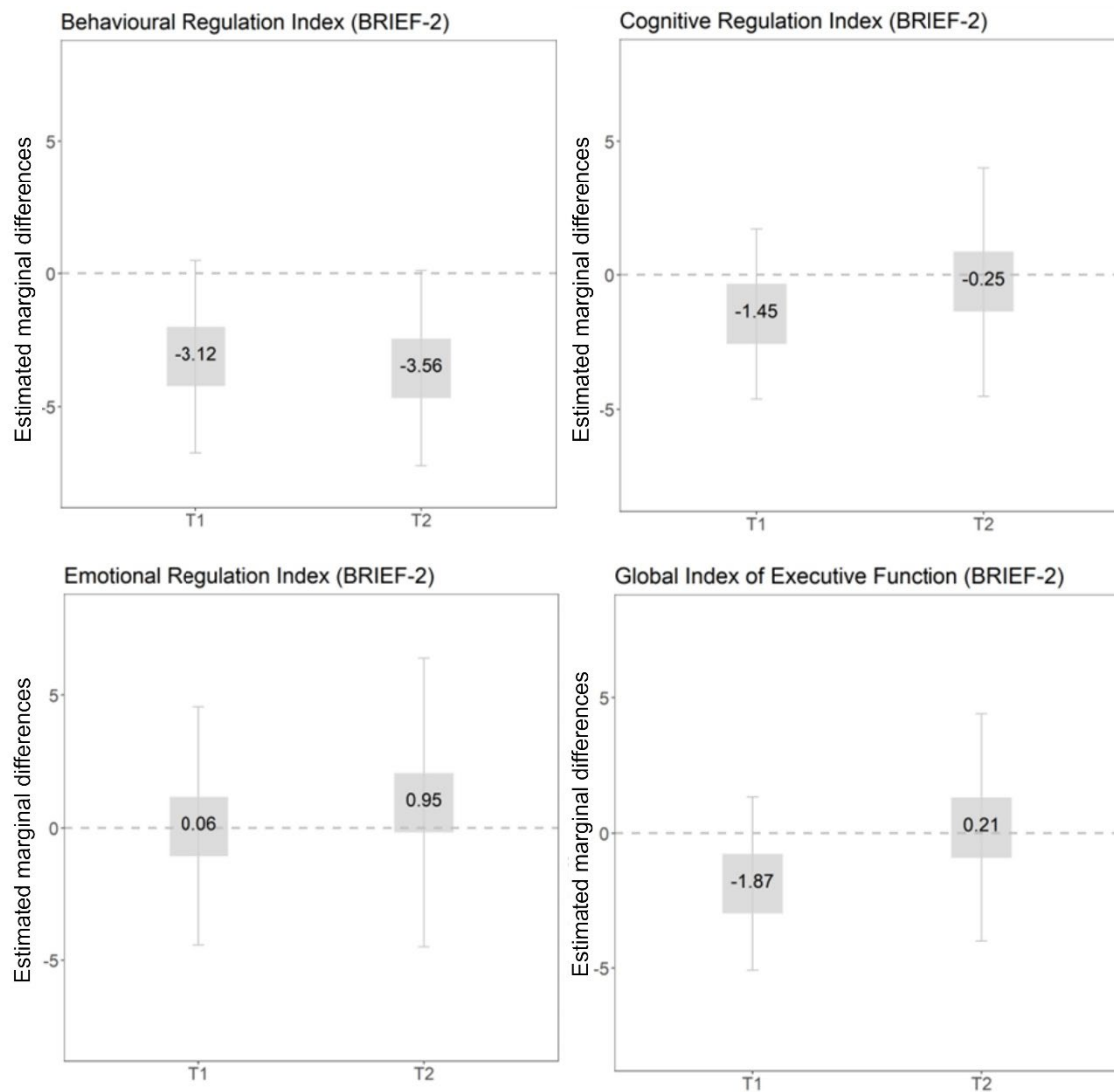
Figure S2. Graphical representation of differences between intervention and waitlist groups in higher-order graphical representation



Notes: dark grey box (significant differences between the intervention and waitlist group); light grey (no significant differences). Estimated marginal differences (estimated marginal mean of the intervention group – estimated marginal mean of the waitlist control group) above zero indicate that the intervention group has better performance than the waitlist group. Box sizes represent the magnitude of the estimated differences (i.e., areas are proportional to the corresponding estimated effect), whereas whiskers correspond to the 95% CIs for the marginal differences.

Abbreviations: T1 = postintervention; T2 = 9-month follow-up after the intervention; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System.

Figure S3. Graphical representation of differences between intervention and waitlist groups in manifestations of EF in daily life graphical representation



Notes: dark grey box (significant differences between the intervention and waitlist group); light grey (no significant differences). Estimated marginal differences (estimated marginal mean of the intervention group – estimated marginal mean of the waitlist control group) under zero indicate that the intervention group has better performance than the waitlist group. Box sizes represent the magnitude of the estimated differences (i.e., areas are proportional to the corresponding estimated effect), whereas whiskers correspond to the 95% CIs for the marginal differences.

Abbreviations: T1 = postintervention; T2 = 9-month follow-up after the intervention; BRIEF-2 = Behavior Rating Inventory of Executive Function-2.

ESTUDIO III

Understanding social cognition in children with cerebral palsy: exploring the relationship with executive functions and the intervention outcomes in a randomized controlled trial

European Journal of Pediatrics (2024)

Under peer review

García-Galant, M., Blasco, M., Moral-Salicrú, P., Soldevilla, J., Ballester-Plané, J., Laporta-Hoyos, O., Caldú, X., Miralbell, J., Alonso, X., Toro-Tamargo, E., Meléndez-Plumed, M., Gimeno, F., Leiva., D, Boyd, R.N., y Pueyo, R.

Abstract

Background

Children with cerebral palsy (CP) experience social cognition (SC) difficulties, which could be related to executive functioning. While motor interventions are common, there is limited knowledge about the impact of cognitive interventions on SC in this population.

Objective

This study examined the relationship between SC and executive functions (EFs) skills and the effectiveness of an EF intervention that included some SC tasks for improving SC in children with CP.

Methods

SC and EFs domains were assessed in 60 participants with CP (30 females; 8-12 years). The relationship between SC and EFs baseline scores was analysed by bivariate correlations and contingency tables. Participants were matched by age, sex, motor ability and intelligence quotient and randomized into intervention or control groups. The intervention group underwent a 12-week home-based computerized EF intervention. Analysis of covariance were used to examine differences in SC components between groups at post-intervention and 9-months after.

Results

Significant positive correlations were found between the SC and EFs scores. The frequencies of impaired and average scores in SC were distributed similarly to the impaired and average scores in EFs. The intervention group showed significant improvements in Affect Recognition performance post-intervention which were maintained at the follow-up assessment with a moderate effect size respectively. Long-term improvements in Theory of Mind were observed 9 months after.

Conclusions

This study highlights the association between SC and EFs. A home-based computerized cognitive intervention program improves SC in children with CP. Including SC tasks in EF interventions may lead to positive short- and long-term effects for children with CP.

Clinical trial registration: NCT04025749 retrospectively registered on 19 July 2019.

1.Introduction

Cerebral palsy (CP) is the primary cause of physical disability in children [1]. CP refers to a group of lifelong permanent disorders of the development of movement and posture, causing activity limitations that are attributed to non-progressive disturbances that occurred in the developing foetal or infant brain [2]. In addition to motor function impairments, individuals with CP may also experience difficulties with sensation, perception, cognition, communication, behaviour, and as well as epilepsy [2].

Regarding cognitive impairments, one in two children with CP have an intellectual disability [3]. Visual perception [4] and core and higher-order executive functions (EFs) [5] are the most reported specific cognitive deficits in children with CP. Other specific cognitive impairments such as in social cognition has been found in children with CP [6,7,8,9,10,11,12,13].

SC refers to a complex set of mental abilities underlying the perception, processing, interpretation, and response of social stimulus [14]. Within the SC skills, there are basic components such as affect recognition (AR), as well as more complex components like Theory of Mind (ToM) [15]. It has been suggested that SC skills interact with other neuropsychological aspects such as EFs, memory, language, motivation, and emotions throughout development [16,17,18,19]. Specifically, the relationship between EFs and SC, and the EF influence on the development of SC has been reported in neurodevelopmental disorders comorbid to CP, such as Autism traits [20,21,22] or attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) [23,24,25]. Previous studies in CP report associations between ToM skills and core EFs such as working memory and inhibitory control [10,13]. The relationship between basic components of SC, such as AR, and these core EFs domains has not been studied in CP. In addition, to our knowledge, the relationship between SC (including AR and ToM domains) and higher-order EFs has not been studied in people with CP.

EFs and SC are associated with social and community participation in people with CP and other populations [26,27,28,29]. This fact reinforces the need of develop EFs and SC interventions. A recent metanalysis suggests that EF interventions in disorders such as Autism and ADHD may have transfer effects on social functioning [30]. While a few randomized controlled trials (RCT) in children with CP have reported the effects of interventions in EF [31,32,33,34,35], none of them explored the effect of such improvements for SC (AR or ToM). Although improvements in SC (AR and ToM) have been reported following a home-based computerized intervention among people with Autism traits [36,37,38,39], no RCT so far reports on interventions aiming to improve SC in CP population[40].

This is the first study that aims to 1) explore the relationship between EFs and SC performance in children with CP and 2) test whether a home-based computerized EF intervention, including SC tasks, has positive short- and long-term effects on SC skills.

2. Methods

2.1. Participants

Sixty children with CP (30 females; mean age 10.29; SD 1.65) participated in the study. The general inclusion criteria were: (i) being aged 8-12 years; (ii) being able to use an intelligible yes/no response system; and (iii) being able to understand simple instructions as evaluated by the Screening Test of Spanish Grammar [41]. Additional criteria were implemented to ensure that all participants were able to access and finish the intervention: (iv) presenting with Manual Ability Classification System (MACS) I, II, or III; (v) expecting availability to participate in the study for a whole year; and (vi) having internet access at home. Children were excluded if they had hearing or visual impairments that precluded the neuropsychological assessment and intervention. Participants were recruited from Sant Joan de Déu - Barcelona Children's Hospital, Hospital Vall d'Hebron, Fundació ASPACE Catalunya, as well as through the study webpage. For further details about the recruitment procedure are available at the study protocol [42]. Ethical approval was obtained from University of Barcelona's

Institutional Ethics Committee, Institutional Review Board (IRB 00003099, assurance number: FWA00004225; and from Sant Joan de Déu - Barcelona Children's Hospital Ethics Committee (PIC-45-20). The research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from all parents or legal guardians of participants and verbal informed consent was obtained from all participants.

2.2 Assessment

2.2.1 Functional measures

Motor functioning was classified according to the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [43], the MACS [44], the Bimanual Fine Motor Function (BFMF)[45], and hand function was assessed using parent reported Abilhand-Kids scale[46]. Communication skills were classified using the Communication Function Classification System (CFCS) [47] and the speech production was assessed using the Viking Speech Scale (VSS) [48].

2.2.2 Social Cognition

Affect recognition

The Developmental NEuroPSYchological Assessment-Second Edition (NEPSY-II) Affect Recognition subtest was used to assess participants' ability to recognize affect (happy, sad, anger, fear, disgust, and neutral) from photographs depicting children's faces [49].

Theory of Mind

Participants' comprehension of mental processes such as belief, intention, deception, emotion, imagination, and pretending were assessed by The Theory of Mind NEPSY-II subtest. This task also assesses the understanding of others' independent thoughts and feelings, which may differ from one's own, as well as the ability to perceive how emotions relate to social contexts and to accurately identify emotions within those contexts. There are two kinds of task. First, there is a verbal task in which the examiner verbally describes or shows pictures of social situations to the examinee, who is then

requested to respond some questions about the perspectives of the agents in such situations. Second, in the contextual task, the child is presented with a picture depicting a social situation and is asked to select the emotion that matches the situation [49].

2.2.3 Executive Functions

Core EFs

Verbal inhibitory control was assessed using forward, backward and increasing condition of Digit Span subtest (WISC-V) [50]. Visual inhibitory control was assessed using forward and backward conditions of Spatial Span subtest (WNV; Wechsler Nonverbal Scale of Ability) [51]. Inhibitory control was assessed using the Inhibition index of Five Digit Test (FDT) [52] and Auditory Attention subtest (NEPSY-II) [49]. Verbal working memory was assessed with the Digit backward Span (WISC-V) [50], while the Spatial Span backward condition of the WNV was selected to assess visual working memory [51]. Cognitive flexibility was assessed by the Response Set and Word Generation tasks, subtests of the NEPSY-II[49] and the Five Digit Test (FDT) [52].

Higher-order EFs

Planning skills were assessed by the Tower test from Delis-Kaplan Executive Function System [53].

2.2.4 Other measures

Additional factors that may potentially impact the physical and psychological wellbeing of patients or their caregivers, and consequently, the outcome of the intervention, were assessed. Specifically, frequency of pain was assessed by the Bodily Pain and Discomfort Scale of The Child Health Questionnaire (CHQ) [54], psychological adjustment by the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) [55], family quality of life by the Beach Center Family Quality of Life Scale (fQOL) [56], and parental stress was assessed by the Parental Stress Scale (PSS) [57]. Finally, participants were screened for Autism traits by using the Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ)[58]. These variables were selected given their influence on the cognition and

quality of life in children with CP [59,60], as well as in other paediatric populations [20,61].

2.3 Intervention

2.3.1 Design

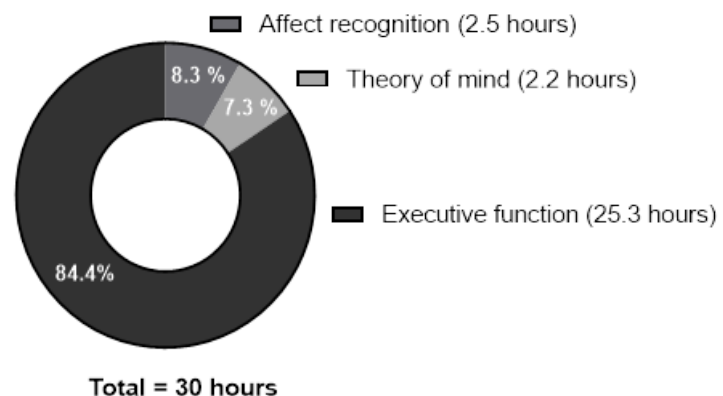
This study was retrospectively registered the July 19th, 2019, in ClinicalTrials.gov. Participants were matched in pairs based on age (8-10.5/10.6-12 years), sex, MACS level (I-II/III) [44] and intelligence quotient (IQ) (<80/≥80) [62]. Each one of the paired participants was then randomized to the intervention and wait-list control groups (researcher-blinded and wait-list controlled trial), as was detailed in the study protocol [42].

2.3.2 Program

NeuronUp (www.neuronup.com) was the computerized cognitive intervention used in this project. The total dose of proposed direct intervention was 30 hours distributed across 12 weeks (total of

120 sessions, 10 sessions per week, 15 minutes every session, 2.5 hours per week). During the first six weeks, the intervention mainly focused on the three core EFs (inhibitory control, working memory and cognitive flexibility).

Figure 5. EF and SC intervention tasks distribution.



Notes: executive function is represented in black and social cognition is represented in grey.

Higher-Order EFs, and AR tasks (for example, activities where the participant had to pair a face with its emotion), were introduced after the sixth week. From the tenth week onward, false belief's stories were added in order to train the ToM. From the total dose (30hours) were destined 25.3 hours (84.4%) for EFs, 2.5 hours (8.3%) for AR, and 2.2 hours (7.3%) for ToM, as represented in figure 1. The intervention started with the

easiest tasks, and the level of difficulty was automatically adjusted to the performance of each participant based on their own performance in each task. The adherence strategies used to achieve the total dose are described in detail in a previous study [63].

2.4 Statistical methods

Most statistical analyses were performed using IBM SPSS v26 (Statistical Package for the Social Sciences, version 26). Intention to Treat (ITT) analyses and graphical representations were performed with R (version 4.1.0; R Core Team, 2021).

2.4.1 Relationship between SC and EFs

To explore the relationship between SC and EFs at baseline, composite scores were computed. The SC composite was derived by calculating the mean of AR and ToM scores using z-scores. The core EFs composite resulted from calculating the mean of all core EFs scores using z-scores. For higher-order EFs, z-scores resulting from the Tower test were employed. Finally, the EFs composite was obtained by calculating the mean between core and higher-order EFs using z-scores. To analyse this relationship two approaches were followed. Firstly, the relationship was analysed with bivariate correlation between SC and EFs variables using Spearman's correlation test. Significance was set at $p < 0.05$ and corrected for multiple tests (Holm-Bonferroni). Bias-corrected and accelerated (BCa) Bootstrap confidence intervals with 1000 resamples were used for estimating correlation parameters. Secondly, the relationship was analysed comparing the frequency of cases with impaired and averaged SC and EFs performances using contingency tables along with Fisher's exact test. For this purpose, z scores < -1.5 were considered below average. Effect size was interpreted using Spearman's rank correlations and Phi coefficient for the contingency tables. In this regard, values from 0 to 0.1 were considered as a negligible association, 0.1-0.39 as a weak association, 0.4-0.69 as a moderate association, 0.7-0.89 as a strong association and 0.9-1 as a very strong association [64].

2.4.2 Short- and long-term intervention effects

To test the effectiveness of the intervention, per-protocol statistical analyses were performed. Several physical (pain), mental (Autism traits screening and daily difficulties) and environmental (family quality of life and parental stress) variables were considered as potential covariates. Correlations between baseline scores and these potential covariates were performed (Pearson's, Spearman's, or Kendall's correlation tests depending on the measurement scales), applying Holm-Bonferroni's correction (significance level of $p = 0.01$). Only those potential covariates significantly associated with the baseline scores were included as covariates in our models. After checking statistical assumptions required, comparisons between intervention group and waitlist control group post-intervention and at 9-months follow-up were performed by a series of ANCOVAs (analysis of covariance), with baseline assessments used as covariates in all analyses. Effect size was assessed by means of partial eta-squared (η_p^2) index, considering 0-0.05 as small, 0.06-0.13 as moderate, and ≥ 0.14 as large effects sizes [65].

Complementary intention-to-treat (ITT) analyses were performed to assess the potential bias resulting from the withdrawal of 3 participants. For each given outcome a longitudinal imputation procedure was applied to those individuals that underwent the baseline assessment for that outcome (CopyMean-LOCF procedure) [66,67]. Then, a series of ANCOVAs including the same covariates than the ANCOVAs applied in the per-protocol analysis were performed for each outcome. The imputation procedure carried out in the present study proved to be optimal when having monotone missing data (for further details see reference 67).

3. Results

3.1 Participants

Enrolment, allocation, and follow-up of the participants are presented in a flow-chart according to CONSORT guidelines (Figure S1) [68]. Retention rate and sample calculation, differences between groups and recruitment details, are reported in our previous study [63].

Participant's demographic and clinical characteristics at baseline are presented in Table 1. The sample's descriptive data for potential covariates are shown in Table S1.

Table 1. Descriptive statistics for demographic and clinical data

		Intervention group (n=30)	Control group (n=30)	Total sample (n = 60)
Age, mean±SD (range)		10.30±1.66 (8.08-12.92)	10.01±1.73 (8.00-12.92)	10.15±1.68 (8-12.92)
Sex, n(%)				
	Female	15(50)	15(50)	30(50)
	Male	15(50)	15(50)	30(50)
Gestational Age (in weeks), n(%)				
	<37 w	14(46)	20(66)	34(56)
	≥37 w	12(40)	8(26)	20(33)
	Unknown	4(13)	2(6.7)	6(10)
Epilepsy, n(%) ^a				
	No epilepsy	24(80)	18(60)	42(70)
	Active	6(20)	12(40)	18(30)
Type of CP, n(%)				
	Spastic	27(90)	27(90)	54(90)
	Dyskinetic	3(10)	2(6.7)	5(8.3)
	Unknown	0(0.0)	1(3.3)	1(1.7)
Motor Distribution, n(%)				
	Unilateral	24(80)	24(80)	36(60)
	Bilateral	6(20)	6(20)	24(40)
GMFCS, n(%)				
	I	20(66)	14(46)	34(56)
	II	6(20)	12(40)	18(30)
	III	4(13)	2(6.7)	6(10)
	IV	0(0.0)	2(6.7)	2(3.3)
MACS, n(%)				
	I	11(36)	14(46)	25(41)
	II	16(53)	13(43)	29(48)
	III	3(10)	3(10)	6(10)
BFMF, n(%)				
	I	18(60)	14(46)	32(53)
	II	8(26)	12(40)	20(33)
	III	3(10)	4(6.7)	7(11)
	IV	1(3.3)	0(0.0)	1(1.7)
Abilhand Questionnaire, mean±SD		32.21±7.86	31.03±7.94	31.62±7.49
CFCS, n(%)				
	I	20(66)	16(53)	36(60)
	II	9(30)	10(33)	19(31)
	III	1(3.3)	2(6.7)	3(5)
	IV	0(0.0)	2(6.7)	2(3.3)
VSS, n(%)				
	I	26(86)	18(60)	44(73)
	II	3(10)	9(30)	12(20)
	III	1(3.3)	3(10)	4(6.7)
IQ, mean±SD (range)		100.42±15.17 (75-125)	95.88±9.33 (75-110)	98.15±12.69 (75-125)

Notes. a The International League Against Epilepsy criteria⁷⁵ was used to determine epilepsy status. Abbreviations: BFMF = Bimanual Fine Motor Function; CFCS = Communication Function Classification System; CP = Cerebral Palsy; GMFCS = Gross Motor Function Classification System; IQ = Intelligence Quotient; MACS = Manual Ability Classification System; SD = Standard Deviation; VSS = Viking Speech Scale.

3.2 Relationship between SC and EFs

The SC composite was significantly and positively associated with all the EFs composites (core, higher-order and global). These positive correlations remained statistically significant, with a moderate effect size, after applying the Holm-Bonferroni correction (p value <0.001) (Table 2).

Table 2. Significant bivariate correlations between SC and EFs function scores after Holm-Bonferroni correction

	SC composite		
	r_s	CI (95%)	p -value
Core EFs composite	0.466	0.158-0.687	<0.001
Higher-Order EFs	0.377	0.104-0.626	0.008
EFs composite	0.456	0.172-0.688	<0.001

Notes: CI= BCa bootstrap (1000 resamples); EFs=Executive Functions; SC=Social Cognition; r_s =Spearman correlation.

Frequencies of impaired and average scores were distributed similarly for both SC and EFs composites (Table 3).

Table 3. Contingency table summary between SC and EFs scores.

		SC composite			Fisher's exact test	Phi
		Average (n, %)	Impaired (n, %)	Total (n, %)		
Core EFs composite	Average	38(76)	4(8.0)	42(84)	<0.001	0.690
	Impaired	1(2.0)	7(14)	8(16)		
	Total	39(78)	11(22)	50(100)		
Higher-order EFs	Average	39(67)	6(10)	45(77)	<0.001	0.532
	Impaired	4(6.89)	9(15)	13(22)		
	Total	43(74)	15(25)	58(100)		
EFs composite	Average	38(77)	5(10)	43(87)	<0.001	0.735
	Impaired	1(2.0)	5(10)	6(12)		
	Total	39(79)	10(20)	49(100)		

Notes: EFs=Executive Functions; SC=Social Cognition.

3.3 Short- and long-term intervention effects

When assessed after the intervention (T1), the intervention group performed significantly better in Affect Recognition ($F=6.60$, $p=0.011$, $n_p^2=0.13$) than the control group, and changes were maintained 9 months after completing the intervention (T2, follow-up) ($F=4.51$, $p=0.039$, $n_p^2=0.07$), both with moderate effect sizes. There were no significant differences in ToM between the intervention and control groups after finishing the intervention (T1) ($F=2.94$, $p=0.092$, $n_p^2=0.05$), but delayed effects were found 9 months later (T2) ($F=11.75$, $p=0.001$, $n_p^2=0.18$), with large effect sizes. Table 4 shows per-protocol and ITT analyses for all the outcomes included in the study. All results are the same for the per-protocol and for the ITT analyses.

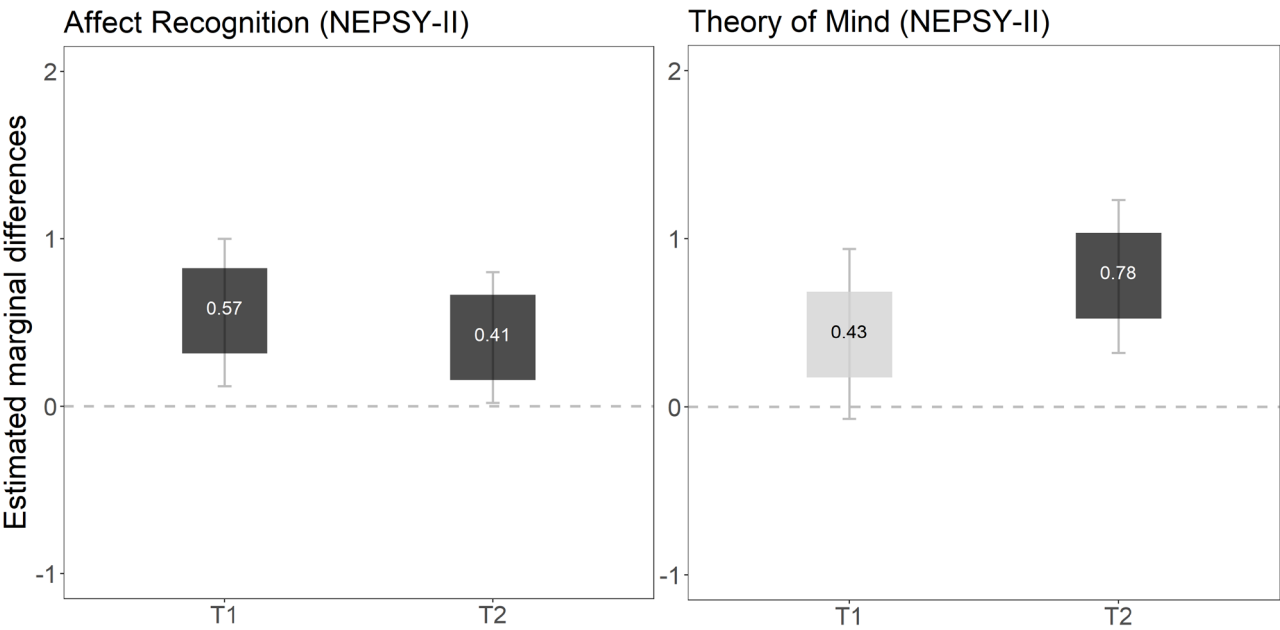
Table 4. Analysis of covariance comparing intervention and waitlist groups on EFs post- intervention (T1) and follow-up (T2) outcomes

Outcomes	Intervention Group	Control Group	ANCOVA		
	Estimated marginal mean (SD)	Estimated marginal mean (SD)	F	p	n_p^2
Social Cognition					
Post-intervention (T1)					
Affect Recognition (NEPSY-II) ^a	-0.22 (0.15)	-0.79 (0.15)	6.60	0.011*	0.13
Theory of Mind (NEPSY-II)	-0.25 (0.17)	-1.68 (0.18)	2.94	0.092	0.05
Follow-up (T2)					
Affect Recognition (NEPSY-II) ^a	-0.34 (0.14)	-0.95 (0.34)	4.51	0.039*	0.07
Theory of Mind (NEPSY-II)	-0.17 (0.23)	-0.95 (0.16)	11.75	0.001*	0.18

Abbreviations: NEPSY-II=A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition; T1=post-intervention assessment; T2=9 months follow-up after intervention; *significant ITT results. Covariates: ^aASSQ=Autism Spectrum Screening Questionnaire.

Figure 2 shows the comparison of outcomes between the intervention and the waitlist control groups.

Figure 2. Graphical representation of differences between intervention and waitlist groups in Affect Recognition and Theory of mind (NEPSY-II).



Notes: dark grey boxes indicate significant differences between intervention and waitlist groups; light grey boxes indicate no significant differences. Y axis and the numbers insight the boxes indicate estimated marginal differences (i.e. the estimated marginal mean of the intervention group – the estimated marginal mean of the waitlist control group) above zero indicate that the intervention group performs better than the waitlist group. Abbreviations: T1=post-intervention; T2=9 months follow-up after intervention; NEPSY-II=A Developmental Neuropsychological Assessment, Second Edition.

Detailed data about the adherence to the treatment is reported in a previous study [63]. Briefly, mean rate of missed sessions was only 5%. From the total dose of 30h initially proposed, a mean of 28.35h (114 sessions) was completed.

Table S2 shows missing data, covariates used in each analysis and average scores adjusted for covariates in the model.

4. Discussion

This study comprehensively assesses the relationship between all components of EFs and SC in CP and the effects of an intervention to improve SC in this population. Results indicate that core and higher-order EFs are related to SC and, also that a home-based computerized EF intervention including SC activities led to SC improvements.

Specifically, regarding the first aim of this study, SC (AR and ToM) performance is related with core and higher order EFs performances, and the frequency of cases with impaired functioning were similar between SC and EFs functions. These results are in line with previous studies in the CP population showing that inhibitory control and working memory abilities (core EFs) play a critical role in ToM [10,13]. Our study expands upon this previously described relationship between ToM and EFs exploring the role of cognitive flexibility (a different core EFs component) and demonstrating this relationship with SC. This study also extends the relationship between SC and EFs showing that, beyond the complex component of ToM, basic SC components (such as AR) are also related with core and higher-order EFs in children with CP. The interrelationship observed between EFs, and SC is consistent with the shared developmental trajectories between these two domains, as described for other developmental disorders such as Autism and ADHD that are highly comorbid with CP [20,21,22,23,24]. This highlights the role of EFs in the development of SC skills. The relationship between SC and EFs is consistent with the overlapping theoretical definition of these two functions; while Adolphs [14] defines SC as the ability to recognize, manipulate and behave concerning socially relevant information, Diamond [69], defines EFs as the abilities that enable individuals to maintain a proper response pattern with the aim to achieving goals considering the self-regulate behaviour also in social context.

To our knowledge, our study is the first one exploring the effects of an intervention on SC of children with CP. Results related with this second aim of the present study suggest that SC performance of children with CP can improve through a computerized home-based cognitive intervention. In the present study, SC intervention tasks were

integrated in the last weeks of an EF intervention. The results showed that AR performance was different between groups right after finishing the intervention and 9-month after (follow-up assessment). There are some studies in other neurodevelopmental disorders exploring the role of computerized home-based cognitive interventions on AR and ToM. Golan et al. [36], showed improvements in AR and ToM after a 4-week in cognitive intervention in children with Autism. Williams et al. [39], using the same 4-week intervention, reported generalized improvements in AR, ToM and social abilities. LaCava et al. [38] after 7-10 weeks of intervention and Hopkins et al. [37] after 6 weeks of social skills intervention, both in children with Autism traits, showed improvements in their AR and social abilities. Consistently, in the present study, similar results concerning the improvement of AR performance were found by using a computerized home-based cognitive intervention. Some of these studies also reported improvements in ToM [36,39], after a 7-hour intervention. In the present study, differences in ToM between the intervention and waitlist groups emerged 9-months after the intervention finished. These findings suggest that ToM skills could be harder to improve than AR skills. ToM is considered the most complex skill of SC; this performance is dependent on basic skills such as AR [19,15] and may also need some development of EFs. In fact, it has been reported that the development of EFs promote ToM improvements in typically developing children and adolescents [70,71]. This may be the reason why only 4.7 hours of SC intervention added to an EF intervention may be enough to reach an improvement in SC abilities. SC may be enhanced and reinforced through the EF intervention, even if the intervention dose focused in SC is lower than effective doses used in studies of other comorbid developmental disorders. It is also important to note that follow-up or sleeper effects in EFs after cognitive interventions in children with CP have been previously found [33].

A recent review of neurodevelopmental disorders reported that improvements in SC resulting from an EF intervention were considered as a transfer effect from EFs to SC [30]. In the present study, the far transfer effects of the EF intervention on SC are enhanced by the near effect of adding SC tasks. It is therefore suggested that to further

enhance the effect and reinforce the improvements in SC in children with CP, it could be decisive to incorporate SC tasks in the latter half of the intervention, after consolidating core EFs in the first weeks of intervention. The present results also suggest that future EF interventions should display a variety of tasks automatically adapted to the individual performance of each child to maintain a continuous challenge. The insights gained from the present and previous studies also include that entertainment should not be forgotten, and tasks should ensure sufficient adherence through gamification [72,73,63].

One limitation of the present study is the exclusion of children with high motor severity. Participants were only included if presenting I-III MACS levels in order to homogenize the duration of cognitive intervention among participants. Another limitation is that the assessment of SC was limited to basic and complex components using AR and ToM. To gain a more comprehensive understanding of the relationships between SC and EFs, future research in CP population should incorporate a wide range of SC components such as face processing, joint attention, empathy, and moral processing [15]. Moreover, the transfer effects in social abilities, participation and isolation must be considered [30]. Notably, we did not include an active control group because almost all cognitive tasks imply some level of EFs. Finally, it should be noted that the COVID-19 pandemic resulted in a delay of three weeks for some families to reach the total intervention dose. Indeed, the pandemic may have influenced children's response to treatment to some extent due to potential disruptions in their general health and access to health and rehabilitation services [74].

5. Conclusions

This study demonstrates the relationship between SC and EFs impairments in children with CP. SC components, AR and ToM, show improvement following the completion of a home-based computerized EF intervention, which includes SC tasks, and this improvement persists nine months later. Results support that including SC tasks in cognitive interventions in children with CP could result in a cost-effective intervention with short- and long-term effects. Future research is needed to deeply analyse the

complex relationship between SC and EFs, considering all SC components and the whole spectrum of motor severity present in people with CP.

Statements and declarations

Competing interests

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Conflict of Interest Disclosure

The authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgements

We would like to thank all the children and families who participated in this study.

Author's contributions

RP provided supervision throughout the study as principal investigator. MG-G and MB were responsible for the ethics application. XA, ET-T, MM-P and FG were responsible for patient selection. MG-G and MB were responsible for recruiting and data collection. DL led data management and statistical analysis, with MG-G, MB, PM-S and JS support. RP, MB, OL-H, and JB-P contributed to the preparation of the publication. XC, JM, and RNB provided advice about the study design. MG-G drafted the final version of this manuscript, all authors critically reviewed it and approved the final version.

Ethical approval

The current study was retrospectively registered the 19th of July 2019 in ClinicalTrials.gov (NCT04025749). Ethical approval was obtained from the University of Barcelona's Institutional Ethics Committee, Institutional Review Board (IRB 00003099, assurance number: FWA00004225; <http://www.ub.edu/recerca/comissioeticoetica.htm>) and from Sant Joan de Déu - Barcelona Children's Hospital Ethics Committee (PIC-45-20). The research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

Funding

This project was supported by the Ministerio de Economía y Competitividad (PSI2016–75979-R AEI/FEDER, UE).

This project was also supported by the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca from Generalitat de Catalunya (2017SGR0748, 2021SGR00801) and related to “Evidence-based consensus guidelines for neuropsychological assessment of people with severe and dyskinetic cerebral palsy” supported by the Agencia Estatal de Investigación (PID2020-117163RB-I00 / AEI / 10.13039/501100011033).

María García-Galant received a research grant from Generalitat de Catalunya (grant code FI-SDUR2020).

Montse Blasco received a research grant from Universitat de Barcelona (grant code APIF_2018–2019).

Roslyn N. Boyd is supported by National Health and Medical Research Council (MHMRC) of Australia Research Fellowship (RB 1037220).

Availability of data and materials

Online resources are available. All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information. Original data are available from the corresponding author upon request.

References

1. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):509-19.
2. Rosenbaum P, Paneth N, Levinton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49:8-14.
3. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1285-e1312.
4. Ego A, Lidzba K, Brovedani P, Belmonti V, Gonzalez-Monge S, Boudia B, et al. Visual-perceptual impairment in children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(57):46-51.
5. Fluss J, Lidzba K. Cognitive and academic profiles in children with cerebral palsy: A narrative review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020;63(5):447-56.
6. Adegboye D, Sterr A, Lin JP, Owen TJ. Theory of mind, emotional and social functioning, and motor severity in children and adolescents with dystonic cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(3):549-56.
7. Ben Itzhak N, Vancleef K, Franki I, Laenen A, Wagemans J, Ortibus E. Visuo-perceptual profiles of children using the Flemish cerebral visual impairment questionnaire. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(8):969-76.
8. Butti N, Montirosso R, Giusti L, Piccinini L, Borgatti R, Urgesi C. Early brain damage affects body schema and person perception abilities in children and adolescents with spastic diplegia. *Neural Plast*. 2019;2019:1678984.
9. Belmonte-Darraz S, Montoro CI, Andrade NC, Montoya P, Riquelme I. Alteration of emotion knowledge and its relationship with emotion regulation and psychopathological behavior in children with cerebral palsy. *J Autism Dev Disord*. 2021;51(4):1238-48.
10. Caillies S, Hody A, Calmus A. Theory of mind and irony comprehension in children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil*. 2012;33(5):1380-88.

11. Dahlgren SO, Dahlgren-Sandberg A, Larsson M. Theory of mind in children with severe speech and physical impairments. *Res Dev Disabil.* 2010;31:617-24.
12. Falkman KW, Sandberg AD, Hjelmquist E. Theory of mind in children with severe speech and physical impairment (SSPI): A longitudinal study. *Int J Disabil Dev Educ.* 2005;52(2):139-57.
13. Li X, Wang K, Wu J, Hong Y, Zhao J, Feng X, Xu M, Wang M, Ndasauka Y, Zhang X. The link between impaired theory of mind and executive function in children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2014;35(7):1686-93.
14. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11(2):231-9.
15. Beaudoin C, Beauchamp MH. Social cognition. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 173. Elsevier; 2020. p. 255-64.
16. Beauchamp MH, Anderson V. SOCIAL: an integrative framework for the development of social skills. *Psychol Bull.* 2010;136(1):39-64.
17. Beauchamp MH. Neuropsychology's social landscape: Common ground with social neuroscience. *Neuropsychology.* 2017;31(8):981-1002.
18. Happé F, Frith U. Annual research review: Towards a developmental neuroscience of atypical social cognition. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(6):553-77.
19. Kilford EJ, Garrett E, Blakemore SJ. The development of social cognition in adolescence: An integrated perspective. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;70:106-20.
20. Demetriou EA, Lampit A, Quintana DS, Naismith SL, Song YJC, Pye JE, et al. Autism spectrum disorders: A meta-analysis of executive function. *Mol Psychiatry.* 2018;23(5):1198-204.
21. Kouklari EC, Tsermentseli S, Monks CP. Developmental trends of hot and cool executive function in school-aged children with and without autism spectrum disorder: Links with theory of mind. *Dev Psychopathol.* 2019;31(2):541-56.

22. Pellicano E, Maybery M, Durkin K, Maley A. Multiple cognitive capabilities/deficits in children with an autism spectrum disorder: "Weak" central coherence and its relationship to theory of mind and executive control. *Dev Psychopathol.* 2006;18(1):77-98.
23. Cristofani C, Sesso G, Cristofani P, Fantozzi P, Inguaggiato E, Muratori P, et al. The role of executive functions in the development of empathy and its association with externalizing behaviors in children with neurodevelopmental disorders and other psychiatric comorbidities. *Brain Sci.* 2020;10(8):489.
24. Pineda-Alhucema W, Aristizabal E, Escudero-Cabarcas J, Acosta-Lopez JE, Vélez JI. Executive function and theory of mind in children with ADHD: A systematic review. *Neuropsychol Rev.* 2018;28:341-58.
25. Singh J, Arun P, Bajaj MK. Theory of mind and executive functions in children with attention deficit hyperactivity disorder and specific learning disorder. *Indian J Psychol Med.* 2021;43(5):392-8.
26. Burgess A, Sakzewski L, Whittingham K, Wotherspoon J, Chatfield MD, Ware RS, Boyd RN. Development of social functioning in children with cerebral palsy: A longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* 2023;65(5):674-82.
27. Blasco M, García-Galant M, Laporta-Hoyos O, Ballester-Plané J, Jorba-Bertran A, Caldú X, Miralbell J, Alonso X, Meléndez-Plumed M, Toro-Tamargo E, Gimeno F, Pueyo R. Factors related to quality of life in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol.* 2023;141:101-8.
28. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(10):620-31.
29. Laporta-Hoyos O, Ballester-Plané J, Póo P, Macaya A, Meléndez-Plumed M, Vázquez E, et al. Proxy-reported quality of life in adolescents and adults with dyskinetic cerebral palsy is associated with executive functions and cortical thickness. *Qual Life Res.* 2017;26(5):1209-22.
30. Bombonato C, Del Lucchese B, Ruffini C, Di Lieto MC, Brovedani P, Sgandurra G, et al. Far transfer effects of trainings on executive functions in

- neurodevelopmental disorders: A systematic review and metanalysis. *Neuropsychol Rev.* 2023;1-36.
31. Aran OT, Şahin S, Köse B, Ağce ZB, Kayihan H. Effectiveness of virtual reality on cognitive function of children with hemiplegic cerebral palsy. *Int J Rehabil Res.* 2019;43(1):1.
 32. Mak C, Whittingham K, Cunnington R, Boyd RN. Effect of mindfulness yoga programme MiYoga on attention, behavior, and physical outcomes in cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(9):922-32.
 33. Mak C, Whittingham K, Cunnington R, Chatfield M, Boyd RN. Six-month follow-up of a mindfulness yoga program, MiYoga, on attention, executive function, behavior and physical outcomes in cerebral palsy. *Disabil Rehabil.* 2020;44(6):1-7.
 34. Di Lieto MC, Pecini C, Brovedani P, Sgandurra G, Dell'Omo M, Chilosi AM, et al. Adaptive working memory training can improve executive functioning and visuo-spatial skills in children with pre-term spastic diplegia. *Front Neurol.* 2021;11:601148.
 35. Ahn B, Joung YS, Kwon J-Y, Lee DI, Oh S, Kim B-U, et al. Effects of equine-assisted activities on attention and quality of life in children with cerebral palsy in a randomized trial: examining the comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Pediatr.* 2021;21(1).
 36. Golan O, Ashwin E, Granader Y, McClintock S, Day K, Leggett V, Baron-Cohen S. Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: an intervention using animated vehicles with real emotional faces. *J Autism Dev Disord.* 2010;40(3):269-79.
 37. Hopkins IM, Gower MW, Perez TA, Smith DS, Amthor FR, Wimsatt FC, Biasini FJ. Avatar assistant: improving social skills in students with an ASD through a computer-based intervention. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(11):1543-55.
 38. LaCava PG, Rankin A, Mahlios E, Cook K, Simpson RL. A single case design evaluation of a software and tutor intervention addressing emotion

- recognition and social interaction in four boys with ASD. *Autism*. 2010;14(3):161-78.
39. Williams BT, Gray KM, Tonge BJ. Teaching emotion recognition skills to young children with autism: A randomized controlled trial of an emotion training program. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012;53(12):1208-17.
 40. Blasco M, García-Galant M, Berenguer-González A, Caldú X, Arqué M, Laporta-Hoyos O, et al. Interventions with an impact on cognitive functions in cerebral palsy: a systematic review. *Neuropsychol Rev*. 2023:1-27.
 41. Toronto AS. Screening test of Spanish grammar. Evanston, IL: Northwestern University Press; 1973.
 42. García-Galant M, Blasco M, Reid L, Pannek K, Leiva D, Laporta-Hoyos O, et al. Study protocol of a randomized controlled trial of home-based computerized executive function training for children with cerebral palsy. *BMC Pediatr*. 2020;20(1).
 43. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(10):744-50.
 44. Eliasson A, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Öhrvall A, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: Scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(7).
 45. Elvrum A-KG, Beckung E, Sæther R, Lydersen S, Vik T, Himmelmann K. Bimanual capacity of children with cerebral palsy: intra- and interrater reliability of a revised edition of the Bimanual Fine Motor Function Classification. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2016;37(3):239-51.
 46. Arnould C, Penta M, Renders A, Thonnard J-L. ABILHAND-Kids. *Neurology*. 2004;63(6):1045-1052.
 47. Hidecker MJC, Paneth N, Rosenbaum PL, Kent RD, Lillie J, Eulenberg JB, et al. Developing and validating the Communication Function Classification

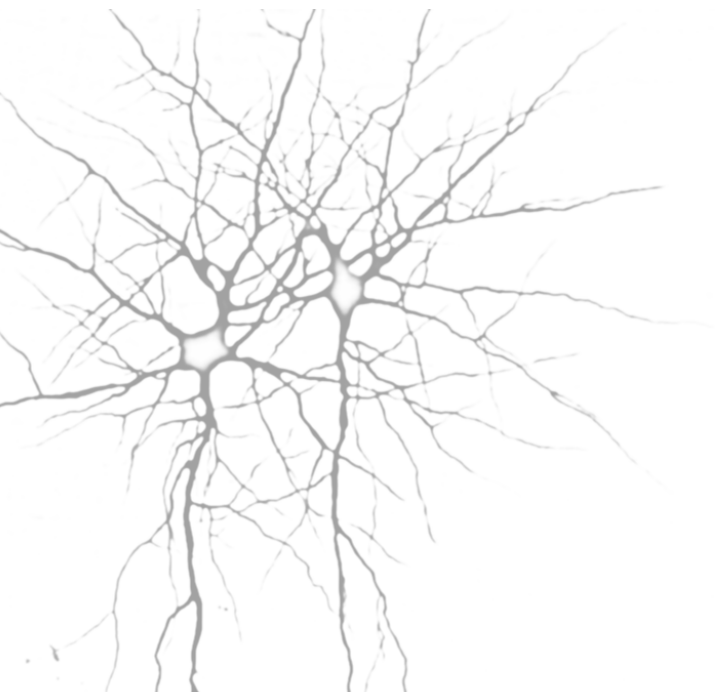
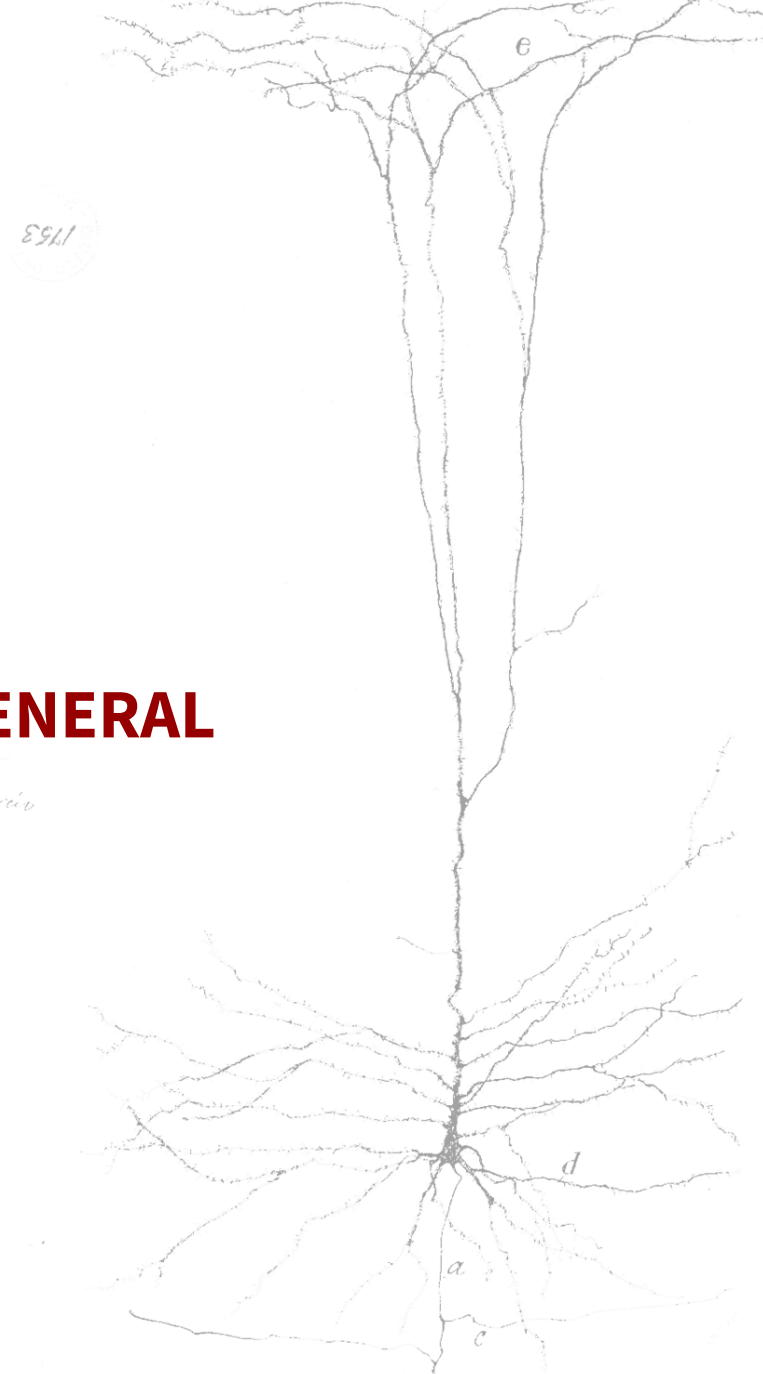
- System for individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(8):704-710.
48. Pennington L, Virella D, Mjøen T, da Graça Andrada M, Murray J, Colver A, et al. Development of The Viking Speech Scale to classify the speech of children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil*. 2013;34(10):3202-3210.
 49. Korkman M. Bateria Neuropsicológica, NEPSY-II. Pearson; 2014.
 50. Wechsler D, Raiford SE, Holdnack JA. WISC-V: Escala de inteligencia de Wechsler para niños-V. Pearson; 2015.
 51. Wechsler D, Naglieri JA. WNV: Wechsler Nonverbal Scale of Ability. Psych Corporation; 2006.
 52. Sedó MA. Five Digits Test. TEA ediciones; 2007.
 53. Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). Delis-Kaplan Executive Function System. PsycTESTS Dataset. Psychological Corp. <https://doi.org/10.1037/t15082-000>
 54. Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. Child Health Questionnaire (CHQ): A user's manual. Landgraf & Ware; 1999.
 55. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(5):581-586. doi:10.1111/j.1469-7610.1997.tb01545.x
 56. Hoffman L, Marquis J, Poston D, Summers JA, Turnbull A. Assessing Family Outcomes: Psychometric Evaluation of the Beach Center Family Quality of Life Scale. *J Marriage Fam*. 2006;68(4):1069-1083. doi:10.1111/j.1741-3737.2006.00314.x.
 57. Berry JO, Jones WH. The Parental Stress Scale: Initial Psychometric Evidence. *J Soc Pers Relat*. 1995;12(3):463-472. doi:10.1177/0265407595123009
 58. Ehlers, S., Gillberg, C., & Wing, L. (1999). A screening questionnaire for Asperger syndrome and other high-functioning autism spectrum disorders in school age children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29(2), 129–141. <https://doi.org/10.1023/a:1023040610384>

59. Ramstad K, Jahnsen R, Skjeldal OH, Diseth TH. Parent-reported participation in children with cerebral palsy: The contribution of recurrent musculoskeletal pain and child mental health problems. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(9):829-835.
60. White-Koning M, Arnaud C, Dickinson HO, Thyen U, Beckung E, Fauconnier J, et al. Determinants of child-parent agreement in quality-of-life reports: a European study of children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 2007;120(4):e804–14.
61. Walenista W, Izydorczyk B, Lipowska M, Markevych I, Baumbach C, Mysak Y, et al. Family Functioning Style as a Predictor of the Quality of Cognitive Functioning of Primary School Students With ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2023;27(8):867–879.
62. Raven JC, Court JJ, Raven J. Raven matrices progresivas: CPM color, SPM general. TEA ediciones; 2011.
63. García-Galant M, Blasco M, Laporta-Hoyos O, Berenguer-González A, Moral-Salicrú P, Ballester-Plané J, Caldú X, Miralbell J, Alonso X, Medina-Cantillo J, Povedano-Bulló E, Leiva D, Boyd R N, Pueyo R. A randomized controlled trial of a home-based computerized executive function intervention for children with cerebral palsy. *Eur J Pediatr*. 2023;1-13. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05072-3>
64. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1763-1768. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>.
65. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>.
66. Genolini C, Écochard R, Jacqmin-Gadda H. Copy Mean: a new method to impute intermittent missing values in longitudinal studies. *Open J Stat*. 2013;3(4):26-40. <https://doi.org/10.4236/ojs.2013.34A004>

67. Genolini C, Lacombe A, Écochard R, Subtil F. CopyMean: a new method to predict monotone missing values in longitudinal studies. *Comput Biol Med.* 2016;132(1):29-44. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.04.010>
68. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;1(2):c332-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
69. Diamond, A. (2016). Why improving and assessing executive functions early in life is critical. *Executive function in preschool-age children: integrating measurement, neurodevelopment, and translational research.* (11-3), 11-43. <https://doi.org/10.1037/14797-002>
70. Carlson SM, Claxton LJ, Moses LJ. The relation between executive function and theory of mind is more than skin deep. *J Cogn Dev.* 2015;16(1):186-197. <https://doi.org/10.1080/15248372.2013.824883>
71. Derksen DG, Hunsche MC, Giroux ME, Connolly DA, Bernstein DM. A systematic review of theory of mind's precursors and functions. *Z Psychol.* 2018;226(2):87-97. <https://doi.org/10.1027/2151-2604/a000325>
72. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, et al. Computerized training of working memory in children with ADHD - a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(2):177-186. <https://doi.org/10.1097/00004583-200502000-00010>
73. Thorell LB, Lindqvist S, Bergman Nutley S, Bohlin G, Klingberg T. Training and transfer effects of executive functions in preschool children. *Dev Sci.* 2009;12(1):106-113. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2008.00745.x>
74. Cankurtaran D, Tezel N, Yildiz SY, Celik G, Unlu Akyuz E. Evaluation of the effects of the COVID-19 pandemic on children with cerebral palsy, caregivers' quality of life, and caregivers' fear of COVID-19 with telemedicine. *Irish J Med Sci.* 2021;190(4):1473-1480. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02622-2>
75. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>

12.DISCUSIÓN GENERAL

*quiere
un ferio*



En esta sección, procederemos al análisis detallado de los hallazgos de la presente tesis, que se enfoca en optimizar y explorar la eficacia de una intervención computarizada para mejorar las FEs y la CS en niños con PC. La relevancia de este estudio se enmarca en el contexto de la neuropsicología pediátrica, donde la PC representa un desafío heterogéneo y significativo, tanto para quienes la padecen como para sus cuidadores.

La metodología aplicada en este estudio, un ECA con ciego simple, buscó diseñar una intervención optimizada en FEs y CS específica para niños con PC. Este enfoque representa un avance en la rehabilitación neuropsicológica en el ámbito de la PC, al ofrecer un tratamiento accesible y personalizado que puede implementarse en el hogar.

Los estudios incluidos en esta tesis siguieron un hilo conductor coherente, todos vertebrados por el mismo ECA. El primer estudio fue el diseño y la publicación del protocolo del ECA, proporcionando detalles cruciales para garantizar la replicabilidad y fiabilidad del estudio. Los dos estudios siguientes se centraron en la implementación, evaluación y análisis de los datos obtenidos en el ECA. En ellos, se observaron resultados estadísticamente significativos en componentes de las FEs básicas mantenidos a largo plazo, aunque no se encontraron diferencias en las FEs de alto rendimiento ni en las actividades de la vida diaria. Además, se exploró la correlación entre componentes de la CS y las FEs, y se obtuvieron diferencias significativas en los grupos después del tratamiento, incluyendo cambios sostenidos nueve meses más tarde.

Estos hallazgos proporcionan una base para discutir los resultados en un contexto más amplio, examinando en detalle su importancia y añadiendo reflexiones a los aspectos relevantes ya discutidos en las correspondientes secciones de cada artículo. Al hacerlo, esta sección busca arrojar luz sobre la eficacia de las intervenciones computarizadas en el tratamiento de la PC, y su potencial para mejorar el bienestar de estos niños, considerando tanto los impactos a corto plazo como los sostenidos a largo plazo.

12.1 La fina línea que separa las funciones ejecutivas y la cognición social

Los hallazgos de la presente tesis ahondan en el dilema de la separación entre FEs y CS. En el Estudio 3 se demuestra que el rendimiento en FEs es muy similar al rendimiento en CS en una muestra de 60 niños entre 8 y 12 años con PC. Además, se demuestra en el Estudio 2 que una intervención computarizada en FEs marca la diferencia en el rendimiento en las FEs básicas hasta 9 meses después de la intervención. Se añade en el Estudio 3, que conseguidos estos cambios con solo 4,7 horas más de entrenamiento en CS, el rendimiento es mejor 9 meses después de que el grupo intervenido haya finalizado.

Para entender estos resultados es relevante repasar primero el desarrollo de estas funciones.

En lo relativo a las FEs, en secciones anteriores nos hemos centrado en la conceptualización de las FEs según Diamond (2013). Se considera que los componentes básicos y complejos planteados tienen un ritmo de desarrollo distinto, posiblemente en relación con el desarrollo de las conexiones de la corteza prefrontal con el resto de las regiones implicadas en las FEs, como el lóbulo parietal (Weierink et al., 2013; McTeague et al., 2017). Además, recordamos de la introducción que la misma autora, en 2020, expuso que a menudo también se hace la distinción entre FEs *cold* y *hot* (Diamond, 2020; Zelazo y Carlson, 2012). Se considera que el subdominio *cold* está principalmente relacionado con el funcionamiento de la corteza dorsolateral y, el *hot*, principalmente está relacionado con una región de desarrollo más tardío, la corteza prefrontal ventromedial (Waxer y Morton, 2011; Wilson et al., 2018). Las conexiones que sustentan el desarrollo de las FEs parecen no finalizar su maduración hasta bien alcanzada la 2ª década de vida (Horowitz et al., 2023).

Que la corteza prefrontal tarde unas dos décadas en madurar por completo no significa que no madure rápidamente durante la infancia. Es más, se considera que

durante este periodo se desarrolla más rápido que en cualquier otro periodo, en consonancia con la organización y desarrollo de otras áreas cerebrales (Hodel, 2018).

Más concretamente durante los primeros años escolares, entre los 4 y los 11 años, se observan mejoras evidentes en el control inhibitorio, la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y la planificación (Diamond, 2020). Algunos profesionales asumen que, si los niños saben que deben hacer, lo harán. Sin embargo, los niños que carecen de control inhibitorio pueden fallar en las pruebas o comportarse de manera inadecuada para el contexto entre los 6 y los 11 años sin que ello signifique que presentan una conducta desafiante. Hay estudios que respaldan que cuando se plantean tareas a estas edades con una menor demanda inhibitoria, los niños tienen más éxito en resolver los problemas propuestos (Lubin et al., 2023; Houdé y Borst, 2015; Cassoti et al., 2016).

Con relación a la memoria de trabajo, se observan notables mejoras en niños entre las edades de 5 y 11 años, con un cambio más marcado entre los 4 y 8 años, seguido de un desarrollo más gradual. Estas mejoras se manifiestan especialmente en tareas de capacidad compleja que implican la actualización y manipulación de información en condiciones de alta interferencia, como se evidencia en actividades como el conteo (Diamond, 2020).

Las mejoras en la flexibilidad cognitiva se observan en paradigmas de cambio de tarea, donde se observa que los niños a los 4 años pueden iniciar a alternar entre dos tareas, pero de manera deficiente. Estas dificultades van disminuyendo de manera gradual de los 5 a los 11 años, pero sin alcanzar niveles adultos hasta los 20 años aproximadamente (Cepeda et al., 2001; Cohen et al., 2001; Crone et al., 2006; Stuss et al., 2000).

Finalmente, el componente de planificación de las FEs de alto rendimiento se desarrolla rápidamente entre los 7 y los 10 años, y continúa su desarrollo de manera más gradual durante la adolescencia (Krikorian et al., 1994; Anderson et al., 1996). Los niños más pequeños utilizan estrategias simples, generalmente ineficientes, aleatorias o fragmentadas. Más adelante a partir de los 7-11 años, se observa una

conducta estratégica más sistemática, organizada y eficaz, que se seguirá de un desarrollo prolongado (Anderson et al., 2001; Injoke-Ricle et al, 2014).

Por otro lado, el desarrollo de la CS en niños también se ha descrito como una cascada del desarrollo. Es un proceso de desarrollo prolongado, tal y como se describe en las FEs y uno de los puntos importantes que nos lleva a su estrecha relación. Se ha observado que el desarrollo y perfeccionamiento en componentes de CS más básicos (como el RE) sustenta y fomenta el perfeccionamiento de componentes más complejos (como la ToM). Por ejemplo, la estimulación de la atención conjunta en la infancia es un requisito previo para la aparición de la ToM durante los años preescolares. Más adelante, el RE y el desarrollo de la ToM forman parte del proceso de información social que respalda la empatía. Esto permitirá, que más tarde se puedan llevar a cabo procesos morales, como la toma de decisiones socialmente apropiadas en contextos complejos.

Como se puede vislumbrar, el desarrollo de la CS y el de las FEs anteriormente descrito, son mutuamente dependientes. Las FEs interactúan con los componentes de la CS a lo largo de todo el desarrollo (Beauchamp y Anderson, 2010; Happé and Frith, 2014; Beauchamp, 2017). Por ejemplo, el desarrollo óptimo de las FEs y el lenguaje sustenta y propicia el desempeño adecuado en ToM a lo largo de la vida (Carlson et al., 2015; Derksen et al., 2018). Esta relación entre las FEs y la CS también se ha respaldado mediante las evidencias de conectividad funcional entre las áreas implicadas en lo llamado “cerebro social” y otras regiones frontales (McCormick et al., 2018). Como en las FEs, en la CS se ha descrito una maduración prolongada hasta los 20 años aproximadamente (Klapwijk et al., 2013), teniendo un papel clave la pubertad. En dicha etapa, el desarrollo de la CS se ve impulsado por procesos fisiológicos, además de las propias bases neurales, que promueven la conducta social. Concretamente, los procesos fisiológicos implicados en la pubertad impulsan una mayor conectividad en la red del cerebro social (Klapwijk et al., 2013).

Llegados a este punto, cuál sería la respuesta a la pregunta: ¿Las FEs y la CS son dos dominios separados?

Es evidente que la complejidad de ambas funciones hace de la respuesta un verdadero desafío, pero teniendo en cuenta el desarrollo descrito y sus bases neurales, así como los resultados de esta tesis, quizás sí podríamos decir que la CS se constituye como un componente más de la FEs.

Pero dando un paso más, ¿realmente es importante su conceptualización teórica? ¿Es esencial considerarlas dentro de la misma categoría? Quizás sí, para ayudarnos a entender los procesos neurales que se están produciendo en cada momento e incrementar el conocimiento que tenemos acerca del desarrollo funcional del cerebro. Su mejor comprensión es crucial para diseñar exploraciones e intervenciones adecuadas y efectivas, pudiendo optimizar el desarrollo de las FEs y los componentes de CS desde edades tempranas. A pesar de ello, no nos podemos limitar a estas edades. Las evidencias de que la maduración completa de estas funciones no ocurre hasta aproximadamente los 20 años y la demostración de una conectividad cerebral en áreas relacionadas anima a pensar en que hay un período prolongado durante el cual estas habilidades pueden ser moldeadas y mejoradas en edad escolar y durante la adolescencia. El conjunto subraya la necesidad de continuar explorando el funcionamiento de estos componentes más allá de los 12 años y optimizando intervenciones específicas para los adolescentes con PC, teniendo en cuenta su desarrollo único y las oportunidades de mejora durante la infancia y la adolescencia.

12.2 El camino a seguir en intervenciones de trastornos comórbidos

Los resultados de la presente tesis ponen en valor el tomar ejemplo de los estudios realizados en trastornos comórbidos a la PC. En el Estudio 1 nos basamos en algunos estudios realizados en intervenciones en población pediátrica que se habían demostrado efectivas en mejorar el control inhibitorio y la memoria de trabajo (Conklin et al., 2015; Eve et al., 2016; Hardy et al., 2013), sin centrar nuestra búsqueda en las evidencias encontradas en aquellos trastornos del desarrollo altamente comórbidos con la PC, como es el TEA.

La PC se caracteriza por ser un trastorno motor, originado por alteraciones tempranas en el cerebro en desarrollo, que frecuentemente coexiste con otros trastornos del neurodesarrollo. Un estudio de 2021 reveló que los diagnósticos de TDAH y TEA son más frecuentes en niños con PC que en aquellos con desarrollo típico (Delobel-Ayoub et al., 2017). Otro estudio con 264 niños con PC en edad escolar mostró que el 45% tenía un diagnóstico comórbido de TDAH, TEA o ambos (Påhlman et al., 2020).

Por lo que respecta al TDAH, en un metaanálisis reciente se examinaron ensayos clínicos aleatorizados con ciego, enfocándose en intervenciones cognitivas computarizadas (Westwood et al., 2023). Los resultados indican mejoras en la memoria de trabajo post-intervención y a los seis meses, pero no en el control inhibitorio ni en las FEs de alto rendimiento y su manifestación en la vida diaria. ; Por lo que respecta a los hallazgos en la memoria de trabajo, las FEs de alto rendimiento y la manifestación de las FEs en la vida diaria, siguen la coherencia de los resultados de la presente tesis. Por lo que respecta a la CS no se han encontrado estudios de su intervención en niños con TDAH. Ante esta ausencia de estudios, Bombonato y colaboradores (2023) destacan la importancia de investigar su impacto potencial en la calidad de vida y participación de niños con trastornos del neurodesarrollo.

Esta revisión sistemática también advierte que la evidencia es limitada en cuanto a la generalización a habilidades no entrenadas y los efectos a largo plazo, subrayando la necesidad de cautela en la interpretación de estos resultados debido a limitaciones metodológicas (Bombonato et al., 2023). En la misma línea, la publicación de Westwood (2023) concluye que no han encontrado suficiente apoyo como para proponer las intervenciones computarizadas como terapias independientes o únicas para abordar las dificultades que presentan los niños con TDAH. Este tema ha emergido como un punto de discusión recurrente en los círculos científicos durante las últimas décadas, adquiriendo particular relevancia después de la pandemia de Covid-19 en 2020. Esta situación llevó a una reevaluación y reformulación de las metodologías previamente empleadas, desplazando el interés hacia herramientas que, aunque ya existían, no se consideraban tan esenciales en ese momento. La

experiencia acumulada en la implementación de estas terapias subraya la importancia de una reflexión crítica. Aunque los resultados de muchos estudios, como se evidencia en el metaanálisis mencionado, no respaldan de manera concluyente su eficacia, existen investigaciones que sí demuestran su efectividad, especialmente cuando se acompaña de un seguimiento detallado, análisis y diseño por parte de especialistas en el campo. Esto revela que, si bien estas terapias son atractivas y presentan numerosas ventajas, todavía no se ha encontrado la configuración ideal para considerarlas como tratamientos principales, sino más bien como complementos. Estos complementos pueden actuar como soporte, permitiendo incrementar la dosis de intervención y estimulación de manera controlada, pero siempre bajo la supervisión de un profesional. Esto resalta algunos puntos clave en la configuración de las intervenciones como la importancia indispensable de contar con especialistas en neuropsicología para el diseño, seguimiento y soporte a las familias durante las sesiones de tratamiento.

En cuanto al TEA, una revisión sistemática de 2021 analizó la eficacia de intervenciones computarizadas y no computarizadas en esta población (Pasqualotto et al., 2021). Se observaron mejoras en el control inhibitorio, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva, resultados coherentes con los reportados en la presente tesis. A diferencia de lo obtenido en nuestro Estudio 2, en niños y adolescentes con TEA se encontraron mejoras en la manifestación de las FEs en la vida diaria tras 3,5-6h de intervención física no computarizada (Hilton et al., 2015). Los participantes realizaron sesiones de unos 6 minutos en la arena Makoto en la que tenían que golpear los objetivos que iban apareciendo en intervalos de dos minutos y con velocidad creciente entre ensayos. En este estudio, con una muestra menor y sin grupo control aleatorizado, se incluyeron adolescentes con alto funcionamiento de hasta 18 años. Más allá de las razones que justifiquen los diferentes hallazgos y aunque este estudio en población con TEA quizás no sea un ejemplo a seguir, nos permite reflexionar sobre la necesidad de estudiar los efectos de estas intervenciones en edades en las que todavía no ha finalizado la maduración de las FEs.

12.3 Efectos de la intervención a largo plazo

Los estudios que componen la presente tesis tienen como singularidad el análisis de las FEs y la CS no solo al acabar el tratamiento, sino también su posible mantenimiento nueve meses después de haberla finalizado. Hasta dónde llega nuestro conocimiento, únicamente otro estudio propuso la exploración de los efectos a largo plazo de intervenciones en niños con PC. En este otro estudio se realizó el seguimiento a los 6 meses (Mak et al., 2020).

Por lo tanto, explorar la eficacia de intervenciones computarizadas a largo plazo no ha sido una práctica común en el estudio de las intervenciones con efectos en la cognición de las personas con PC (Blasco et al., 2023). Sin embargo, es crucial considerar esta perspectiva para valorar el potencial de las intervenciones. Algunos beneficios de las intervenciones cognitivas pueden requerir más tiempo para manifestarse plenamente, como se observó en los resultados de ToM en el Estudio 3 de esta tesis, y en el rendimiento académico en otros estudios con niños con desarrollo típico (Holmes et al., 2009; Van der Molen et al., 2010).

En el estudio realizado por Mak y sus colaboradores, se implementó una intervención computarizada (MiYoga) durante 8 semanas en niños con PC. Al finalizar la intervención, se encontraron mejoras en el control inhibitorio (Mak et al., 2018). Posteriormente, en un seguimiento realizado seis meses después (Mak et al., 2022), se observaron mejoras en la flexibilidad cognitiva, resultados que no fueron evidentes inmediatamente después de la intervención. Se hipotetizó que algunos beneficios de la intervención solo se hacen evidentes con el tiempo, y se planteó que parte de los participantes podrían haber continuado con la práctica de MiYoga, obteniendo así beneficios adicionales. Este fenómeno se denominó “*efectos latentes o postergados*” de la intervención (*Sleeper o delayed effects*). Si esto puede aparecer en componentes de las FEs básicas como es la flexibilidad cognitiva, podría ser también plausible pensar que pueda ocurrir en componentes mucho más complejos como se considera la ToM.

Estos efectos se refieren a los beneficios o cambios positivos que emergen de manera significativa después de un período prolongado post-intervención, y que no son inmediatamente aparentes al concluir la intervención misma.

El tercer estudio de la tesis, mencionado anteriormente, ofrece un ejemplo claro de este fenómeno, especialmente con los resultados relacionados con la ToM. Se observaron resultados significativos en el seguimiento a los nueve meses, pero estos cambios no fueron evidentes tras concluir la intervención. En este caso, la hipótesis de beneficios adicionales por continuar jugando no es aplicable, ya que los participantes del grupo de intervención no tuvieron acceso a los juegos finalizados los tres meses de tratamiento.

Los cambios cognitivos y del sustrato neural que subyace a las mejoras en funciones cognitivas tras la realización de intervenciones adaptativas aún no se comprende completamente y requiere de más investigación. Cabe la posibilidad de que una exigencia intensiva y prolongada a los componentes cognitivos induzca una plasticidad a largo plazo, mejorando paulatinamente la eficiencia de las respuestas neurales en las redes estimuladas (Westerberg y Klingberg, 2007). En este sentido, son necesarios estudios de intervenciones que midan estos posibles cambios neurales. Además, se considera que el mantenimiento de los efectos a largo plazo o su mejora significativa tras la intervención podría deberse a la práctica de las funciones entrenadas en actividades cotidianas. Estas actividades, al requerir menor esfuerzo gracias a las mejoras obtenidas, permitirían un mayor uso y creación de una retroalimentación o *feedback* positivo para la función cognitiva (Klingberg et al., 2002; Klingberg et al., 2005). Incluso se ha sugerido que la mejora tardía en una función cognitiva podría deberse a que los niños que han realizado la intervención se involucran más frecuentemente en retos naturales para sus capacidades en esa función cognitiva (Shinaver et al., 2014).

Teniendo esto en cuenta, sería posible que los resultados que se obtuvieron en relación con la ToM también estén influidos por las ventanas de plasticidad comentadas en la primera sección de esta discusión. Es decir, tras someter a esta

función a una exigencia mantenida durante un periodo de tiempo en edad escolar, es posible que hayamos incidido en un circuito en pleno desarrollo. Funciones que están en uso constante en tareas de la vida diaria y sustentadas por un circuito cuya complejidad completa aún está por estudiar.

En este punto, no resulta irracional considerar si el fenómeno de los *Sleeper effects* observado podría estar relacionado con la ausencia de resultados en las FEs de alto rendimiento y su manifestación en la vida diaria del Estudio 2. Es probable que hayamos pasado por alto varios aspectos, y todavía nos queden aspectos significativos por investigar y mejorar en nuestros estudios. Sin embargo, un paso crucial podría ser reflexionar sobre si estamos examinando los fenómenos en el momento oportuno. ¿Es posible que las mejoras en la planificación aparezcan 10 meses después de la intervención? Hemos afirmado que el entrenamiento no tuvo efecto en esta función, pero ¿qué pasa si el impacto se hizo evidente a los 10 meses? De esta manera, los efectos reales de las intervenciones podrían no ser medibles hasta pasada cierto tiempo. Se puede requerir más tiempo para despuntar mejoras sustanciales en las funciones más complejas. Es decir, primero se requiere de cambios en los subdominios cognitivos que preceden el desarrollo de la red que sustenta las funciones más complejas o dicho de otra manera de muchos cambios pequeños para poder llevar a cabo uno grande (Holmes et al., 2009; Van der Molen et al., 2010). Además, es crucial considerar los periodos críticos en el desarrollo o el momento madurativo de la red neural que sustenta estas funciones (Diamond, 2020) para situar la intervención de la manera más eficiente. Se requieren más estudios, aunque esto presenta un desafío. Las diferencias individuales, los cambios ambientales y la plasticidad cerebral convierten esta investigación en una tarea compleja. La ciencia tiene un largo camino por delante.

12.4 Fortalezas, limitaciones e investigación futura

Este apartado amplía lo discutido en los artículos y a lo largo de la sección, enfatizando los aspectos más destacados del trabajo. La tesis presenta varias fortalezas. Siguiendo las herramientas de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (Higgins & Green,

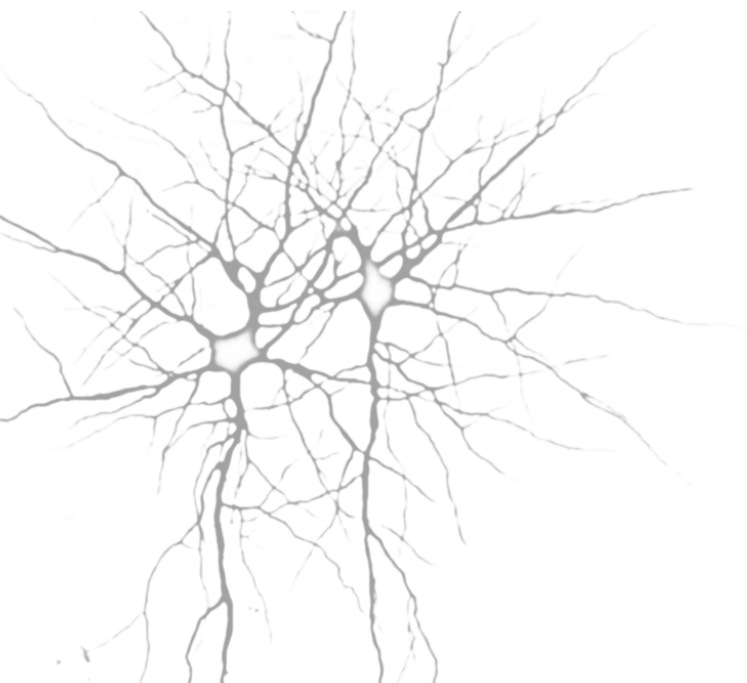
2012), el diseño controlado aleatorizado de nuestro estudio mostró un bajo riesgo de sesgo en generación de secuencias aleatorias, ocultamiento de asignación, cegamiento en la evaluación de resultados y reporte selectivo de resultados. Este bajo riesgo de sesgo denota un avance en la metodología de intervenciones cognitivas en PC, incrementando la validez y fiabilidad de nuestros resultados. En términos de exploración neuropsicológica, las pruebas se seleccionaron minuciosamente para minimizar posibles influencias de la gravedad motora o limitaciones de tiempo, reduciendo sesgos no cognitivos asociados a la PC. Las intervenciones en PC son desafiantes debido a la carga que suponen para el niño y su familia, sumado a las restricciones motoras que dificultan los tratamientos presenciales. Una intervención domiciliaria personalizada, incluyendo juegos enfocados en FEs específicas, facilita el compromiso, reduce costos y permite tratamientos individualizados, logrando así mejoras sustanciales. En conjunto, esta tesis añade conocimiento sobre cómo optimizar intervenciones para mejorar la cognición en personas con PC, aplicable en ámbitos clínicos, educativos y de investigación.

Sin embargo, las fortalezas van acompañadas de ciertas limitaciones de las que se podrían destacar las siguientes. El Estudio 1 se centró únicamente en literatura publicada en revistas científicas revisadas por pares, excluyendo potencialmente intervenciones relevantes en literatura gris. De esta manera, se han podido excluir intervenciones potentes que se están realizando en centros que no pueden dedicar recursos a realizar estudios publicados en revistas indexadas. Por otra parte, cabe destacar que la naturaleza de los participantes constituye una de las principales limitaciones. La mayoría de los niños presentaban una gravedad motora leve o moderada, predominando la PC espástica. Aunque esto limita la generalización de los resultados a todo el espectro de la PC, el motivo de incluir casos leves a moderados en los Estudios 2 y 3 era homogeneizar las características de la muestra y la duración efectiva de la intervención cognitiva, para poder analizar sus efectos minimizando el sesgo motor. Otra limitación importante fue la imposibilidad de realizar un diseño de ciego para participantes y familias respecto a su asignación en los grupos de

intervención o control, debido a los desafíos inherentes a las intervenciones cognitivas pasivas.

Respecto a la investigación futura hay tres grandes puntos que abarcar, aparte de tener en cuenta las limitaciones anteriores. Sería interesante entrenar desde edades tempranas y recomendar la práctica de las funciones entrenadas en las actividades cotidianas, para así optimizar el desarrollo de las FEs y los componentes de la CS. Otro punto importante, considerando el neurodesarrollo anteriormente descrito, sería ampliar la edad de los participantes. Seleccionar a pacientes de entre 4 y 20 años podría ayudarnos a comprender más profundamente el funcionamiento y evolución de los componentes objetivo. Por otra parte, se considera relevante la incorporación de los datos de neuroimagen en el análisis de la efectividad de las intervenciones, tanto a nivel estructural como funcional. De esta manera, podríamos comprobar si los cambios a nivel cognitivo se sustentan o no también a nivel neural, demostrando si este tipo de intervenciones pueden producir cambios en el cerebro. Es con esta intención que en el Estudio 1 ya se contemplaron las medidas de neuroimagen en el planteamiento del diseño.

13.CONCLUSIONES



- 1) En la parálisis cerebral durante la infancia, una intervención computarizada de 12 semanas con sesiones de 30 minutos 5 días por semana y realizada desde casa mejora las funciones ejecutivas básicas de memoria de trabajo, control inhibitorio y flexibilidad cognitiva de niños de 8 a 12 años que viven con parálisis cerebral.
- 2) Mediante una intervención computarizada realizada desde casa, y complementada con estrategias de monitoreo motivacional para facilitar la adherencia, se pueden conseguir cambios mantenidos a largo plazo, 9 meses después de la intervención, en las funciones ejecutivas básicas en niños con parálisis cerebral.
- 3) Una intervención en funciones ejecutivas de 30 horas de duración, computarizada y realizada desde casa, no es suficiente para mejorar las funciones ejecutivas de alto rendimiento ni el funcionamiento ejecutivo en la vida diaria. Es crucial explorar cómo los cambios obtenidos en funciones ejecutivas básicas pueden transferirse a la vida cotidiana de los niños con parálisis cerebral.
- 4) El rendimiento en funciones ejecutivas y cognición social en niños con parálisis cerebral está altamente relacionado, así es que una intervención en funciones ejecutivas optimizada al incluir tareas de cognición social mejora los componentes de la cognición social, como el reconocimiento emocional y la teoría de la mente.
- 5) Tras una intervención cognitiva algunos efectos aparecen 9 meses después como efectos latentes o “*sleeper effects*”, posiblemente en relación con la cascada de desarrollo neural y funcional que precede a las funciones más complejas como la teoría de la mente.

Conclusions

(English version)

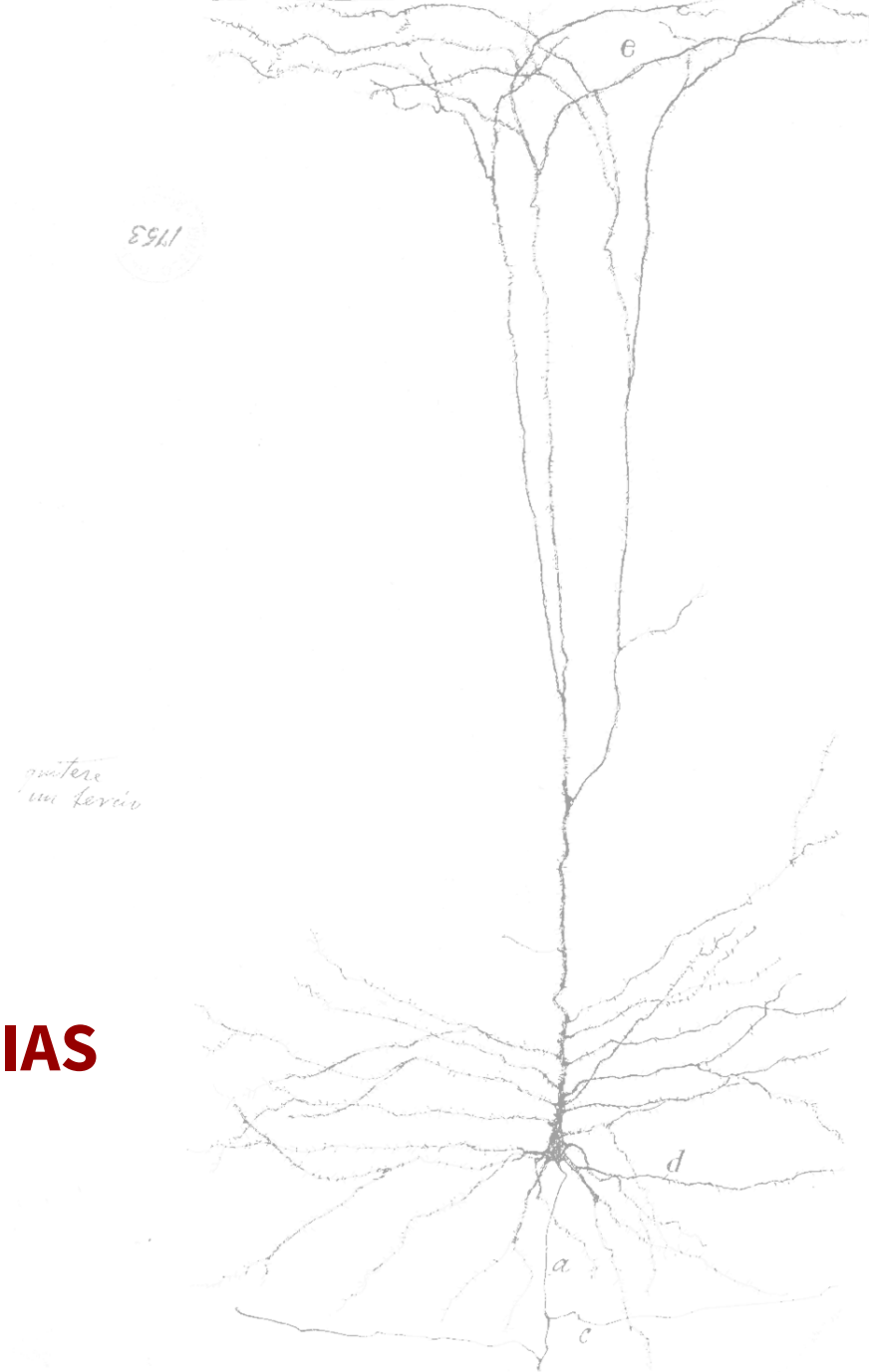
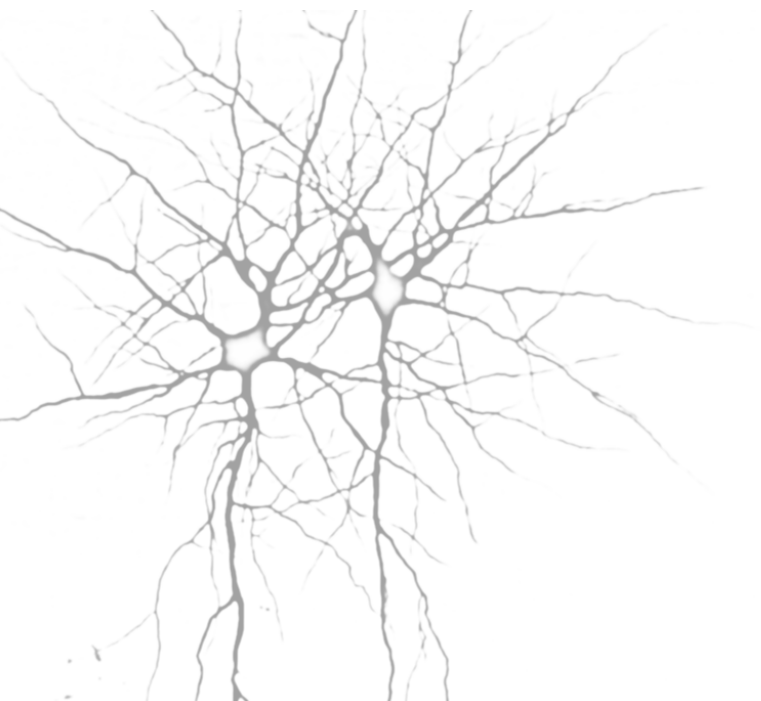
- 1)** In children with cerebral palsy, a 12-week computerized intervention with 30-minute sessions 5 days a week home-based computerized intervention, improves core executive functions such as inhibitory control, working memory, and cognitive flexibility in children aged 8 to 12 living with cerebral palsy.
- 2)** Through a home-based computerized intervention, supplemented with motivational monitoring strategies to facilitate adherence, long-term sustained changes can be achieved 9 months after the intervention in core executive functions in children with cerebral palsy.
- 3)** A 30-hour-long of home-based computerized intervention in executive functions, is not sufficient to improve higher order executive functions or executive functioning in daily life. It is crucial to explore how changes obtained in core executive functions can be transferred to the everyday life of children with cerebral palsy.
- 4)** The performance in executive functions and social cognition in children with cerebral palsy is highly related, so an optimized intervention in executive functions that includes social cognition tasks improves social cognition components, such as affect recognition and theory of mind.
- 5)** Following a cognitive intervention, some effects emerge 9 months later as latent or "sleeping effects," potentially in relation to the cascade of neural and functional development that precedes more complex functions such as theory of mind.

Conclusions

(Versió Català)

- 1) En la paràlisi cerebral durant la infància, una intervenció computaritzada de 12 setmanes amb sessions de 30 minuts 5 dies a la setmana i duta a terme des de casa millora les funcions executives bàsiques de memòria de treball, control inhibitori i flexibilitat cognitiva de nens de 8 a 12 anys que viuen amb paràlisi cerebral.
- 2) Mitjançant una intervenció computaritzada duta a terme des de casa, i complementada amb estratègies de monitoratge motivacional per facilitar l'adherència, es poden aconseguir canvis mantinguts a llarg termini, 9 mesos després de la intervenció, en les funcions executives bàsiques en nens amb paràlisi cerebral.
- 3) Una intervenció en funcions executives de 30 hores de durada, computaritzada i realitzada des de casa, no és suficient per millorar les funcions executives d'alt rendiment ni el funcionament executiu en la vida diària. És crucial explorar com els canvis obtinguts en funcions executives bàsiques poden transferir-se a la vida quotidiana dels nens amb paràlisi cerebral.
- 4) El rendiment en funcions executives i cognició social en nens amb paràlisi cerebral està altament relacionat, així és que una intervenció en funcions executives optimitzada a l'incloure tasques de cognició social millora els components de la cognició social, com el reconeixement emocional i la teoria de la ment.
- 5) Després d'una intervenció cognitiva alguns efectes apareixen 9 mesos després com a efectes latents o "*sleeper effects*", possiblement en relació amb la cascada de desenvolupament neural i funcional que precedeix a les funcions més complexes com la teoria de la ment.

14.REFERENCIAS



Abd Elmagid, D. S., & Magdy, H. (2021). Evaluation of risk factors for cerebral palsy. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 57(1), 13.

Adegboye, D., Sterr, A., Lin, J. P., & Owen, T. J. (2017). Theory of mind, emotional and social functioning, and motor severity in children and adolescents with dystonic cerebral palsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(3), 549-556.

Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current opinion in neurobiology*, 11(2), 231-239.

Ahn, B., Joung, Y.-S., Kwon, J.-Y., Lee, D. I., Oh, S., Kim, B.-U., Cha, J. Y., Kim, J.-H., Lee, J. Y., & Shin, H. Y. (2021). Effects of equine-assisted activities on attention and quality of life in children with cerebral palsy in a randomized trial: Examining the comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Pediatrics*, 21(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02597-0>

Alriksson-Schmidt, A., & Hägglund, G. (2016). Pain in children and adolescents with cerebral palsy: A population-based registry study. *Acta Paediatrica*, 105(6), 665–670. <https://doi.org/10.1111/apa.13368>

Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. *Neuropsychology Review*. <https://doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x>

Andersen, G. L., Irgens, L. M., Haagaas, I., Skranes, J. S., Meberg, A. E., & Vik, T. (2008). Cerebral palsy in Norway: Prevalence, subtypes, and severity. *European Journal of Paediatric Neurology*, 12(1), 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.05.001>

Andersen, G., & Mjøen, T. R., Vik, T. (2010). Prevalence of speech problems and the use of augmentative and alternative communication in children with cerebral palsy: A registry-based study in Norway. *Perspectives on Augmentative and Alternative Communications*, 19, 1–28.

Anderson, P., Anderson, V., & Lajoie, G. (1996). The tower of London test: Validation and standardization for pediatric populations. *The Clinical Neuropsychologist*, 10(1), 54-65.

Anderson, P., Anderson, V., & Garth, J. (2001). Assessment and development of organizational ability: The Rey complex figure organizational strategy score (RCF-OSS). *The Clinical Neuropsychologist*, 15(1), 81-94.

Anderson, V. (2008). Executive functions and the frontal lobes: A lifespan perspective. *New York: Taylor & Francis.*

Anderson, P. J., & Reidy, N. (2012). Assessing executive function in preschoolers. *Neuropsychology review*, 22, 345-360.

Arango-Tobón, O. E., Guevara Solórzano, A., Orejarena Serrano, S. J., & Olivera-La Rosa, A. (2023). Social cognition and prosocial behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *Healthcare*, 11(10), 1366. MDPI. <https://doi.org/10.3390/healthcare11101366>

Aron, A. R. (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. *The neuroscientist*, 13(3), 214-228.

Ashwal, S., Russman, B. S., Blasco, P. A., Miller, G., & Sandler, A. (2004). Practice parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy. *Neurology*, 62(6), 851–864. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000117981.35364.1B>

Austin, G., Groppe, K., & Elsner, B. (2014). The reciprocal relationship between executive function and theory of mind in middle childhood: A 1-year longitudinal perspective. *Frontiers in Psychology*, 5, 655. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00655>

Ballester-Plane, J., Laporta-Hoyos, O., Macaya, A., Poo, P., Melendez-Plumed, M., Vazquez, E., ... & Pueyo, R. (2016). Measuring intellectual ability in cerebral palsy: The comparison of three tests and their neuroimaging correlates. *Research in developmental disabilities*, 56, 83-98.

Ballester-Plané, J., Schmidt, R., Laporta-Hoyos, O., Junque, C., Vazquez, E., Delgado, I., ... & Pueyo, R. (2017). Whole-brain structural connectivity in dyskinetic cerebral palsy and its association with motor and cognitive function. *Human Brain Mapping*, 38(9), 4594-4612.

Ballester-Plane, J., Laporta-Hoyos, O., Macaya, A., Poo, P., Melendez-Plumed, M., Toro-Tamargo, E., ... & Pueyo, R. (2018). Cognitive functioning in dyskinetic cerebral palsy: Its relation to motor function, communication, and epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(1), 102-112.

Batten, F.E. (1903). Congenital cerebellar ataxia. *Clinical Journal*, 22, 81–88.

Bax, M.C. (1964). Terminology and classification of cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 11, 295–297.

Beauchamp, M. H., & Anderson, V. (2010). SOCIAL: an integrative framework for the development of social skills. *Psychological bulletin*, 136(1), 39.

Beauchamp, M. H. (2017). Neuropsychology's social landscape: Common ground with social neuroscience. *Neuropsychology*, 31(8), 981.

Beaudoin, C., & Beauchamp, M. H. (2020). Social cognition. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 173, pp. 255-264). Elsevier.

Beckung, E., Hagberg, G., Uldall, P., Cans, C., & Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. (2008). Probability of walking in children with cerebral palsy in Europe. *Pediatrics*, 121(1), e187-e192.

Belmonte-Darraz, S., Montoro, C. I., Andrade, N. C., Montoya, P., & Riquelme, I. (2021). Alteration of emotion knowledge and its relationship with emotion regulation and psychopathological behavior in children with cerebral palsy. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51, 1238–1248. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04605-1>

Ben Itzhak, N., Vancleef, K., Franki, I., Laenen, A., Wagemans, J., & Ortibus, E. (2020). Visuo-perceptual profiles of children using the Flemish cerebral visual impairment questionnaire. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 62(8), 969-976.

Best, M.W., Gale, D., Tran, T., Haque, M.K., & Bowie, C.R. (2019). Brief executive function training for individuals with severe mental illness: Effects on EEG synchronization and executive functioning. *Schizophrenia Research*, 203, 32–40.

Bilde, P.E., Kliim-De, M., Rasmussen, B., Petersen, L.Z., Petersen, T.H., & Nielsen, J.B. (2011). Individualized, home-based interactive training of cerebral palsy children delivered through the internet. *BMC Neurology*, 11, 32.

Bird, G., & Viding, E. (2014). The self to other model of empathy: Providing a new framework for understanding empathy impairments in psychopathy, autism, and alexithymia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 520-532.

Blasco, M., Garcia-Galant, M., Berenguer-Gonzalez, A., Caldú, X., Arqué, M., Laporta-Hoyos, O., ... & Pueyo, R. (2023). Interventions with an impact on cognitive functions in cerebral palsy: a systematic review. *Neuropsychology review*, 33(2), 551-577.

Blasco, M., García-Galant, M., Laporta-Hoyos, O., Ballester-Plané, J., Jorba-Bertran, A., Caldú, X., ... & Pueyo, R. (2023). Factors Related to Quality of Life in Children With Cerebral Palsy. *Pediatric Neurology*, 141, 101-108.

Bodimeade, H. L., Whittingham, K., Lloyd, O., & Boyd, R. N. (2013). Executive function in children and adolescents with unilateral cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(10), 926–933. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12195>

Bombonato, C., Del Lucchese, B., Ruffini, C., Di Lieto, M. C., Brovedani, P., Sgandurra, G., ... & Pecini, C. (2023). Far transfer effects of trainings on executive functions in neurodevelopmental disorders: A systematic review and metanalysis. *Neuropsychology Review*, 1-36.

Bora, E., & Pantelis, C. (2016). Meta-analysis of social cognition in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Comparison with healthy controls and autistic spectrum disorder. *Psychological Medicine*, 46(4), 699-716. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002573>

Bøttcher, L. (2010). Children with spastic cerebral palsy, their cognitive functioning, and social participation: A review. *Child Neuropsychology*, 16, 209–228.

Bourvis, N., Singer, M., Saint Georges, C., Bodeau, N., Chetouani, M., Cohen, D., & Feldman, R. (2018). Pre-linguistic infants employ complex communicative loops to engage mothers in social exchanges and repair interaction ruptures. *Royal Society open science*, 5(1), 170274.

Boyd, R.N., Mitchell, L.E., James, S.T., Ziviani, J., Sakzewski, L., Smith, A., et al. (2013). Move it to improve it (Mitii): Study protocol of a randomized controlled trial of a novel web-based multimodal training program for children and adolescents with cerebral palsy. *BMJ Open*, 3, e002853.

Burgess, A., Sakzewski, L., Whittingham, K., Wotherspoon, J., Chatfield, M. D., Ware, R. S., & Boyd, R. N. (2023). Development of social functioning in children with cerebral palsy: A longitudinal study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 65(5), 674-682.

Brock, L. L., Rimm-Kaufman, S. E., Nathanson, L., & Grimm, K. J. (2009). The contributions of 'hot' and 'cool' executive function to children's academic achievement, learning-related behaviors, and engagement in kindergarten. *Early Childhood Research Quarterly*, 24(3), 337-349.

Butler, R.N. (1963). The life review: An interpretation of reminiscence in the aged. *Psychiatry*, 26(1), 65-76.

Butti, N., Montirosso, R., Giusti, L., Piccinini, L., Borgatti, R., & Urgesi, C. (2019). Early brain damage affects body schema and person perception abilities in children and adolescents with spastic diplegia. *Neural Plasticity*, 2019.

Caillet, M., Oser, N., & Sutter, D. (2018). Early detection and prevention of mental disorders in children with cerebral palsy: A review. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(2), 252-259.

Caillies, S., Hody, A., & Calmus, A. (2012). Theory of mind and irony comprehension in children with cerebral palsy. *Research in developmental disabilities*, 33(5), 1380-1388.

Camilleri, J.A., Müller, V.I., Fox, P., Laird, A.R., Hoffstaedter, F., Kalenscher, T., & Eickhoff, S.B. (2018). Definition and characterization of an extended multiple-demand network. *NeuroImage*, 165, 138-147. <https://doi-org.sire.ub.edu/10.1016/j.neuroimage.2017.10.020>.

Carlson, S. M., Moses, L. J., & Breton, C. (2002). How specific is the relation between executive function and theory of mind? Contributions of inhibitory control and working memory. *Infant and Child Development: An International Journal of Research and Practice*, 11(2), 73-92.

Carlson, S.M., Mandell, D.J., & Williams, L. (2004). Executive function and theory of mind: Stability and prediction from ages 2 to 3. *Developmental Psychology*, 40, 1105-1122. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.40.6.1105>

Carlson, S. M., Koenig, M. A., & Harms, M. B. (2013). Theory of mind. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 4(4), 391-402.

Carlson, S. M., Claxton, L. J., & Moses, L. J. (2015). The relation between executive function and theory of mind is more than skin deep. *Journal of Cognition and Development*, 16(1), 186-197.

Cans, C., McManus, V., Crowley, M., Guillem, P., Platt, M.J., Johnson, A.,... & Arnaud, C. (2004). Cerebral palsy of postneonatal origin: Characteristics and risk factors. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 18, 214–220.

Cans, C., Dolk, H., Platt, M.J., & Colver, A. (2007). Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 49, 35. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.tb12626.x>

Cassotti, M., Agogu  , M., Camarda, A., Houd  , O., & Borst, G. (2016). Inhibitory control as a core process of creative problem solving and idea generation from childhood to adulthood. *New directions for child and adolescent development*, 2016(151), 61-72.

Cepeda, N. J., Kramer, A. F., & Gonzalez de Sather, J. (2001). Changes in executive control across the life span: examination of task-switching performance. *Developmental psychology*, 37(5), 715.

Chan, R. C., Shum, D., Toulopoulou, T., & Chen, E. Y. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of clinical neuropsychology*, 23(2), 201-216.

Chopra, M., Gable, D.L., Love-Nichols, J., Tsao, A., Rockowitz, S., Sliz, P.,... & Srivastava, S. (2022). Mendelian etiologies identified with whole exome sequencing in cerebral palsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(2), 193-205.

Christensen, A.L., & Uzzell, B.P. (Eds.). (1994). Brain injury and neuropsychological rehabilitation: International perspectives. *Psychology Press*.

Clarke, M. T., Newton, C., Griffiths, T., Price, K., Lysley, A., & Petrides, K. V. (2011). Factors associated with the participation of children with complex communication needs. *Research in developmental disabilities*, 32(2), 774-780.

Cloutman, L. L. (2013). Interaction between dorsal and ventral processing streams: where, when, and how? *Brain and language*, 127(2), 251-263.

Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155–159. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>

Colver, A., Rapp, M., Eisemann, N., Ehlinger, V., Thyen, U., Dickinson, H.O.,... et al. (2015). Self-reported quality of life of adolescents with cerebral palsy: A cross-sectional and longitudinal analysis. *Lancet*, 385(9969), 705–716.

Coenen, M. A., Eggink, H., Tijssen, M. A., & Spikman, J. M. (2017). Cognition in childhood dystonia: A systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology*. DOI:10.1111/dmcn.13632

Conklin, H.M., Ashford, J.M., Clark, K.N., Martin-Elbahesh, K., Hardy, K.K., Merchant, T.E., & Zhang, H. (2015). Computerized cognitive training for amelioration of cognitive late effects among childhood cancer survivors: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 33(33), 3894-3902.

Conklin, H.M., Ogg, R.J., Ashford, J.M., Scoggins, M.A., Zou, P., Clark, K.N., & Zhang, H. (2017). Long-term efficacy of computerized cognitive training among survivors of childhood cancer: A single-blind randomized controlled trial. *Journal of pediatric psychology*, 42(2), 220-231.

Conner, B. T., Stein, J. A., & Longshore, D. (2009). Examining self-control as a multidimensional predictor of crime and drug use in adolescents with criminal histories. *The journal of behavioral health services & research*, 36(2), 137-149.

Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Buitelaar, J., Daley, D., Dittmann, R.W., et al. (2015). Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: Meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(3), 164-174.

Crone, E. A., Bunge, S. A., Van Der Molen, M. W., & Ridderinkhof, K. R. (2006). Switching between tasks and responses: A developmental study. *Developmental science*, 9(3), 278-287.

Dahlgren, S.O., Dahlgren-Sandberg, A., & Hjelmquist, E. (2003). The non-specificity of theory of mind deficits: Evidence from children with communicative disabilities. *European Journal of Cognitive Psychology*, 15, 129–155.

Dahlgren, S.O., Dahlgren-Sandberg, A., & Larsson, M. (2010). Theory of mind in children with severe speech and physical impairments. *Research in Developmental Disabilities*, 31, 617–624.

Daley, D., Van Der Oord, S., Ferrin, M., Danckaerts, M., Doepfner, M., Cortese, S., ... & et al. (2014). Behavioral interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(8), 835–847.

Damholdt, M.F., Mehlsen, M., O'Toole, M.S., Andreasen, R.K., Pedersen, A.D., & Zachariae, R. (2016). Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints-a randomized controlled trial. *Psychooncology*, 25(11), 1293–1300.

Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11), 2037-2078.

Davis, J.C., Marra, C.A., Najafzadeh, M., & Liu-Ambrose, T. (2010). The independent contribution of executive functions to health-related quality of life in older women. *BMC Geriatrics*, 10, 16.

De Giglio, L., De Luca, F., Prosperini, L., Borriello, G., Bianchi, V., Pantano, P.,... & et al. (2015). A low-cost cognitive rehabilitation with a commercial video game improves sustained attention and executive functions in multiple sclerosis: A pilot study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(5), 453–461.

Delacy, M.J., & Reid, S.M. (2016). Profile of associated impairments at age 5 years in Australia by cerebral palsy subtype and Gross Motor Function Classification System level for birth years 1996 to 2005. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 58(S2), 50–56. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13012>

Delobel-Ayoub, M., Klapouszczak, D., van Bakel, MME, et al. (2017). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorders in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurol*, 59, 738–742.

Demetriou, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J., Pye, J. E., ... & Guastella, A. J. (2018). Autism spectrum disorders: a meta-analysis of executive function. *Molecular psychiatry*, 23(5), 1198-1204.

Derksen, D. G., Hunsche, M. C., Giroux, M. E., Connolly, D. A., & Bernstein, D. M. (2018). A systematic review of theory of mind's precursors and functions. *Zeitschrift für Psychologie*.

Devine, R. T., & Hughes, C. (2014). Relations between false belief understanding and executive function in early childhood: A meta-analysis. *Child development*, 85(5), 1777-1794.

Diamond, M.C. (2001). Response of the brain to enrichment. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 73, 211-220.

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135-168.
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Diamond, A., & Ling, D. S. (2016). Conclusions about interventions, programs, and approaches for improving executive functions that appear justified and those that, despite much hype, do not. *Developmental cognitive neuroscience*, 18, 34-48.

Diamond, A. (2020). Executive functions. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 173, pp. 225-240). Elsevier.

Di Lieto, M.C., Brovedani, P., Pecini, C., Chilosi, A.M., Belmonti, V., Fabbro, F.,... & et al. (2017). Spastic diplegia in preterm-born children: Executive function impairment and neuroanatomical correlates. *Research in Developmental Disabilities*, 61, 116-126.
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.12.006>

Di Lieto, M.C., Pecini, C., Brovedani, P., Sgandurra, G., Dell'Omo, M., Chilosi, A.M.,... & et al. (2021). Adaptive Working Memory Training Can Improve Executive Functioning and Visuo-Spatial Skills in Children with Pre-term Spastic Diplegia. *Frontiers in Neurology*, 11, 601148.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.601148>

Duckworth, A. L., & Seligman, M. E. (2005). Self-discipline outdoes IQ in predicting academic performance of adolescents. *Psychological science*, 16(12), 939-944.

Dufresne D, Dagenais L, Shevell MI (2014b): Epidemiology of severe hearing impairment in a population based cerebral palsy cohort. *Pediatr Neurol* 51:641-644.

Eggenberger, P., Wolf, M., Schumann, M., & de Bruin, E. D. (2016). Exergame and balance training modulate prefrontal brain activity during walking and enhance executive function in older adults. *Front Aging Neurosci*, 8, 66.

Ego, A., Lidzba, K., Brovedani, P., Belmonti, V., Gonzalez-Monge, S., Boudia, B., ... & Cans, C. (2015). Visual-perceptual impairment in children with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57, 46-51.

Eisenberg, N., Hofer, C., & Vaughan, J. (2007). Effortful control and its socioemotional consequences. *Handbook of emotion regulation*, 2, 287-288.

Eliasson, A. C., Krumlinde-Sundholm, L., Rosblad, B., Beckung, E., Arner, M., Ohrvall, A. M., & Rosenbaum, P. (2006). The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: Scale development and evidence of validity and reliability. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48, 549-554.

Ellenberg, J. H., & Nelson, K. B. (2013). The association of cerebral palsy with birth asphyxia: A definitional quagmire. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(3), 210-216. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12016>

Elliott, D. (2020). The legacy of the Kennard principle. *Journal of Undergraduate Neuroscience Education*, 19(1), R11.

Elvrum, A.-K. G., Andersen, G. L., Himmelmann, K., Beckung, E., Öhrvall, A.-M., Lydersen, S., & Vik, T. (2016). Bimanual fine motor function (BFMF) classification in children with cerebral palsy: Aspects of construct and content validity. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*, 36(1), 1-16. <https://doi.org/10.3109/01942638.2014.975314>

Enseñat, Pulido, M. A. G., & Azanza, N. P. (2011). Daño cerebral adquirido en la infancia. Evaluación y rehabilitación neuropsicológica. In *Trastornos del neurodesarrollo* (pp. 167-186). *Viguera Editores*.

Eriksson, E., Hägglund, G., & Alriksson-Schmidt, A. I. (2020). Pain in children and adolescents with cerebral palsy—a cross-sectional register study of 3545 individuals. *BMC Neurology*, 20, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1597-7>

Evans, P. M., & Alberman, E. (1985). Recording motor defects of children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 27, 404-406.

Evans, P., Alberman, E., Johnson, A., & Mutch, L. (1987). Standardization of recording and reporting cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 29, 272.

Eve, M., O'Keeffe, F., Jhuty, S., Ganesan, V., Brown, G., & Murphy, T. (2016). Computerized working-memory training for children following arterial ischemic stroke: A pilot study with long-term follow-up. *Applied Neuropsychology Child*, 5(4), 273-282.

Fahey, M. C., MacLennan, A. H., Kretzschmar, D., Gecz, J., & Kruer, M. C. (2017). The genetic basis of cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 59(5), 462-469.

Falkman, K. W., Sandberg, A. D., & Hjelmquist, E. (2005). Theory of mind in children with severe speech and physical impairment (SSPI): A longitudinal study. *International Journal of Disability, Development and Education*, 52(2), 139-157.

Fauconnier, J., Dickinson, H. O., Beckung, E., Marcelli, M., McManus, V., Michelsen, S. I., ... & Colver, A. (2009). Participation in life situations of 8–12-year-old children with cerebral palsy: cross sectional European study. *Bmj*, 338.

Fehlings D, Krishnan P, Ragguett R-M, et al. Neurodevelopmental profiles of children with unilateral cerebral palsy associated with middle cerebral artery and periventricular venous infarctions. *Dev Med Child Neurol*, 63(8), 729–35.

Feldman, R. (2007). Parent–infant synchrony and the construction of shared timing; physiological precursors, developmental outcomes, and risk conditions. *Journal of Child psychology and Psychiatry*, 48(3-4), 329-354.

Ferguson, H. J., Brunsdon, V. E., & Bradford, E. E. (2021). The developmental trajectories of executive function from adolescence to old age. *Scientific Reports*, 11(1), 1382.

Fiske, S. T., & Taylor, S. E. (2013). Social cognition: From brains to culture. *Sage*.

Fiske, A., & Holmboe, K. (2019). Neural substrates of early executive function development. *Developmental Review*, 52, 42-62.

Fluss, J., & Lidzba, K. (2020). Cognitive and academic profiles in children with cerebral palsy: A narrative review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 63(5), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.01.005>

Foo RY, Guppy M, Johnston LM. Intelligence assessment for children with cerebral palsy: A systematic review. *Dev Med Child Neurol*, 56, 911–8.

Folsom, J. C. (1967). Intensive hospital therapy of geriatric patients. *Current Psychiatry and Therapeutics*, 7, 209-215.

Freire, T. C., & Osório, A. A. C. (2020). Executive functions and drawing in young children with cerebral palsy: Comparisons with typical development. *Child Neuropsychology*, 26(5), 635–648. <https://doi.org/10.1080/09297049.2019.1694648>

Freud S. (1893) Les diplegies cérébrales infantiles. *Revue Neurologique*, 1, 177–183. (In French).

Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 72-89.

Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 31(3–5), 373–385.

Gagliardi, C., Tavano, A., Turconi, A. C., Pozzoli, U., & Borgatti, R. (2011). Sequence learning in cerebral palsy. *Pediatric neurology*, 44(3), 207-213.

Ganesan, K., & Steinbeis, N. (2022). Development and plasticity of executive functions: A value-based account. *Current Opinion in Psychology*, 44, 215-219.

Galanakis, E. (1998). Apgar score and Soranus of Ephesus. *The Lancet*, 352(9145), 2012-2013.

Garcia, N. V., & Scherf, K. S. (2015). Emerging sensitivity to socially complex expressions: a unique role for adolescence? *Child Development Perspectives*, 9(2), 84-90.

García-Galant, M., Blasco, M., Reid, L., Pannek, K., Leiva, D., Laporta-Hoyos, O., ... & Pueyo, R. (2020). Study protocol of a randomized controlled trial of home-based computerized executive function training for children with cerebral palsy. *BMC pediatrics*, 20, 1-9.

Garne, E., Dolk, H., Krägeloh-Mann, I., Ravn, S. H., Cans, C., & SCPE Collaborative Group. (2008). Cerebral palsy and congenital malformations. *European Journal of Paediatric Neurology*, 12(2), 82-88.

Garrigan, B., Adlam, A. L., & Langdon, P. E. (2016). The neural correlates of moral decision-making: A systematic review and meta-analysis of moral evaluations and response decision judgements. *Brain and cognition*, 108, 88-97.

Geytenbeek, J. J., Oostrom, K. J., Harlaar, L., Becher, J. G., Knol, D. L., Barkhof, F., ... & Vermeulen, R. J. (2015). Language comprehension in nonspeaking children with severe cerebral palsy: Neuroanatomical substrate? *European journal of paediatric neurology*, 19(5), 510-520.

Gioia, G. A., Isquith, P. K., Retzlaff, P. D., & Espy, K. A. (2002). Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a clinical sample. *Child neuropsychology*, 8(4), 249-257.

Golan, O., Ashwin, E., Granader, Y., McClintock, S., Day, K., Leggett, V., & Baron-Cohen, S. (2010). Enhancing emotion recognition in children with autism spectrum conditions: An intervention using animated vehicles with real emotional faces. *Journal of autism and developmental disorders*, 40, 269-279.

Goldsmith, S., McIntyre, S., Hansen, M., & Badawi, N. (2019). Congenital anomalies in children with cerebral palsy: a systematic review. *Journal of Child Neurology*, 34(12), 720-727.

Goldsmith, S., McIntyre, S., Blair, E., Smithers-Sheedy, H., Badawi, N., & Hansen, M. (2023). Cerebral Palsy: Epidemiology. In *Neurodevelopmental Pediatrics: Genetic and Environmental Influences* (pp. 479–495). Springer.

Gong, C., Liu, A., Lian, B., Wu, X., Zeng, P., Hao, C., ... & Zhou, S. (2023). Prevalence and related factors of epilepsy in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 11.

Gonzalez-Mantilla, P. J., Hu, Y., Myers, S. M., Finucane, B. M., Ledbetter, D. H., Martin, C. L., & Moreno-De-Luca, A. (2023). Diagnostic yield of exome sequencing in cerebral palsy and implications for genetic testing guidelines: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 10.1001/jamapediatrics.2023.0008

Goodman, R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(5), 581–586.

Graham HK, Harvey A, Rodda J, Nattrass GR, Pirpiris M. (2004) The Functional Mobility Scale (FMS). *Journal of Pediatric Orthopedics* 24, 514–520.

Graham, H. K., Rosenbaum, P., Paneth, N., Dan, B., Lin, J. P., Damiano, D. L., Becher, J. G., Gaebler-Spira, D., Colver, A., Reddiough, D. S., Crompton, K. E., & Lieber, R. L. (2016). Cerebral palsy. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2, 15082. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.82>

Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 620-631.

Gosling, A. S. (2017). Recent advances in the neuroimaging and neuropsychology of cerebral palsy. *Applied Neuropsychology: Child*, 6(1), 55-63.

Hadders-Algra, M. (2018). Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.009.

Happé, F., & Frith, U. (2014). Annual research review: Towards a developmental neuroscience of atypical social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(6), 553-577.

Hardy KK, Willard VW, Allen TM, Bonner MJ. (2013). Working memory training in survivors of pediatric cancer: a randomized pilot study. *Psychooncology*, 22(8), 1856-65.

Hardy JL, Nelson RA, Thomason ME, Sternberg DA, Katovich K, Farzin F, et al. (2015). Enhancing Cognitive Abilities with Comprehensive Training: A Large, Online, Randomized, Active-Controlled Trial. *PLoS One*, 10(9), e0134467.

Heckner, M. K., Cieslik, E. C., Patil, K. R., Gell, M., Eickhoff, S. B., Hoffstädter, F., & Langner, R. (2023). Predicting executive functioning from functional brain connectivity: network specificity and age effects. *Cerebral cortex*, 33(11), 6495-6507.

Hemming K, Colver A, Hutton JL, Kurinczuk JJ, Pharoah PO. (2008). The influence of gestational age on severity of impairment in spastic cerebral palsy. *Journal of Pediatrics*, 153, 203-8.

Hendry, A., Jones, E. J., & Charman, T. (2016). Executive function in the first three years of life: Precursors, predictors and patterns. *Developmental Review*, 42, 1-33.

Herba, C., & Phillips, M. (2004). Annotation: Development of facial expression recognition from childhood to adolescence: Behavioural and neurological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(7), 1185-1198.

Hermansen MC, Hermansen MG (2006): Perinatal infections and cerebral palsy. *Clinical Perinatology*, 33, 315-33.

Heydarian, S., Abbasabadi, M. M., Khabazkhoob, M., Hoseini-Yazdi, H., & Gharib, M. (2022, May). Vision abnormalities in children and young adults with cerebral palsy; a systematic review. *In Seminars in Ophthalmology* (Vol. 37, No. 4, pp. 471-479). Taylor & Francis.

Higgins, J., & Green, S. (2012). Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1. 0. March, 1–639.

Hilton, C. L., Attal, A., Best, J. R., Reistetter, T., Trapani, P., & Collins, D. (2015). Exergaming to improve physical and mental fitness in children and adolescents with autism spectrum disorders: Pilot study. *International Journal of Sports and Exercise Medicine*, 1, 1-6.

Himmelman K, Beckung E, Hagberg G, Uvebrant P. (2006). Gross and fine motor function and accompanying impairments in cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48, 417–23.

Himmelman K, Uvebrant P. (2011). Function and neuroimaging in cerebral palsy: a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53, 516–21.

Himmelman, K., Horber, V., De La Cruz, J., Horridge, K., Mejaski-Bosnjak, V., Hollody, K., Krägeloh-Mann, I., Group, S. W., Cans, C., & Bakel, V. (2017). MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: Development, reliability, and recommendations. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 59(1), 57–64. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13166>.

Himmelman, K., Horber, V., Sellier, E., De la Cruz, J., Papavasiliou, A., & Krägeloh-Mann, I. (2021). Neuroimaging patterns and function in cerebral palsy—Application of an MRI classification. *Frontiers in Neurology*, 1889. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.617740>.

Hoffer MM, Feiwell E, Perry R, Perry J, Bonnett C. (1973). Functional ambulation in patients with myelomeningocele. *Journal of Bone and Joint Surgery Am*, 55, 137–148.

Hollis, C., Falconer, C. J., Martin, J. L., Whittington, C., Stockton, S., Glazebrook, C., & Davies, E. B. (2016). Annual Research Review: Digital health interventions for children and young people with mental health problems – a systematic and meta-review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(4), 474-503. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12663>

Holmes, J., Gathercole, S. E., & Dunning, D. L. (2009). Adaptive training leads to sustained enhancement of poor working memory in children. *Developmental Science*, 12(4), F9-F15.

Hopkins, I. M., Gower, M. W., Perez, T. A., Smith, D. S., Amthor, F. R., Casey Wimsatt, F., & Biasini, F. J. (2011). Avatar assistant: improving social skills in students with an ASD through a computer-based intervention. *Journal of autism and developmental disorders*, 41, 1543-1555.

Horber, V., Sellier, E., Horridge, K., Rackauskaite, G., Andersen, G. L., Virella, D., Ortibus, E., Dakovic, I., Hensey, O., Radsel, A., Papavasiliou, A., Cruz De la, J., Arnaud, C., Krägeloh-Mann, I., & Himmelmann, K. (2020). The Origin of the Cerebral Palsies: Contribution of Population-Based Neuroimaging Data. *Neuropediatrics*, 51(2), 113–119. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402007>.

Hodel, A. S. (2018). Rapid infant prefrontal cortex development and sensitivity to early environmental experience. *Developmental Review*, 48, 113-144.

Horber, V., Andersen, G. L., Arnaud, C., De La Cruz, J., Dakovic, I., Greitane, A., ... & Sellier, E. (2023). Prevalence, Clinical Features, Neuroimaging, and Genetic Findings in Children With Ataxic Cerebral Palsy in Europe. *Neurology*.

Horowitz-Kraus, T., Randell, K., & Morag, I. (2023). Neurobiological perspective on the development of executive functions. *Acta Paediatrica*.

Houdé, O., & Borst, G. (2015). Evidence for an inhibitory-control theory of the reasoning brain. *Frontiers in human neuroscience*, 148.

Hughes, C. (1998). Finding your marbles: Does preschoolers' strategic behavior predict later understanding of mind? *Developmental psychology*, 34(6), 1326.

Hutton JL, Cooke T, Pharoah PO. (1994). Life expectancy in children with cerebral palsy. *British Medical Journal*, 309, 431–435.

Injoque-Ricle, I., Barreyro, J. P., Calero, A., & Burin, D. I. (2014). Tower of London: Planning development in children from 6 to 13 years of age. *The Spanish journal of psychology*, 17, E77.

Itier, R. J., & Batty, M. (2009). Neural bases of eye and gaze processing: The core of social cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(6), 843-863.

Jacobsson, B., & Hagberg, G. (2004). Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18(3), 425–436. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.02.011>

Jacobs, N. P. T., Pouwels, P. J. W., van Der Krogt, M. M., Meyns, P., Zhu, K., Nelissen, L., Schoonmade, L. J., Buizer, A. I., & van de Pol, L. A. (2023). Brain structural and functional

connectivity and network organization in cerebral palsy: A scoping review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15516>

James, W. (1890). *The Principles of Psychology*, Henry Holt and Company. New York, 104-115.

Jahan, I., Muhit, M., Hardianto, D., Laryea, F., Chhetri, A. B., Smithers-Sheedy, H., McIntyre, S., Badawi, N., & Khandaker, G. (2021). Epidemiology of cerebral palsy in low- and middle-income countries: Preliminary findings from an international multi-centre cerebral palsy register. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 63(11), 1327–1336. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14926>

Jonsson, U., Eek, M. N., Sunnerhagen, K. S., & Himmelmann, K. (2019). Cerebral palsy prevalence, subtypes, and associated impairments: A population-based comparison study of adults and children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(10), 1162–1167. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14229>

Kakooza-Mwesige, A., Andrews, C., Peterson, S., Mangen, F. W., Eliasson, A. C., & Forssberg, H. (2017). Prevalence of cerebral palsy in Uganda: A population-based study. *The Lancet Global Health*, 5(12), e1275–e1282. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30374-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30374-1)

Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11), 559-572.

Kilford, E. J., Garrett, E., & Blakemore, S. J. (2016). The development of social cognition in adolescence: An integrated perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 70, 106-120. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.016>

Kim, S., Nordling, J. K., Yoon, J. E., Boldt, L. J., & Kochanska, G. (2013). Effortful control in “hot” and “cool” tasks differentially predicts children’s behavior problems and academic performance. *Journal of abnormal child psychology*, 41, 43-56.

Kingberg, T., Forssberg, H., y Westerberg, H. (2002) Increased brain activity in frontal and parietal cortex underlies the development of visuospatial working memory capacity during childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(1), 1-10.

Kitai, Y., Haginoya, K., Hirai, S., Ohmura, K., Ogura, K., Inui, T., ... & Arai, H. (2016). Outcome of hemiplegic cerebral palsy born at term depends on its etiology. *Brain and Development*, 38(3), 267-273.

Klapwijk, E. T., Goddings, A. L., Heyes, S. B., Bird, G., Viner, R. M., & Blakemore, S. J. (2013). Increased functional connectivity with puberty in the mentalising network involved in social emotion processing. *Hormones and behavior*, 64(2), 314-322.

Klingberg, T., Forssberg, H., & Westerberg, H. (2002). Training of working memory in children with ADHD. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 24(6), 781-791.

Klingberg, T., Fernell, E., Olesen, P.J., Johnson, M., Gustafsson, P., Dahlstrom, K., Gillberg, C.G., Forssberg, H., & Westerberg, H. (2005). Computerised training of working memory in children with ADHD: a randomised controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 177-186.

Ko, J., Lee, B. H., & Kim, M. (2011). Relationship between function and health-related quality of life of school-aged children with cerebral palsy. *Journal of Physical Therapy Science*, 23(2), 189-195.

Korzeniewski, S. J., Slaughter, J., Lenski, M., Haak, P., & Paneth, N. (2018). The complex aetiology of cerebral palsy. *Nature Reviews Neurology*, 14(9), 528-543.

Krägeloh-Mann I, Horber V (2007): The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: A systematic review. *Dev Med Child Neurol* 49, 144-51.

Krikorian, R., Bartok, J., & Gay, N. (1994). Tower of London procedure: a standard method and developmental data. *Journal of clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(6), 840-850.

Kristen, S., Sodian, B., Thoermer, C., & Perst, H. (2011). Infants' joint attention skills predict toddlers' emerging mental state language. *Developmental psychology*, 47(5), 1207.

Kristoffersson, E., Dahlgren Sandberg, A., & Holck, P. (2020). Communication ability and communication methods in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 62(8), 933-938.

Kulak, W., & Sobaniec, W. (2003). Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland. *Brain and Development*, 25(7), 499-506.

La cava, P. G., Rankin, A., Mahlios, E., Cook, K., & Simpson, R. L. (2010). A single case design evaluation of a software and tutor intervention addressing emotion recognition and social interaction in four boys with ASD. *Autism*, 14(3), 161-178.

Laporta-Hoyos, O., Pannek, K., Ballester-Plané, J., Reid, L. B., Vázquez, É., Delgado, I., ... & Pueyo, R. (2017). White matter integrity in dyskinetic cerebral palsy: relationship with intelligence quotient and executive function. *NeuroImage: Clinical*, 15, 789-800.

Laporta-Hoyos, O., Ballester-Plané, J., Leiva, D., Ribas, T., Miralbell, J., Torroja-Nualart, C., Russi, M. E., Toro-Tamargo, E., Meléndez-Plumed, M., Gimeno, F., Macaya, A., & Pueyo, R. (2019). Executive function and general intellectual functioning in dyskinetic cerebral palsy: Comparison with spastic cerebral palsy and typically developing controls. *European Journal of Paediatric Neurology*, 23(4), 546–559. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.05.010>

Leh, S. E., Petrides, M., & Strafella, A. P. (2010). The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 70-85.

Lewis, C. M., Baldassarre, A., Committeri, G., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2009). Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(41), 17558-17563.

Lieshout P van, Candundo H, Martino R, Shin S, Barakat-Haddad C (2017): Onset factors in cerebral palsy: A systematic review. *Neurotoxicology*, 61, 47–53.

Liew, J. (2012). Effortful control, executive functions, and education: Bringing self-regulatory and social-emotional competencies to the table. *Child development perspectives*, 6(2), 105-111.

Larsen, M. L., Rackauskaite, G., Greisen, G., Laursen, B., Uldall, P., Krebs, L., & Hoei-Hansen, C. E. (2022). Declining prevalence of cerebral palsy in children born at term in Denmark. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 64(6), 715–722.

Li, X., Wang, K., Wu, J., Hong, Y., Zhao, J., Feng, X., Xu, M., Wang, M., Ndasauka, Y., & Zhang, X. (2014). The link between impaired theory of mind and executive function in children

with cerebral palsy. *Research in Developmental Disabilities*, 35(7), 1686–1693.
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.03.017>

Little, W. (1843). Course of lectures on the deformities of the human frame. *Lancet*, 44(1), 5–7, 38–44, 70–74, 209–212, 230–233, 257–260, 290–293, 318–320, 346–349, 350–354.

Little, W. (1853). On the nature and treatment of the deformities of the human frame. London: *Longman, Brown, Green and Longmans*.

Little, W. (1861–1862). On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans Obstet Soc Lond*, 3, 293.

Lipourllis, D. (1968). The suffix in presocratic philosophy and in the Hippocratic corpus. Thessaloniki: *Aristotle University*.

Lipourllis, D. (2001). Hippokrates, gynecology and obstetrics. Thessaloniki: *Zitros*.

Løhaugen GC, Beneventi H, Andersen GL, Sundberg C, Østgård HF, Bakkan E, et al. Do children with cerebral palsy benefit from computerized working memory training? *Study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials*, 15, 269.

Lubin, A., Vidal, J., Lanoë, C., Houdé, O., & Borst, G. (2013). Inhibitory control is needed for the resolution of arithmetic word problems: A developmental negative priming study. *Journal of Educational Psychology*, 105(3), 701.

Mac Keith, R. C., y Polani, P. E. (1959). The Little Club: memorandum on terminology and classification of cerebral palsy. *Cerebral Palsy Bulletin*, 5, 27–35.

MacLennan, A. H., Thompson, S. C., & Gecz, J. (2015). Cerebral palsy: Causes, pathways, and the role of genetic variants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213, 779–788.

Mak, C., Whittingham, K., Ross, C., & Boyd, R. N. (2018). Effect of mindfulness yoga programme MiYoga on attention, behaviour, and physical outcomes in cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 60(9), 922–932.

Mak, C., Whittingham, K., Cunningham, R., Chatfield, M., & Boyd, R. N. (2022). Six-month follow-up of a mindfulness yoga program, MiYoga, on attention, executive function, behaviour and physical outcomes in cerebral palsy. *Disability and rehabilitation*, 44(6), 966–972.

Mason, R. A., Williams, D. L., Kana, R. K., Minshew, N., & Just, M. A. (2008). Theory of mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia*, 46(1), 269–280.

McAuley, T., Chen, S., Goos, L., Schachar, R., & Crosbie, J. (2010). Is the behavior rating inventory of executive function more strongly associated with measures of impairment or executive function? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(3), 495-505.

McBride, R. L., Horsfield, S., Sandler, C. X., Cassar, J., Casson, S., Cvejic, E., et al. (2017). Cognitive remediation training improves performance in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Research*, 257, 400–405.

McCormick, C., Ciaramelli, E., De Luca, F., & Maguire, E. A. (2018). Comparing and contrasting the cognitive effects of hippocampal and ventromedial prefrontal cortex damage: a review of human lesion studies. *Neuroscience*, 374, 295-318.

McIntyre, S., Taitz, D., Keogh, J., Goldsmith, S., Badawi, N., & Blair, E. (2013). A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55, 499–508.

McIntyre, S., Goldsmith, S., Webb, A., Ehlinger, V., Hollung, S. J., McConnell, K., Arnaud, C., Smithers-Sheedy, H., Oskoui, M., & Khandaker, G. (2022). Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 64(12), 1494–1506.

McTeague, L. M., Rosenberg, B. M., Lopez, J. W., Carreon, D. M., Huemer, J., Jiang, Y., ... & Etkin, A. (2020). Identification of common neural circuit disruptions in emotional processing across psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 411-421.

Merzenich, M. (2012). Michael Merzenich. In *The History of Neuroscience in Autobiography*, edited by Larry Squires, 438-475.

Mei, C., Reilly, S., Reddihough, D., Mensah, F., Pennington, L., & Morgan, A. (2016). Language outcomes of children with cerebral palsy aged 5 years and 6 years: a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 58(6), 605-611.

Mei, C., Fern, B., Reilly, S., Hodgson, M., Reddihough, D., Mensah, F., & Morgan, A. (2020). Communication behaviours of children with cerebral palsy who are minimally verbal. *Child: Care, Health, and Development*, 46(5), 617-626.

Meltzoff, A. N., & Moore, M. K. (1989). Imitation in newborn infants: Exploring the range of gestures imitated and the underlying mechanisms. *Developmental psychology*, 25(6), 954.

Michael-Asalu, A., Taylor, G., Campbell, H., Lelea, L. L., & Kirby, R. S. (2019). Cerebral palsy: diagnosis, epidemiology, genetics, and clinical update. *Advances in pediatrics*, 66, 189-208.

Milajerdi, H., Sheikh, M., Najafabadi, M. G., Saghaei, B., Naghdi, N., & Dewey, D. (2021). The effects of physical activity and exergaming on motor skills and executive functions in children with autism spectrum disorder. *Games for health journal*, 10(1), 33-42.

Miranda, A., Berenguer, C., Roselló, B., Baixauli, I., & Colomer, C. (2017). Social cognition in children with high-functioning autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. Associations with executive functions. *Frontiers in psychology*, 8, 1035.

Mitry, D., Williams, C., Northstone, K., Akter, A., Jewel, J., Khan, N., ... & Bowman, R. (2016). Perceptual visual dysfunction, physical impairment and quality of life in Bangladeshi children with cerebral palsy. *British Journal of Ophthalmology*.

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. Enlace

Moffitt, T. E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R. J., Harrington, H., ... & Caspi, A. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 2693-2698.

Murray, D. R., & Schaller, M. (2016). The behavioral immune system: Implications for social cognition, social interaction, and social influence. In *Advances in experimental social psychology* (Vol. 53, pp. 75-129). Academic Press.

Mutch, L., Alberman, E., Hagberg, B., Kodama, K., y Perat, M. V. (1992). Cerebral palsy epidemiology: Where are we now and where are we going? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 34, 547–551.

Muter, V., Taylor, S., & Vargha-Khadem, F. (1997). A longitudinal study of early intellectual development in hemiplegic children. *Neuropsychologia*, 35, 289–298.

Mikadze, Y. V., Ardila, A., & Akhutina, T. V. (2019). AR Luria's approach to neuropsychological assessment and rehabilitation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 34(6), 795-802.

Nestle, W. (1938). Hippocratica Hermes, 73, 1-38.

Nelson, K. B. (2008). Causative factors in cerebral palsy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 51(4), 749-762.

Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 12, 241-268.

Novak, I., Hines, M., Goldsmith, S., & Barclay, R. (2012). Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*, 130(5), e1285-e1312.

Nylander, L., Holmqvist, M., Gustafson, L., & Gillberg, C. (2013). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) in adult psychiatry: A 20-year register study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 67(5), 344-350. <https://doi.org/10.3109/08039488.2012.748824>

O'Callaghan, M. E., MacLennan, A. H., Gibson, C. S., McMichael, G. L., Haan, E. A., Broadbent, J. L., ... & Australian Collaborative Cerebral Palsy Research Group. (2011). Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstetrics & Gynecology*, 118(3), 576-582.

Osler, W. (1889). *The Cerebral Palsies of Children: A Clinical Study for the Infirmary for Nervous Diseases*. Philadelphia: *Blakiston*.

Oskoui, M., Coutinho, F., Dykeman, J., Jette, N., & Pringsheim, T. (2013). An update on the prevalence of cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(6), 509-519. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12080>

Østensjø, S., Carlberg, E. B., & Vøllestad, N. K. (2003). Everyday functioning in young children with cerebral palsy: functional skills, caregiver assistance, and modifications of the environment. *Developmental medicine and child neurology*, 45(9), 603-612.

Ostojic, K., Paget, S., Kyriagis, M., & Morrow, A. (2020). Acute and chronic pain in children and adolescents with cerebral palsy: Prevalence, interference, and management. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 101(2), 213-219.

Påhlman, M., Gillberg, C., & Himmelmann, K. (2019). One-third of school-aged children with cerebral palsy have neuropsychiatric impairments in a population-based study. *Acta Paediatrica*, 108(11), 2048-2055.

Påhlman, M., Gillberg, C., Wentz, E., & Himmelmann, K. (2020). Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children with cerebral palsy: Results from screening in a population-based group. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 29, 1569-1579.

Påhlman, M., Gillberg, C., & Himmelmann, K. (2021). Autism and attention-deficit/hyperactivity disorder in children with cerebral palsy: High prevalence rates in a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 63(3), 320-327. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14736>

Påhlman, M., Gillberg, C., & Himmelmann, K. (2022). Neuroimaging findings in children with cerebral palsy with autism and/or attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 64(1), 63-69.

Palisano, R., Rosenbaum, P., Walter, S., Russell, D., Wood, E., & Galuppi, B. (1997). Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39, 214-223.

Palisano, R. J., Rosenbaum, P., Bartlett, D., & Livingston, M. H. (2008). Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(10), 744-750.

Paneth, N., Qiu, H., Rosenbaum, P., Saigal, S., Bishai, S., Jetton, J., den Ouden, L., Broyles, S., Tyson, J., & Kugler, K. (2003). Reliability of classification of cerebral palsy in low-birthweight children in four countries. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 45, 628-633.

Paneth, N., & Yeargin-Allsopp, M. (2022). Thinking about differences in the worldwide prevalence of cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 64(12), 436. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15361>

Panteliadis, C., Panteliadis, P., & Vassilyadi, F. (2013). Hallmarks in the history of cerebral palsy: from antiquity to mid-20th century. *Brain and Development*, 35(4), 285-292.

Pasqualotto, A., Mazzoni, N., Bentenuto, A., Mule, A., Benso, F., & Venuti, P. (2021). Effects of cognitive training programs on executive function in children and adolescents with Autism Spectrum Disorder: A systematic review. *Brain Sciences*, 11(10), 1280.

Pastorino, G. M. G., Operto, F. F., Padovano, C., Vivenzio, V., Scuoppo, C., Pastorino, N., Roccella, M., Vetri, L., Carotenuto, M., & Coppola, G. (2021). Social cognition in neurodevelopmental disorders and epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.658823>

Paul, S., Nahar, A., Bhagawati, M., & Kunwar, A. J. (2022). A review on recent advances of cerebral palsy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/2622310>

Pavone, P., Gulizia, C., Le Pira, A., Greco, F., Parisi, P., Di Cara, G., ... & Ruggieri, M. (2020). Cerebral palsy and epilepsy in children: clinical perspectives on a common comorbidity. *Children*, 8(1), 16.

Pennington, L., & McConachie, H. (2001). Interaction between children with cerebral palsy and their mothers: the effects of speech intelligibility. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 36, 371–393.

Peter, M. (2018). A review of joint attention and social cognitive brain systems in typical development and autism spectrum disorder. *European Journal of Neuroscience*, 47, 497–514.

Petrides, M. (2005). 15 The Rostral-Caudal Axis of Cognitive Control within the Lateral Frontal Cortex. In *From monkey brain to human brain: a Fyssen Foundation symposium* (p. 293). MIT Press.

Pharoah, P. O. (2007). Prevalence and pathogenesis of congenital anomalies in cerebral palsy. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*.

Phelps, W. M. (1941). The management of the cerebral palsies. *Journal of the American Medical Association*, 117, 1621–1625.

Philip, S. S., & Dutton, G. N. (2014). Identifying and characterising cerebral visual impairment in children: a review. *Clinical and Experimental Optometry*, 97(3), 196-208.

Piaget, J., & Inhelder, B. (2016). *Psicología del niño* (ed. renovada). Ediciones Morata.

Piovesana, A. M., Ross, S., Whittingham, K., Ware, R. S., & Boyd, R. N. (2015). Stability of executive functioning measures in 8-17-year-old children with unilateral cerebral palsy. *Clinical Neuropsychology*, 29(1), 133–149.

Pirila, S., van der Meere, J. J., Rantanen, K., Jokiluoma, M., & Eriksson, K. (2011). Executive functions in youth with spastic cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*, 26(7), 817–821. <https://doi.org/10.1177/0883073810392584>

Powell, K. B., & Voeller, K. K. (2004). Prefrontal executive function syndromes in children. *Journal of Child Neurology*, 19(10), 785–797.

Pueyo, R., Junque, C., & Vendrell, P. (2003). Neuropsychologic differences between bilateral dyskinetic and spastic cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*, 18, 845–850.

Pueyo, R., Junque, C., Vendrell, P., Narberhaus, A., & Segarra, D. (2008). Raven's Coloured Progressive Matrices as a measure of cognitive functioning in Cerebral Palsy. *Journal of Intellectual Disability Research*, 52(5), 437–445.

Pueyo, R., Junqué, C., Vendrell, P., Narberhaus, A., & Segarra, D. (2009). Neuropsychologic impairment in bilateral cerebral palsy. *Pediatric Neurology*, 40(1), 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.08.003>

Qin, Y., Sun, B., Zhang, H., Li, Y., Zhang, T., Luo, C., Sun, C., & Yao, D. (2019). Aberrant interhemispheric functional organization in children with dyskinetic cerebral palsy. *BioMed Research International*, <https://doi.org/10.1155/2019/4362539>

Sachs, B., & Peterson, F. (1890). A study of the cerebral palsies of early life. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 17, 295–332.

Sadowska, M., Sarecka-Hujar, B., & Kopyta, I. (2020). Cerebral palsy: Current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1505–1518. <https://doi.org/10.2147/NDT.S235165>

Sandberg, A. D., & Dahlgren, S. (2012). Theory of mind in children with cerebral palsy: The impact of limited expressive linguistic abilities. *Access to language and cognitive development*, 62.

Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesthesia & analgesia*, 126(5), 1763-1768. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>

Schaefer, G. B. (2008). Genetics Considerations in Cerebral Palsy. *Seminars in Pediatric Neurology*, 15, 21–26.

Scheck, S. M., Boyd, R. N., & Rose, S. E. (2012). New insights into the pathology of white matter tracts in cerebral palsy from diffusion magnetic resonance imaging: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(8), 684-696.

Schenkel, L. S., Spaulding, W. D., & Silverstein, S. M. (2012). New insights into the pathology of white matter tracts in cerebral palsy from diffusion magnetic resonance imaging: A systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(8), 684–696. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04332.x>

Schneck, C. M. (2013). Visual perception. *Occupational Therapy for Children*. sixth ed. Mosby Inc, 373-403.

Schiariti, V., & Mâsse, L. C. (2015). Relevant areas of functioning in children with cerebral palsy based on the international classification of functioning, disability and health coding system: a clinical perspective. *Journal of child neurology*, 30(2), 216-222.

Shinaver, C. S., Entwistle, P.C., y Söderqvist, S. (2014). Cogmed WM training: reviewing the reviews. *Applied Neuropsychology*. Child, 3(3), 163-172.

Schneider, D., Slaughter, V. P., Bayliss, A. P., & Dux, P. E. (2013). A temporally sustained implicit theory of mind deficit in autism spectrum disorders. *Cognition*, 129(2), 410–417.

Schneider, R. E., Ng, P., Zhang, X., Andersen, J., Buckley, D., Fehlings, D., ... & Oskoui, M. (2018). The association between maternal age and cerebral palsy risk factors. *Pediatric Neurology*, 82, 25-28.

Scherf, K. S., & Scott, L. S. (2012). Connecting developmental trajectories: Biases in face processing from infancy to adulthood. *Developmental Psychobiology*, 54(6), 643-663.

Schenkel, L. S., Spaulding, W. D., & Silverstein, S. M. (2005). Poor premorbid social functioning and theory of mind deficit in schizophrenia: Evidence of reduced context processing? *Journal of Psychiatric Research*, 39, 499–508.

Sherwell, S., Reid, S. M., Reddihough, D. S., Wrennall, J., Ong, B., & Stargatt, R. (2014). Measuring intellectual ability in children with cerebral palsy: Can we do better? *Research in Developmental Disabilities*, 35, 2558–2567.

Sigurdardottir, S., Eiriksdottir, A., Gunnarsdottir, E., Meintema, M., Arnadottir, U., & Vik, T. (2008). Cognitive profile in young Icelandic children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50, 357–362.

Simion, F., & Giorgio, E. D. (2015). Face perception and processing in early infancy: inborn predispositions and developmental changes. *Frontiers in Psychology*, 6, 969.

Simons, D. J., Boot, W. R., Charness, N., Gathercole, S. E., Chabris, C. F., Hambrick, D. Z., et al. (2016). Do “brain-training” programs work? *Psychological Science in the Public Interest*, 17(3), 103–186.

Singh, J., Arun, P., & Bajaj, M. K. (2021). Theory of mind and executive functions in children with attention deficit hyperactivity disorder and specific learning disorder. *Indian journal of psychological medicine*, 43(5), 392–398.

Slaughter, V. (2015). Theory of mind in infants and young children: A review. *Australian Psychologist*, 50(3), 169–172.

Smithers-Sheedy, H., Badawi, N., Blair, E., Cans, C., Himmelmann, K., Krägeloh-Mann, I., ... Wilson, M. (2014). What constitutes cerebral palsy in the twenty-first century? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 56(4), 323–328.

Smithers-Sheedy, H., McIntyre, S., Gibson, C., Meehan, E., Scott, H., Goldsmith, S., Watson, L., Badawi, N., Walker, K., & Novak, I. (2016). Findings from the Australian Cerebral Palsy Register, birth years 1993 to 2006. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 58, 5–10. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13026>

Stadskleiv, K., Jahnsen, R., Andersen, G. L., & von Tetzchner, S. (2017). Executive functioning in children aged 6–18 years with cerebral palsy. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 29, 663–681.

Stadskleiv, K., Jahnsen, R., Andersen, G. L., & von Tetzchner, S. (2018). Neuropsychological profiles of children with cerebral palsy. *Developmental*

Neurorehabilitation, 21, 108–120. From <https://onlinelibrary-wiley-com.sire.ub.edu/doi/10.1111/dmcn.14463>

Stadskleiv, K. (2020). Cognitive functioning in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 62(3), 283-289.

Stiers, P., Vanderkelen, R., Vanneste, G., Coene, S., De Rammelaere, M., & Vandenbussche, E. (2002). Visual–perceptual impairment in a random sample of children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 44(6), 370-382.

Straub, K., & Obrzut, J. E. (2009). Effects of cerebral palsy on neuropsychological function. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 21, 153-167.

Stuss, D. T., Levine, B., Alexander, M. P., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, L., ... & Izukawa, D. (2000). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, 38(4), 388-402.

Srivastava, S., Lewis, S. A., Kruer, M. C., & Poduri, A. (2022). Underrepresentation of the term cerebral palsy in clinical genetics databases. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 188(12), 3555-3557.

Surman, G., Hemming, K., Platt, M. J., Parkes, J., Green, A., Hutton, J. y Kurinczuk, J. J. (2009). Children with cerebral palsy: severity and trends over time. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 23, 513–521.

Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. (2000). Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE): A collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42, 816–824.

Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. (2007). The definition and classification of cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 49(109), 1–44.

Szpindel, A., Myers, K. A., Ng, P., Dorais, M., Koclas, L., Pigeon, N., ... & Oskoui, M. (2022). Epilepsy in children with cerebral palsy: A data linkage study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 64(2), 259-265.

Raichle, M. E. (2010). Two views of brain function. *Trends in cognitive sciences*, 14(4), 180-190.

Raju, T. N. (2006). Historical perspectives on the etiology of cerebral palsy. *Clinics in Perinatology*, 33(2), 233–250. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2006.03.006>

Ramstad, K., Jahnsen, R., Skjeldal, O. H., & Diseth, T. H. (2012). Parent-reported participation in children with cerebral palsy: The contribution of recurrent musculoskeletal pain and child mental health problems. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(9), 829–835.

Rapport, M. D., Orban, S. A., Kofler, M. J., & Friedman, L. M. (2013). Do programs designed to train working memory, other executive functions, and attention benefit children with ADHD? A meta-analytic review of cognitive, academic, and behavioral outcomes. *Clinical Psychology Review*, 33, 1237–1252. doi: 10.1016/j.cpr.2013.08.005.

Reid, S. M., Dagia, C. D., Ditchfield, M. R., Carlin, J. B., & Reddiough, D. S. (2014). Population-based studies of brain imaging patterns in cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 56(3), 222-232.

Riva, D., Franceschetti, S., Erbetta, A., Baranello, G., Esposito, S., & Bulgheroni, S. (2013). Congenital brain damage: cognitive development correlates with lesion and electroencephalographic features. *Journal of child neurology*, 28(4), 446-454.

Raven, J. C., Court, J. J., & Raven, J. (2011). Raven matrices progresivas: CPM color, SPM general. *TEA ediciones*.

Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., Goldstein, M., Bax, M., Damiano, D., ... Jacobsson, B. (2007). A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Developmental Medicine and Child Neurology*. Supplement, 109, 8–14.

Takeuchi, H., Taki, Y., Sassa, Y., Hashizume, H., Sekiguchi, A., Fukushima, A., & Kawashima, R. (2013). Brain structures associated with executive functions during everyday events in a non-clinical sample. *Brain Structure and Function*, 218, 1017-1032.

Taulbee, L. R., & Folsom, J. C. (1966). Reality orientation for geriatric patients. *Psychiatric Services*, 17(5), 133-135.

Tajmirriyahi, M., Nejati, V., Pouretmad, H., & Sepehr, R. M. (2013). Reading the mind in the face and voice in parents of children with Autism Spectrum Disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(12), 1543–1550.

Thatcher, R. W. (1997). Human frontal lobe development: A theory of cyclical cortical reorganization. *In Development of the Prefrontal Cortex: Evolution, Neurobiology, and Behavior*, 85–113.

Toronto AS. Screening test of Spanish grammar. Illinois: *Northwestern University Press*; 1973.

Tousignant, B., Eugène, F., & Jackson, P. L. (2017). A developmental perspective on the neural bases of human empathy. *Infant Behavior and Development*, 48, 5-12.

Trønnes, H., Wilcox, A.J, Lie, RT, Markestad T, Moster D (2014): Risk of cerebral palsy in relation to pregnancy disorders and preterm birth: A national cohort study. *Dev Med Child Neurol*, 56, 779–785.

Türkoğlu, G., Türkoğlu, S., Çelik, C., & Halil, U. (2017). Intelligence, functioning, and related factors in children with cerebral palsy. *Archives of Neuropsychiatry*, 54(1), 33. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.12676>

Van Der Slot, W. M., Nieuwenhuijsen, C., Van Den Berg-Emons, R. J., Bergen, M. P., Hilberink, S. R., Stam, H. J., & Roebroek, M. E. (2012). Chronic pain, fatigue, and depressive symptoms in adults with spastic bilateral cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(9), 836–842. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04371.x>

Van der Molen, M., Van Luit, J. E. H., Van der Molen, M. W., Klugkist, I., & Jongmans, M. J. (2010). Effectiveness of a computerised working memory training in adolescents with mild to borderline intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(5), 433-447.

Virella, D., Pennington, L., Andersen, G. L., Andrada, M. D. G., Greitane, A., Himmelmann, K., ... & Surveillance of Cerebral Palsy in Europe Network. (2016). Classification systems of communication for use in epidemiological surveillance of children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 58(3), 285-291.

Voorman, J. M., Dallmeijer, A. J., Van Eck, M., Schuengel, C., & Becher, J. G. (2010). Social functioning and communication in children with cerebral palsy: association with disease characteristics and personal and environmental factors. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(5), 441-447.

Vos, R. C., Dallmeijer, A. J., Verhoef, M., Van Schie, P. E., Voorman, J. M., Wiegerink, D. J., ... & PERRIN+ Study Group. (2014). Developmental trajectories of receptive and expressive communication in children and young adults with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 56(10), 951-959.

Wade, M., Prime, H., Jenkins, J. M., Yeates, K. O., Williams, T., & Lee, K. (2018). On the relation between theory of mind and executive functioning: A developmental cognitive neuroscience perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, 25, 2119-2140.

Wade, S. L., Narad, M. E., Shultz, E. L., Kurowski, B. G., Miley, A. E., Aguilar, J. M., & Adlam, A.-L. R. (2018). Technology-assisted rehabilitation interventions following pediatric brain injury. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 62(2), 187-202. doi: 10.23736/S0390-5616.17.04277-1

Walenista, W., Izydorczyk, B., Lipowska, M., Markevych, I., Baumbach, C., Mysak, Y., et al. (2023). Family Functioning Style as a Predictor of the Quality of Cognitive Functioning of Primary School Students With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 27(8), 867–879.

Wallace, S. J. (2001). Epilepsy in cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 43, 713–717.

Watson, R., & Pennington, L. (2015). Assessment and management of the communication difficulties of children with cerebral palsy: A UK survey of SLT practice. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 50(2), 241-259.

Waxer, M., & Morton, J. B. (2011). The development of future-oriented control: An electrophysiological investigation. *NeuroImage*, 56(3), 1648-1654.

Weierink, L., Vermeulen, R. J., & Boyd, R. N. (2013). Brain structure and executive functions in children with cerebral palsy: A systematic review. *Research in Developmental Disabilities*, 34(5), 1678–1688. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.01.035>

Westerberg, H., & Klingberg, T. (2007). Changes in cortical activity after training of working memory: a single-subject analysis. *Physiology and Behavior*, 92, 186–192.

Westwood, S. J., Parlatini, V., Rubia, K., Cortese, S., & Sonuga-Barke, E. J. (2023). Computerized cognitive training in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a meta-

analysis of randomized controlled trials with blinded and objective outcomes. *Molecular Psychiatry*, 28(4), 1402-1414.

White-Koning M, Arnaud C, Dickinson HO, Thyen U, Beckung E, Fauconnier J, et al. Determinants of child-parent agreement in quality-of-life reports: a European study of children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 2007;120(4):e804-14.

Williams, B. T., Gray, K. M., & Tonge, B. J. (2012). Teaching emotion recognition skills to young children with autism: a randomised controlled trial of an emotion training programme. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(12), 1268-1276.

Wilson, B. A., Gracey, F., Evans, J. J., & Bateman, A. (2009). *Neuropsychological Rehabilitation*. New York: Cambridge University Press.

Wilson, J., Andrews, G., Hogan, C., Wang, S., & Shum, D. H. (2018). Executive function in middle childhood and the relationship with theory of mind. *Developmental Neuropsychology*, 43(3), 163-182.

Zanto, T. P., Rubens, M. T., Thangavel, A., & Gazzaley, A. (2011). Causal role of the prefrontal cortex in top-down modulation of visual processing and working memory. *Nature neuroscience*, 14(5), 656-661.

Zelazo, P. D., & Carlson, S. M. (2012). Hot and cool executive function in childhood and adolescence: Development and plasticity. *Child Development Perspectives*, 6(4), 354-360. <https://doi.org/10.1111/j.1750-8606.2012.00246.x>

